



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Cerdelga (eliglustat)
w ramach programu lekowego:

„Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych
z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E 75.2)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.23.2018

Data ukończenia: 20 września 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Genzyme Europe B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 330) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Genzyme Europe B.V.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 330) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ELI	eliglustat
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERT/ETZ	Enzymatyczna terapia zastępcza (enzyme replacement therapy)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IMI	imigluceraza
ITT	Populacja zgodna z intencją leczenia (intention to treat)
j	jednostka
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
LYG	Zyskane lata życia (life years gain)
LS mean	Średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (least square)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (number needed to harm)
NNT	liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (number needed to treat)
NS	Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PP	Populacja zgodna z protokołem badania (per protocol)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SRT	Terapia redukująca substrat (substrate reduction therapy)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VEL	welagluceraza alfa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	56
6.4.	Komentarz Agencji	56
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	58
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
11.	Kluczowe informacje i wnioski	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66
14.	Źródła.....	67
15.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.07.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.827.2018.10.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cerdelga (eliglustat), kapsułki twarde, 84 mg, 56 kapsułek, EAN: 5909991205942
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Holandia

Wnioskodawca

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.07.2018 r., znak PLR.4600.827.2018.10.PB (data wpływu do AOTMiT 18.07.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cerdelga (eliglustat), kapsułki twarde, 84 mg, 56 kapsułek, EAN: 5909991205942

w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustat (ICD-10 E75.2)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.08.2018 r., znak OT.4331.23.2018.TG.11. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.08.2018 r., pismem z dnia 30.08.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, kwiecień 2018,
- Analiza efektywności klinicznej: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, kwiecień 2018,
- Analiza ekonomiczna: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, marzec 2018,
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, marzec 2018,
- Analiza racjonalizacyjna dla leku „Cerdelga® (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, marzec 2018.

Oraz analizy stanowiące uzupełnienie zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.23.2018.TG.11:

- Analiza ekonomiczna: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”. [redacted] Kraków, sierpień 2018,
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted] Kraków, sierpień 2018.

Wnioskodawca przekazał również wraz z uzupełnieniami dodatkowy dokument pt. [redacted]

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cerdelga (eliglustat), kapsułki twarde, 84 mg, 56 kapsulek, EAN: 5909991205942
Kod ATC	A16AX10
Substancja czynna	eliglustat
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustat (ICD-10 E75.2)”
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Cerdelga powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>U pacjentów ze średnim (IM) i szybkim metabolizmem (EM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów ze słabym metabolizmem (PM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę; nie należy podwajać kolejnej dawki.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby o ultraszybkim (URM, ang. ultra-rapid metaboliser) lub nieokreślonym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6</i></p> <p>Produktu leczniczego Cerdelga nie należy stosować u pacjentów z ultraszybkim (URM) lub nieokreślonym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.4).</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>Produktu leczniczego Cerdelga nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie można zalecić żadnego dawkowania.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>Produktu leczniczego Cerdelga nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu nie można zalecić żadnego dawkowania.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65. roku życia)</i></p> <p>Do badań klinicznych włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cerdelga u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p>
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Eliglustat jest silnym i swoistym inhibitorem syntazy glukozyloceramidu i w przypadku GD1 działa na zasadzie SRT (ang. substrate reduction therapy) - terapii redukcji substratu. Celem SRT jest ograniczenie tempa syntezy głównego substratu – glukozyloceramidu (GL-1) w celu dopasowania do zaburzonego tempa katabolizmu u pacjentów z GD1, zapobiegając w ten sposób nagromadzeniu się glukozyloceramidu i łagodząc objawy kliniczne.

Źródło: ChPL Cerdelga

Oprócz wnioskowanego opakowania produktu leczniczego Cerdelga dopuszczone do obrotu są również inne opakowania tego produktu: 14 kapsulek, EAN: 5909991341374 i 196 kapsulek, EAN: 5909991205959.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.01.2015 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Cerdelga jest wskazany do długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. Gaucher disease type 1) ze słabym (PM, ang. poor metabolisers), średnim (IM, ang. intermediate metaboliser) lub szybkim (EM, ang. extensive metaboliser) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.
Status leku sierocego	TAK (choroba Gauchera)
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu, zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w artykule 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Cerdelga

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cerdelga nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Cerdelga, kapsułki twarde, 84 mg: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka w następującym brzmieniu: [REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. [REDACTED] 2. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. [Redacted] 2. [Redacted] 3. [Redacted] 4. [Redacted] 5. [Redacted] 6. [Redacted] 7. [Redacted]
Kryteria zmiany leczenia eliglustatem na enzymatyczną terapię zastępczą	<ol style="list-style-type: none"> 4) [Redacted]
Schemat dawkowania leków w Programie	[Redacted]
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach Programu	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami oraz programem lekowym.

Lek miałby być finansowany w ramach programu lekowego, stąd wskazany poziom odpłatności to lek dostępny bezpłatnie.

Wnioskodawca zaproponował RSS polegający

(porównaj

Rozdział 5.2.2).

