

Rekomendacja nr 84/2025 z dnia 26 czerwca 2025 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Piasky (krowalimab), w ramach programu lekowego
B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (ICD-10 D59.5)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Piasky (krowalimab), w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (ICD-10 D59.5)” w nowej grupie limitowej z bezpłatnym poziomem odpłatności.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy wprowadzenia do refundacji w programie lekowym [PL] B.96 kolejnego inhibitora dopełniacza krowalimabu [CRO]. Oceniana technologia jest przeznaczona do podawania dożylnego (dawka początkowa), a następnie kontynuacji leczenia w podaniach podskórnych co 4 tyg. Populację docelową stanowią pacjenci od 12 roku życia, zarówno nieleczeni uprzednio jak i leczeni innym inhibitorem układu dopełniacza przez co najmniej 6 miesięcy i pozostają stabilni klinicznie. Aktualnie finansowane w PL leczenie rawulizumabem [RAW] lub ekulizumabem [EKU] jest przeznaczone wyłącznie do stosowania dożylnego odpowiednio co 8 lub 2 tyg. W bieżącym roku Agencja pozytywnie oceniła zasadność objęcia refundacją iptakopanu – doustnej terapii dla pacjentów z populacji docelowej. Mając na względzie powyższe wskazuje się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne, niemniej oceniana technologia jest przeznaczona w dłuższej perspektywie leczenia do podawania podskórnego. Podanie podskórne wiąże się z niższym kosztem podawania leku w porównaniu do leków stosowanych w infuzjach dożylnych.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na dwóch badaniach RCT. Pierwsze z nich – COMMODORE 1, oceniało skuteczność u pacjentów zmieniających leczenie inhibitorem dopełniacza względem EKU. Drugie z nich – COMMODORE 2, również miało na celu względną ocenę skuteczności z EKU w populacji pacjentów dorosłych nieleczonych uprzednio inhibitorami. Ogółem skuteczność kliniczna CRO była porównywalna do EKU. Populacja pediatryczna była włączana do nierandomizowanych ramion wskazanych badań klinicznych. Dane o skuteczności CRO wśród dzieci pochodzą od pojedynczych przypadków, wskazując na porównywalne wyniki do tych osiąganych w populacji dorosłych. Jako ograniczenia należy wskazać, że w pierwszym badaniu nie osiągnięto wielkości populacji pozwalającej na wnioskowanie o względnej skuteczności, cel został zmieniony wyłącznie na ocenę bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, skuteczność była oceniana wyłącznie eksploracyjnie. Porównania z RAW zostały przedstawione przez wnioskodawcę jako wewnętrzne, niepublikowane dane. Niemniej, nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic.

Analiza minimalizacji kosztów zarówno dostarczona przez wnioskodawcę jak i zaktualizowana przez analityków Agencji wskazuje, że CRO byłby technologią porównywalną kosztowo względem komparatorów. Wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji nie uległyby znaczącej zmianie. Niemniej, należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaniami m.in. w zakresie udziałów w rynku, w związku z czym pożądane jest dążenie do neutralności finansowej CRO względem refundowanych komparatorów RAW/EKU.

Rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne. W irlandzkiej (NCPE) przedstawiono negatywne zalecenie dla przeprowadzenia pełnych analiz HTA ze względu na niekorzystne warunki finansowe. Agencje brytyjska (NICE) oraz szkocka (SMC) podjęły pozytywne rozstrzygnięcia, wskazując na zawarte

porozumienie cenowe. Niemiecka ocena G-Ba wskazuje na brak dowodów na dodatkową korzyść terapeutyczną względem komparatorów dostępnych w systemie.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, uważa za zasadne finansowanie krowalimabu w programie lekowym B.96.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Piasky (krowalimab), 340 mg, 2 ml, roztwór do wstrzykiwań, GTIN 07613326085861 (cena zbytu netto [CZN] [REDACTED] zł); w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) to nabyta choroba klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołana mutacją somatyczną genu PIGA położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek. Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopoezy w szpiku. Nocna napadowa hemoglobinuria rozpoznawana jest w każdym wieku, choć najczęściej u młodych osób. Występowanie choroby szacuje się na ok. 1,3/1 mln osób/rok.

Rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 20 nowych przypadków. Różnorodność objawów utrudnia i opóźnia diagnozę – szczególnie w przypadkach objawiających się podobnie do ostrych chorób chirurgicznych jamy brzusznej. W programie lekowym B.96, dla okresu danych między styczniem 2014 r. a czerwcem 2024 r. leczonych było łącznie 110 pacjentów. Kobiety stanowiły 21%. Średni wiek pacjenta wyniósł 37 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych, komparatorami dla wnioskowanej technologii w populacji dzieci i młodzieży jest ekulizumab, a w populacji dorosłych dodatkowo rawulizumab.

W procesie refundacyjnym aktualnie jest również iptakopan oraz danikopan. Iptakopan był oceniany do stosowania zarówno w populacji pacjentów uprzednio nie leczonych inhibitorem C5 (RAW/EKU), jak i po terapii inhibitorem C5. Różnica polega na tym, że w warunkach zmiany leczenia wskazano na utrzymującą się niedokrwistość pomimo co najmniej 3-miesięcznego leczenia RAW/EKU. Zakres ocenionych wskazań dla danikopanu obejmował wyłącznie pacjentów po stwierdzonej nieskuteczności leczenia RAW/EKU, rozumianej jako utrzymująca się niedokrwistość.

Opis wnioskowanego świadczenia

Krowalimab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy G1 wiążącym się swoiście i z wysokim powinowactwem do składowej C5 układu dopełniacza, hamując jej rozpad na składniki C5a i C5b, w ten sposób zapobiegając powstawaniu kompleksu atakującego błonę. Zahamowanie przez krowalimab końcowej aktywacji dopełniacza ogranicza u pacjentów z PNH zależną od niej hemolizę wewnątrznaczyniową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Piasky jest wskazany jako monoterapia pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u pacjentów z hemolizą, z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby lub pacjentów stabilnych klinicznie po leczeniu inhibitorem

składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo w dwóch badaniach randomizowanych względem ECU. Badanie COMMODORE 1 (45 CRO; 44 ECU) oceniało eksploracyjnie skuteczność CRO vs ECU u pacjentów z PNH wcześniej leczonych C5i. Głównym celem COMMODORE 2 (135 CRO; 69 ECU) było wykazanie nie gorszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) CRO względem ECU u pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych C5i. Populacja pediatryczna była włączana do nierandomizowanych ramion wskazanych badań klinicznych. W ocenie wnioskodawcy oba RCT charakteryzuje niskie ryzyko błędu systematycznego. Należy jednak podkreślić, że zarówno wystąpiły zastrzeżenia w zakresie uzyskiwanych efektów interwencji (badanie otwarte, brak zaślepienia i informacji o tym, czy jakiegokolwiek interwencje poza protokołem były stosowane w badanych grupach) oraz w zakresie pomiaru subiektywnych punktów końcowych.

Zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego B.96 podstawą wyłączenia pacjenta z leczenia jest brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia). W rekomendacji przedstawiono wyniki referujące do punktu końcowego dotyczącego braku konieczności przetoczeń – potencjalnie istotny klinicznie punkt końcowy, ze względu na zaangażowanie zasobów systemu opieki zdrowotnej, rozumianych jako dodatkową wizytę pacjenta w ośrodku, prawdopodobną hospitalizację, zapewnienie odpowiedniej ilości jednostek właściwej grupy krwi.

Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność

Brak konieczności przetoczeń krwi

- porównanie bezpośrednie CRO z ECU po 25 tyg., populacja dorosłych:
 - populacja nieleczonych uprzednio:
66% CRO; 68% ECU; różnica -2,8 (95% CI: -15,7; 11,1) p.p.; *non-inferior*;
 - populacja leczonych uprzednio:
80% CRO; 78% ECU; różnica 1,8 (-16,7; 19,9) p.p.; brak możliwości wnioskowania;
- porównanie pośrednie CRO względem RAW, populacja dorosłych:
 - populacja nieleczonych uprzednio:
różnica [] p.p.; brak istotności statystycznej;
 - populacja leczonych uprzednio:
różnica [] p.p.; brak istotności statystycznej;
- populacja pediatryczna (EPAR Piasky): 67% (porównywalna skuteczność).

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w AWA.

Bezpieczeństwo

W zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych dla CRO nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic względem zarówno ECU w RCT jak i RAW w porównaniu pośrednim.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Piasky

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (18,9% u pacjentów, u których zmieniono leczenie z innego inhibitora C5 na krowalimab), zakażenie górnych dróg oddechowych (18,6%), gorączka (13,5%), ból głowy (10,9%)

oraz reakcje związane z wlewem (10,2%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym były reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (4% u pacjentów po zmianie leczenia z innego C5i) i zapalenie płuc (1,5%). Wyniki pozyskane od 44 pacjentów biorących udział w badaniu COMPOSER, w którym mediana czasu leczenia wyniosła 4,69 roku (zakres od 0,4 do 6,3 lat) nie wskazały na istnienie dodatkowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania tego leku.

Ograniczenia oceny klinicznej

- Nie osiągnięto planowanej wielkości populacji, co wiąże się z oceną skuteczności leczenia za pomocą eksploracyjnych punktów końcowych. W badaniach nie stosowano zaślepienia co dodatkowo wpływa na obniżenie wiarygodności raportowanych wyników.
- Dane dla populacji pediatrycznej pochodzą od pojedynczych przypadków rekrutowanych do nierandomizowanych ramion badań.
- Wyniki dotyczące porównania krowalimabu z rawulizumabem pochodzą z nieopublikowanej metaanalizy dostarczonej przez wnioskodawcę jako materiał niejawnny.
- Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (60 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] względem EKU i RAW w populacjach wnioskowanych. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty przełomu hemolitycznego.

Wyniki analizy podstawowej [z RSS]

- populacja dorosłych:
tańszy o [REDACTED] zł od EKU i o [REDACTED] zł od RAW;
- populacja dzieci:
tańszy o [REDACTED] zł względem EKU.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, masę ciała pacjentów czy prawdopodobieństwo wystąpienia przełomu hemolitycznego. W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie doszło do zmiany wnioskowania.

Oszacowania Agencji

Uwzględniając RSS komparatorów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej, niemniej zmniejszyła się wielkość różnic. Oszacowano [REDACTED] zł (dorośli; EKU); [REDACTED] zł (dorośli; RAW) oraz [REDACTED] zł (dzieci; EKU) odpowiednio.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

- Model wnioskodawcy nie umożliwia zmiany terapii na rawulizumab w przypadku pacjentów pediatrycznych, którzy ukończyli 18 r.ż. Nie uwzględnia również możliwości zmiany terapii na pegcetakoplan w kolejnej linii leczenia.
- Należy mieć na uwadze również ograniczenia związane z danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej oraz niepewność w zakresie rzeczywistej sprawozdawczości kosztów podawania.

5

Brytyjska oraz szkocka agencja podjęły pozytywne rozstrzygnięcie, wskazując na zawarte porozumienie cenowe. Niemiecka instytucja G-Ba wskazuje na brak dowodów na dodatkową korzyść terapeutyczną.

Wnioskowana technologia jest finansowana w 4 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2025 z dnia 23 czerwca 2025 roku w sprawie oceny leku Piasky (krowalimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5).
2. Raport nr OT.423.1.23.2025 „Piasky (krowalimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”; Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 10 czerwca 2025 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.4049.2024.13.RBO) w sprawie oceny leku: Piasky (krowalimab), 340 mg, 2 ml, roztwór do wstrzykiwań, GTIN 07613326085861 w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.