Lek miałby zostać włączony do

Według wnioskodawcy argumentem

U osób z chorobą Gauchera refundowane są dwa leki we wskazaniach odmiennych od wnioskowanego dla produktu Cerdelga, tj. produkt Cerezyme (imiglucerasa, grupa limitowa: 1065.0, Imiglucerasum) we wskazaniu leczenie dzieci i dorosłych z typem 1 i 3 choroby Gauchera oraz produkt VPRIV (welaglucerasa alfa, grupa limitowa: 1123.0, Welaglucerasa alfa) we wskazaniu leczenie dzieci i dorosłych z typem 1 choroby Gauchera.

Dodatkowo, wnioskodawca wskazuje na

Należy mieć na uwadze, że zapisy ustawy o refundacji mówią

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Choroba Gauchera (Gaucher disease – GD) to lizosomalna choroba spichrzeniowa, na którą składają się trzy główne postaci (typ 1, 2 i 3), postać płodowa oraz wariant z zajęciem serca. Choroba Gauchera jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, a jej przyczyną są najczęściej mutacje punktowe genu glukocerebrozydazy GBA1, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21). Prowadzi to do obniżenia aktywności enzymu glukocerebrozydazy, który hydrolizuje glukozyloceramid do ceramidu i glukozy. Do chwili obecnej zostało opisanych ponad 600 mutacji w genie GBA1, a najczęstsze z nich to c.1226A>G (N370S) oraz c.1448T>C (L444P), które występują u ponad 50 % pacjentów.

Choroba Gauchera typu 1 to przewlekła postać choroby Gauchera bez objawów neurologicznych charakteryzująca się organomegalią, zajęciem kości i cytopenią.

Źródło: Orpha 355, Orpha 77259, Sumskiene 2017

Klasyfikacja

Objawy neurologiczne są najważniejszym kryterium podziału klinicznego na postać nieneuronopatyczną (typ 1) i neuronopatyczną (typ 2 i 3).

Typ 1 występuje częściej w populacji kaukaskiej. W przeciwieństwie do postaci neuronopatycznej (typy 2 i 3) objawy kliniczne pojawiają się w każdym wieku, zwykle po okresie dzieciństwa, a czasami dopiero u osób dorosłych. Choroba Gauchera typu 2 występuje rzadziej niż typu 1 (1 na 100 tys.). Charakteryzuje ją szybki postęp zmian neurologicznych, a także zajęcie narządów wewnętrznych, co prowadzi do zgonu w ciągu pierwszych 2 lat życia. Objawy kliniczne w typie 3 (częstość występowania podobna jak typie 2) narastają wolniej, pośrednio między typem 1 i 2, pojawiają się w dzieciństwie i prowadzą do zgonu między 2 a 4 dekadą życia.

Źródło: AWA AOTM-RK-4351-9/2013

Epidemiologia

Choroba Gauchera jest zaliczana do chorób ultrarazadkich, czyli takich, które występują u mniej niż jednej osoby na 50 000 mieszkańców. Występowanie choroby Gauchera jest panetyczne, co oznacza, że stwierdza się ją wśród przedstawicieli wszystkich grup etnicznych. Uważa się, że w krajach zachodnich choroba Gauchera występuje z częstością ok. 1/40 000 do 1/60 000 urodzeń w populacji ogólnej. Jednak wśród ludności żydowskiej pochodzenia aszkenazyjskiego zapadalność na chorobę Gauchera jest dużo większa i wynosi 1/800 żywych urodzeń, a ilość nosicieli w tej populacji szacuje się na 1 na 17 osób. Zapadalność na formy neuronopatyczne choroby Gauchera jest mniejsza i ocenia się, że wynosi ona 1/500 000. Na pewnych obszarach geograficznych występowanie choroby Gauchera jest wyraźnie częstsze od pozostałych.

W Polsce żyje obecnie ok. 100 pacjentów z rozpoznaną chorobą Gauchera, ale wydaje się, że jest to liczba za mała w stosunku do przewidywanej zapadalności na tą chorobę i prawdopodobnie wielu chorych w Polsce może być w dalszym ciągu niezdiagnozowanych.

Źródło: Sumskiene 2017

Objawy i diagnostyka

Pomimo że chorobę można rozpoznać w każdym wieku, połowa pacjentów w momencie rozpoznania ma mniej niż 20 lat. Obraz kliniczny jest zróżnicowany ze sporadycznymi postaciami bezobjawowymi. Charakteryzuje się częstym osłabieniem, opóźnieniem wzrostu lub opóźnieniem dojrzewania, splenomegalią (90% przypadków), która może być powikłana zawałami śledziony (czasami nadkażonymi), hepatomegalią (80% przypadków), która w rzadkich przypadkach może postępować w kierunku zwłóknienia i marskości. Nieprawidłowości kości są obecne w 80% przypadków. Objawiają się deformacjami, osteopenią, która czasami jest przyczyną patologicznych złamań lub kompresji kręgow, zawałów kości lub nawet aseptycznej martwicy kości. Rzadko dochodzi do zajęcia innych narządów (objawowe zapalenie płuc, zajęcie nerek i serca). Często występuje pancytopenia połączona z różnego stopnia małopłytkowością (czasami ciężką), niedokrwistością i rzadziej leukoneutropenią. Często występuje poliklonalna hipergammaglobulinemia, czasami powikłana gammopatią monoklonalną.

Źródło: Orpha 77259

Leczenie

Dostępne metody leczenia choroby Gauchera obejmują przede wszystkim:

- 1) enzymatyczną terapię zastępczą (ang. *enzyme replacement therapy*; ERT);
- 2) terapię redukującą substrat (ang. *substrate reduction therapy*; SRT).

Pomimo rejestracji w Unii Europejskiej dwóch preparatów doustnych do SRT, w Polsce refundowane są jedynie preparaty do ERT zawierające imiglucerazę oraz velaglucerazę-alfa. Do wspomagających metod leczenia choroby Gauchera zalicza się stosowanie w uzasadnionych przypadkach bifosfonianów (np. pamidronat), częściową splenektomię, chirurgię ortopedyczną, przeszczepienie wątroby, leczenie przeciwbólowe i inne.

Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek hematopoetycznych (allo-SCT) było przed erą ERT ryzykowną, ale jedyną metodą leczenia choroby Gauchera. Współcześnie allo-SCT jest tylko wyjątkowo stosowane. Dotyczy to na przykład pojedynczych, uważnie wybranych przypadków przewlekłej neuronopatycznej choroby Gauchera (GD3).

Źródło: Sumskiene 2017

Rokowanie

Rokowanie w chorobie Gauchera typu 1 jest dobre. W typie 2 śmierć następuje najczęściej przed 2 rokiem życia. W chorobie Gauchera typu 3 bez odpowiedniego leczenia śmierć następuje w ciągu kilku lat.

Źródło: Orpha 355

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu: leczenie osób ≥ 18 lat z chorobą Gauchera typu 1.

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii	48	„trudna do oszacowania, 2-3 przypadki w ciągu roku, częstotliwość występowania szacowana jest na 1/50000 urodzeń”	30-40%	„Dane szacunkowe na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa”

Z analizy danych przekazanych przez NFZ wynika, że w okresie od stycznia 2014 r. do czerwca 2018 r. w programach lekowych uczestniczyło 71 pacjentów z rozpoznaniem ch. Gauchera w wieku ≥ 18 lat.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) <https://kce.fgov.be/en/all-reports>;
- New Zealand Guidelines Group <https://www.health.govt.nz/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Agency for Health Research and Quality (AHRQ) <https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>;
- Guidelines International Network <https://www.g-i-n.net/>;
- Pubmed www.pubmed.gov.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.09.2018 r. Odnaleziono jedynie 5 publikacji opisujących metody leczenia choroby Gauchera typ 1.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu choroby Gauchera typu 1

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Europejski konsensus ekspertów 2018 (Europa)	ETZ: nie wymieniono substancji SRT: miglustat, eliglustat
Society for Indian Academy of Medical Genetics Indian Academy of Pediatrics 2018 (Indie)	ETZ: wymieniono z nazwy tylko imiglucerazę SRT: wymieniono z nazwy tylko eliglustat
European Advisory Council 2017 (Europa)	ETZ: Imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza alfa SRT: miglustat, eliglustat
Hasiński 2017 (Polska)	ETZ: Imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza alfa SRT: miglustat, eliglustat
National Gaucher Foundation 2016 (USA)	ETZ: Imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza alfa SRT: miglustat, eliglustat
Skróty: ETZ – enzymatyczna terapia zastępcza (ang. <i>enzyme replacement therapy</i> ; ERT) SRT – terapia redukująca substrat (ang. <i>substrate reduction therapy</i> ; SRT)	

Wszystkie odnalezione publikacje wskazują eliglustat jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu choroby Gauchera typu I.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński - Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii					
„Terapia enzymatyczna, leki: - imigluceraza (Cerezyme) iv - welagluceraza alfa (VPRIV) iv”	95%	50%			<i>Nie wypełniono</i>

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego dotycząca finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Pacjenci z rozpoznaną ch. Gauchera spełniający kryteria włączenia do leczenia w ramach programu lekowego refundowanego przez NFZ są poddani terapii najszybciej jak to jest możliwe. W/W leki (IMI, VEL) stosowane obecnie w terapii są dostępne. Z uwagi na konieczność podawania leku w warunkach hospitalizacji dla niektórych pacjentów z nasilonymi objawami ze strony narządu ruchu może to stanowić dużą uciążliwość.”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Pacjenci z ch. Gauchera bardzo często muszą korzystać z dodatkowych form terapii usprawniających narząd ruchu. Dostęp do placówek medycznych oferujących nieodpłatnie pełny zakres rehabilitacji ruchowej nadal jest ograniczony, a to w znacznym stopniu pogarsza jakość życia tych pacjentów.”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Z uwagi na formę podania leku mogą wystąpić objawy nietolerancji ze strony przew. pokarmowego, a z uwagi na zawartość substancji pomocniczej – laktozy, produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Oceniana technologia jest do zastosowania dla grupy docelowej, tj. pacjentów z rzadką wrodzoną chorobą spichrzeniową ch. Gauchera, nie istnieje zatem możliwość stosowania jej w innych stanach chorobowych.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Trudno jest w chwili obecnej ocenić skuteczność leku w tak zróżnicowanej grupie pacjentów z ch. Gauchera. Być może pomocna w ocenie skuteczności będzie korelacja genotyp-fenotyp oraz ocena farmakokinetyki i metabolizmu stosowanej technologii.”

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Z uwagi na formę podania leku i metabolizm pacjenci ze znacznie upośledzoną funkcją enzymatyczną wątroby oraz dysfunkcją nerek nie będą mogli skorzystać z tej terapii.”
Leczenie/postępowanie stosowane u pacjentów po niepowodzeniu leczenia eliglustatem, w przypadku, gdy zostanie on objęty refundacją w ocenianym wskazaniu	„Dostępne są inne terapie. Terapia enzymatyczna, leki: - imigluceraza (Cerezyme) iv - welagluceraza alfa (VPRIV) iv”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29.08.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: Cerezyme (imigluceraza) w programie lekowym B.23. Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2) oraz VPRIV (welagluceraza alfa) w programie lekowym B.60 Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E 75.2).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy B.23. Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2)							
Cerezyme (imiglucerasum) proszek do przyg. konc. do sporz. r-ru do infuzji 400 j.m.	1 fiol.	5909990943012	6886,08	7230,38	7230,38	bezpłatny	0 zł
Program lekowy B.60 Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E 75.2)							
VPRIV (welaglucerasum alfa) proszek do sporz. r-ru do infuzji 400 j.	1 fiol.	5909990816774	6436,80	6758,64	6758,64	bezpłatny	0 zł

Z danych refundacyjnych uzyskanych od NFZ wynika, iż pacjentom wydawane są również leki stosowane w leczeniu objawowym.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Imigluceraza • Welagluceraza alfa 	„Mając na uwadze obowiązujące w Polsce regulacje prawne, standardy i wytyczne leczenia w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną (technologie najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję), zarejestrowane wskazania do stosowania preparatów, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce [redacted], za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji we wskazaniu długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, uznano imiglucerazę (Cerezyme) oraz welaglucerazę alfa (VPRIV)”	Komparatory wybrane prawidłowo

Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są technologiami medycznymi obecnie refundowanymi w Polsce.

Komparatory przyjęte dla AKL, AE i ABW są spójne.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (dane przedstawione w rozdziale 3.4.2.” Opinie ekspertów klinicznych”) do refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą: imigluceraza i welagluceraza alfa.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1.**	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	Brak uwag
Interwencja	Eliglustat (produkt leczniczy Cerdelga) 84 mg [^] 2x/dobę → pacjenci ze średnim i szybkim metabolizmem 84 mg [^] 1x/dobę → pacjenci ze słabym metabolizmem	Inna substancja czynna, znacząco różniący się schemat podawania	Brak uwag
Komparatory	<u>Imigluceraza</u> : 15-60 j/kg 1 raz na 2 tyg. <u>Welaqluceraza alfa</u> : 60 j/kg 1 raz na 2 tyg. Możliwe modyfikacje dawkowania (15-60 j/kg).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, znacząco inny schemat podawania).	Brak uwag
Punkty końcowe	<u>Skuteczność kliniczna</u> : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Przeżycie (np. OS, PFS); ➤ Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria); ➤ Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych; ➤ Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych; ➤ Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych; ➤ Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; ➤ Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (<i>bone marrow burden</i>) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; ➤ Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD, <i>bone mineral density</i>); ➤ Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa); ➤ Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa); ➤ Ocena jakości życia wg kwestionariuszy: Krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory - BPI), Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (Physical component scale), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (Mental component scale), 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Brak uwag

	Skala ciężkości choroby Gauchera (Gaucher Disease Severity Score - DS3); <u>Profil bezpieczeństwa:</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; ➤ Zgony; ➤ Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (<i>treatment emergent AEs</i>) oraz w podziale na poszczególne Aes; ➤ Zdarzenia niepożądane związane z terapią; ➤ Poważne zdarzenia niepożądane ogółem. 		
Typ badań	Badania z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją lub w celu poszerzenia zakresu dostępnych dowodów naukowych). Jako dodatkowe dane zostaną uwzględnione również badania jednoramienne* Badania oceniające efektywność praktyczną.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia)[#]; ➤ Badania wtórne; ➤ Badania przedkliniczne. 	Brak uwag
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Publikacja pełnotekstowa a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; ➤ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania nieopublikowane; ➤ Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz w sytuacji, jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe. 	Brak uwag

*praktyka ogólnie przyjęta w przypadku chorób rzadkich, ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych w tego typu jednostkach chorobowych; **populację stanowiącą jedno z kryteriów włączenia określonych schematem PICO ujęto szerzej aniżeli wnioskowane wskazanie, tak aby uniknąć sytuacji pominięcia opracowań nie doprecyzowujących typu metabolizmu; [#]w związku z faktem, iż celem niniejszej analizy jest ocena efektów długotrwałego leczenia eliglustatem, przyjęto, iż w analizach dodatkowych, w przypadku odnalezienia dowodów naukowych pochodzących z badań trwających ponad 1 rok, krótsze okresy obserwacji nie będą uwzględniane; [^]84 mg eliglustatu odpowiadają 100 mg winianu eliglustatu

Ponadto, do analiz dodatkowych wnioskodawcy włączano dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- a) Analiza efektywności praktycznej – badanie typu *real-life experience* (m.in. dane z rejestrów, dane post marketingowe);
- b) Poszerzona analiza bezpieczeństwa – profil bezpieczeństwa wg Charakterystyki Produktu Leczniczego; informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA; opublikowane badania wykluczone z analizy głównej (nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia), w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- c) Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych.

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) z imiglucerazą oraz welaglucerażą alfa w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline przez PubMed, EMBASE i Cochrane Library. Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 05.04.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed, EMBASE (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.07.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono nw. pierwotne badania:

1. Analiza główna:

- pacjenci wcześniej leczeni:

- porównujące skuteczność eliglustatu vs imiglucerazy, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENCORE* (Cox 2015, Pleat 2016);

- pacjenci wcześniej nie leczeni:

- porównujące skuteczność eliglustatu vs. placebo, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENGAGE* (Mistry 2015);
- porównujące skuteczność imiglucerazy vs welaglucerazy alfa, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 (*Ben Turkia 2013*);
- porównujące dawki welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – *Gonzalez 2013*.

2. Analiza dodatkowa:

- pacjenci wcześniej leczeni:

- porównujące skuteczność eliglustatu vs imiglucerazy, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENCORE* (faza extension, Cox 2017);

- pacjenci wcześniej nie leczeni:

- porównujące skuteczność eliglustatu vs. placebo, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENGAGE* (faza extension, Mistry 2017_abstrakt);
- badanie jednoramienne: eliglustat w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – *Lukina 2017* (*Lukina 2010, Lukina 2017_abstrakt, Lukina 2017_poster, Peterschmitt 2017_abstrakt, Lau 2018_abstrakt*);

- populacja mieszana - pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący ETZ:

- porównujące dawki eliglustatu, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *EDGE* (publikacja *Charrow 2018*, dane z clinicaltrials.gov – NCT01074944)

Dodatkowo wnioskodawca włączył do analizy:

- abstrakt konferencyjny *Hou 2017* (dotyczący skuteczności praktycznej);

- badanie *Elstein 2007* (porównujące miglustat vs imigluceraza) – porównanie to potraktowano jako dane dodatkowe, uzupełniające zakres przeglądu o wyniki efektywności eliglustatu na tle innego leku z tej samej grupy (SRT).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Populacja pacjentów wcześniej leczonych</i>			
<p>ENCORE (opisane w publikacjach Cox 2015, Pleat 2016 i Cox 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - międzynarodowe, - wieloośrodkowe, - z aktywnym komparatorem, - randomizowane, - bez zaślepienia, typu <i>open-label</i> (zaślepieniu poddano ocenę objętości organów), - typ hipotezy: <i>non-inferiority</i>, - okres obserwacji: 12 miesięcy (4 lata fazy <i>extension</i>, podczas której wszystkim pacjentom podawano ELI), <p><u>Interwencje:</u> Grupa ELI: - 50 mg 2 razy dziennie przez 4 tygodnie - 50 lub 100 mg 2 razy dziennie do 8 tygodnia - 50, 100 lub 150 mg 2 razy dziennie, w zależności od stężenia eliglustatu w osoczu (≥ 5 ng/ml [≥ 12 nmol/l]) lub (< 5 ng/ml [< 12 nmol/l]) w tygodniu 2 i 6 - w kolejnych tygodniach dawki dobrano indywidualnie do stężenia eliglustatu w osoczu, Grupa IMI: - co drugi tydzień w dawce, którą pacjent przyjmował wcześniej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat w czasie randomizacji; - faza wzrostu wg skali Tannera ≥ 4 przed randomizacją; - diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności β glukocerebrozydazy w ocenie enzymatycznej; - jeżeli genotyp pacjenta nie jest dostępny, zgoda na pobranie próbki krwi w celu genotypowania choroby Gauchera typu 1, chitotriozydazy i CYP2D6; - pacjenci, którzy otrzymywali leczenie ETZ przez co najmniej 3 lata. Przez co najmniej 6 z 9 miesięcy przed randomizacją, pacjent otrzymywał całkowitą miesięczną dawkę 30 do 130 U/kg ETZ zaaprobowanego przez co najmniej jeden organ regulacyjny; - pacjenci, którzy osiągnęli cele terapeutyczne dla choroby Gauchera przed randomizacją, zdefiniowane jako: brak przełomów kostnych i wolni od objawowych chorób kości takich jak ból kości związany z osteonekrozą i/lub patologicznych złamań w czasie ostatniego roku; średnie stężenie hemoglobiny ≥ 110g/l u kobiet i ≥ 120g/l u mężczyzn w czasie badania przesiewowego; średnia liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ w czasie badania przesiewowego; objętość śledziony < 10 wielokrotności normy lub całkowita splenektomia (pod warunkiem, że splenektomia została przeprowadzona > 3 lat przed randomizacją); objętość wątroby $< 1,5$ wielokrotności normy; - kobiety w ciąży, - pacjenci deklarujący powstrzymanie się od konsumpcji grejpfrutów, soku grejpfrutowego lub produktów grejpfrutowych na 72 godziny przed przyjęciem pierwszej dawki leku i jeśli przydzieleni do eliglustatu, przez cały czas analizy. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ELI: 106 (w tym w fazie <i>extension</i> 46 pacjentów) Grupa IMI: 56 pacjentów</p> <p><i>Subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych welaglucerażą alfa:</i></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów, u których parametry hematologiczne oraz objętość ocenianych organów pozostały stabilne po 12 miesiącach (wg kryteriów stabilności przyjętych dla choroby Gauchera typu 1: brak spadku poziomu hemoglobiny do wartości poniżej 15 g/L, brak obniżenia liczby płytek krwi o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości śledziony o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości wątroby o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie hemoglobiny, - liczba płytek krwi, objętość śledziony i wątroby (oceniane przy użyciu rezonansu magnetycznego), - T scores i Z scores (dwufazowa absorpcja promieniowania rentgenowskiego) – gęstość mineralna kości udowej i kręgow łędźwiowych, - ocena choroby w obrębie kości (radiografia, MRI, ocena obciążenia szpiku kostnego); - ocena choroby Gauchera (ruchliwość, <i>bone crisis</i>, ból kości), - jakość życia (krótki inwentarz bólu, skala ciężkości zmęczenia i 36-punktowe badanie stanu zdrowia), - ocena nasilenia choroby Gauchera; - preferencje do stosowania leczenia doustnego lub dożylnego; - biomarkery: chitotriozydazy w osoczu krwi, białko zapalne makrofagów 1-beta, glukozyliceramid, GM3, ceramid, sfingomielina; - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa ELI: 22 pacjentów Grupa IMI: 8 pacjentów	
<i>Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych</i>			
<p>ENGAGE (opisane w publikacjach <i>Mistry 2015, Mistry2017_abstrakt (faza extension)</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - międzynarodowe, - wieloośrodkowe, - randomizowane, - III fazy, - podwójnie zaślepione (pacjenci i lekarze), - z grupą kontrolną placebo, - typ hipotezy: nie zdefiniowano, - okres obserwacji: 9 miesięcy (4,5 roku faza extension) <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Grupa ELI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 mg w pojedynczej dawce w dniu 1, - 50 mg 2 razy dziennie przez 4 pierwsze tygodnie, - W następnych tygodniach pacjenci otrzymywali 50 lub 100 mg 2 razy dziennie w zależności od minimalnego stężenia eliglustatu we krwi w 2 tygodniu. Pacjenci, których minimalne stężenie ELI wynosiło ≥ 5 ng/ml otrzymywali 50 mg 2 razy dziennie, natomiast jeśli wynosiło < 5 ng/ml – 100 mg 2 razy dziennie <p>Grupa PLC: 2 razy dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 16 lat; - faza wzrostu wg. skali Tannera ≥ 4; - diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona niedoborem aktywności β glukocerebrozydazy w leukocytach krwi i/lub analizą mutacji w genie GBA i głównymi klinicznymi objawami choroby definiowanymi przez: stężenie hemoglobiny 8,0-11,0 g/dl (kobiety) lub 8,0-12,0 g/dl (mężczyźni) i/lub liczba płytek krwi od 50 do 130 x 10⁹/l oznaczona na podstawie średniej dwóch pomiarów przesiewowych przeprowadzonych w odstępie co najmniej 24h; splenomegalia ze śledzioną o objętości 6 do 30 krotności normy; i jeżeli hepatomegalia była obecna, objętość wątroby poniżej 2,5 wielokrotności normy. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Grupa ELI: 20 pacjentów Grupa PLC: 20 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych (mierzona przy użyciu rezonansu magnetycznego)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi; - procentowa zmiana objętości wątroby (mierzona przy użyciu rezonansu magnetycznego); - procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; - procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie biomarkera aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi; - procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgi i kość udowa) (BMD, bone mineral density) w g/cm²; - procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score i Z-score; - procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (bone marrow burden) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; - ocena zaawansowania choroby Gauchera (ruchliwość, bone crisis, ból kości); - jakość życia (wg skali: Krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory - BPI), Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS), 36-Item Short Form Health Survey [SF-36 v2]); - Gaucher Disease Severity Score [DS3] – skala ciężkości choroby Gauchera; - poziom innych biomarkerów w osoczu: glukozylceramid (GL-1), GM3 gangliozyd (GM3), ceramid, sfingomielina, białko zapalne makrofagów 1-beta (MIP-1β); - bezpieczeństwo
<p>Ben Turkia 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shire Human Genetic Therapies, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - randomizowane, - III fazy, - podwójnie zaślepione, - dwuramienne, - typ hipotezy: <i>non-inferiority</i>, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 2 lata; - diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności glukocerebrozydazy w leukocytach; - obecność przynajmniej 1 z wymienionych objawów: wywołana chorobą trombocytopenia (liczba płytek ≥ 120 x 10⁹/l); 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana stężenia hemoglobiny</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana liczby płytek krwi, objętości śledziony i wątroby, poziom chitotriozydazy i chemokiny CCL18;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- okres obserwacji: 9 miesięcy <u>Interwencje:</u> Grupa VEL: Co drugi tydzień w dawce 60 U/kg Grupa IMI: Co drugi tydzień w dawce 60 U/kg	umiarkowana splenomegalia (jeśli nie przeprowadzono splenektomii); powiększona wątroba w badaniu palpacyjnym. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa VEL: 17 pacjentów Grupa IMI: 17 pacjentów	- bezpieczeństwo
Gonzalez 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Shire Human Genetic Therapies, Inc.*	- wieloośrodkowe, - randomizowane - podwójnie zaślepione z grupami równoległymi (podtyp IIA), - typ hipotezy: nie zdefiniowano - czas obserwacji: 52 tygodnie <u>Interwencje:</u> Grupa VEL 45 U/kg: Welagluceraza alfa 45 U/kg raz co dwa tygodnie Grupa VEL 60 U/kg: Welagluceraza alfa 60 U/kg raz co dwa tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności β glukocerebrozydazy w leukocytach oraz na podstawie analizy genotypu; - pacjenci z popartą klinicznymi dowodami chorobą Gauchera typu 1 wykrytą ≥ 2 lata przed włączeniem do badania; - anemia związana z chorobą: stężenie hemoglobiny na poziomie ≥ 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy odpowiednio dla kobiet i mężczyzn; - występowanie przynajmniej jednego z kryteriów: umiarkowana splenomegalia wyczuwalna palpacyjnie, trombocytopenia związana z chorobą (liczba płytek $< 90 \times 10^9/L$), powiększona wątroba wyczuwalna palpacyjnie; <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa VEL 45 U/kg – 13 pacjentów Grupa VEL 60 U/kg – 12 pacjentów	<u>Pierwszorzędowe:</u> Zmiana stężenia hemoglobiny od 0 do 12 miesięcy w grupie leczonej dawką 60 U/kg <u>Pozostałe:</u> - zmiana stężenia hemoglobiny od 0 do 12 miesięcy w grupie leczonej dawką 45 U/kg; - w obu grupach pacjentów: liczba płytek krwi, procentowa zmiana objętości wątroby i śledziony (oceniane na podstawie MRI), poziomu biomarkerów – chitotriozydazy w osoczu krwi i CCL18; gęstość mineralna kości (BMD, bone mineral density); - bezpieczeństwo
Populacja mieszana - pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący ETZ			
EDGE (opisane w publikacjach Charrow 2018, dane z clinicaltrials.gov – NCT01074944) <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, Sanofi	- wieloośrodkowe, - randomizowane, - podwójnie zaślepione z grupami równoległymi (podtyp IIA), - typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> , - czas obserwacji: 52 tygodnie <u>Interwencje:</u> Grupa ELI 1: Eliglustat -2 razy dziennie w dawce 50 lub 100 mg (dzienna dawka eliglustatu identyczna z tą, którą pacjent otrzymywał w okresie wprowadzającym) Grupa ELI 2: Eliglustat - 1 raz dziennie w dawce 100 lub 200 mg (dzienna dawka eliglustatu identyczna z tą, którą pacjent otrzymywał w okresie wprowadzającym)	<u>Kryteria włączenia:</u> <u>do okresu wprowadzającego (lead-in period):</u> - pacjenci chętni do wyrażenia zgody na piśmie przed każdą procedurą; - wiek ≥ 18 lat; - diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności β glukocerebrozydazy w ocenie enzymatycznej; - jeżeli genotyp pacjenta nie jest dostępny, zgoda na pobranie próbki krwi w celu genotypowania choroby Gauchera typu 1 i CYP2D6; - pacjenci spełniający w czasie badań przesiewowych następujące kryteria: hemoglobina ≥ 9 g/dl, liczba płytek krwi $\geq 70 \times 10^9/l$ (średnia z 2 pomiarów), objętość śledziony ≤ 25 wielokrotności normy, objętość wątroby $\leq 2,0$ wielokrotności normy;	<u>Pierwszorzędowe:</u> Odsetek pacjentów, u których choroba była stabilna przez 52 tygodnie leczenia (wg kryteriów stabilności przyjętych dla choroby Gauchera typu 1: nie więcej niż 2 przełomy kostne (nie więcej niż 1 podczas pierwszych 6 miesięcy jak i podczas ostatnich 6 miesięcy) i brak innej objawowej choroby kości w całym 52-tygodniowym okresie leczenia; brak spadku poziomu hemoglobiny do wartości poniżej 1,5 g/dl (w oparciu o 2 następujące po sobie pomiary), brak obniżenia liczby płytek krwi o więcej niż 25%, -brak powiększenia objętości śledziony o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości wątroby o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych <u>Pozostałe:</u> - stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, objętość śledziony i wątroby (oceniane przy użyciu rezonansu magnetycznego), T-score i Z-score (dwufazowa absorpcja

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - kobiety w wieku rozrodczym muszą posiadać udokumentowany, negatywny wynik testu ciąży przed randomizacją i muszą stosować medycznie akceptowalną formę antykoncepcji przez czas badania; - pacjenci deklarujący powstrzymanie się od konsumpcji grejpfrutów, soku grejpfrutowego lub produktów grejpfrutowych na 72 godziny przed przyjęciem pierwszej dawki leku i jeśli przydzieleni do eliglustatu, przez cały czas analizy. <p><i>do analizy głównej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy osiągnęli następujące cele terapeutyczne w fazie lead-in: hemoglobina ≥ 11 g/dl (kobiety) lub ≥ 12 g/dl (mężczyźni); płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; objętość śledziony ≤ 10 wielokrotności normy (pacjenci niepoddani splenektomii); objętość wątroby $\leq 1,5$ wielokrotności normy; ≤ 1 „bone crisis” i bezobjawowa choroba kości w okresie 6 miesięcy przed randomizacją; - pacjenci, którzy przyjmowali eliglustat w dawce 50 mg 2 x dziennie lub 100 mg 2 x dziennie przez ≥ 4 miesiące przed randomizacją i szczytowe (2 godzinne) stężenie w osoczu < 50 ng/ml. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Wszyscy pacjenci w <i>lead-in-period</i>: 170 pacjentów Po randomizacji: Grupa ELI 1: 65 Grupa ELI 2: 66</p>	<p>promieniowania rentgenowskiego) – gęstość mineralna kości udowej i kręgow łędźwiowych, ocena choroby w obrębie kości (radiografia, MRI, ocena obciążenia szp ku kostnego);</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena choroby Gauchera (ruchliwość, bone crisis, ból kości), biomarkery: chitotriozydazy w osoczu krwi, białko zapalne makrofagów 1-beta, glukozyloceramid; - bezpieczeństwo
<p><u>Skróty:</u> ETZ – enzymatyczna terapia zastępcza; ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; VEL – welagluceraza alfa; PLC – placebo</p> <p>*W AKL wnioskodawcy znajduje się błędne źródło finansowania – Genzyme, Sanofi</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL wnioskodawcy.

W powyższej tabeli nie opisano badania:

- *Hou 2017* (abstrakt konferencyjny, uwzględniony przez wnioskodawcę w dodatkowej analizie bezpieczeństwa),
- *Elstein 2007* (porównanie miglustat vs imigluceraza, uwzględnione w porównaniu pośrednim eliglustatu vs miglustatu przez imiglucerazę, uwzględnione przez wnioskodawcę jako dane dodatkowe),
- *Lukina 2017* (badanie jednoramienne, interwencja – eliglustat, uwzględnione w analizie dodatkowej skuteczności i bezpieczeństwa)

Ww. badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonych do analizy badaniach przeprowadzona przez wnioskodawcę i analityków Agencji nie wykazała różnic.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach.

Tabela 13. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg Cochrane Collaboration

Badanie	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie
EDGE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ENCORE	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	nieznane
ENGAGE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ben Turkia 2013	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie
Gonzalez 2013	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono jednoramienne badanie *Lukina 2017*, którego wyniki dla 8-letniego okresu obserwacji dostępne były jedynie w formie abstraktu”;
- „do prób klinicznych oceniających efektywność interwencji alternatywnych, tj. *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* zakwalifikowano mieszaną populację pacjentów: osoby dorosłe stanowiły ok. 75%. Brak pełnej jednorodności populacji może wpływać na uzyskane wyniki końcowe (możliwe niedoszacowanie lub przeszacowanie parametrów skuteczności i punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa). Należy jednak pamiętać, iż dane pochodzące z ww. prób klinicznych posłużyły w niniejszej analizie jedynie do ujęcia w formie zestawienia z wynikami dla ramienia eliglustatu (z badania ENGAGE). W powodów metodologicznych, opisanych w AKL Wnioskodawcy, nie ma możliwości przeprowadzenia analiz pośrednich, zatem porównanie wyników dla ELI oraz IMI i VEL w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej nieoparte zostało z uzasadnionych przyczyn obliczeniami statystycznymi i ma charakter poglądowy”;
- „niewielka liczebność populacji w niektórych badaniach włączonych do analizy (*Ben Turkia 2013*, *Gonzalez 2013*, *Lukina 2017*, *ENGAGE*), co wynika bezpośrednio ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej (choroba rzadka);
- „przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż główne badanie, tj. *ENCORE* cechowało się umiarkowanym ryzykiem błędu (próba kliniczna średniej wiarygodności), co wynika z faktu, iż jest to eksperyment typu *open-label*. Należy podkreślić, że może się to wiązać z wystąpieniem ryzyka błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy

lub pacjentów) w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych. Omawiany parametr oceny wiarygodności nie powinien natomiast rzutować na rzetelność oceny głównych, obiektywnych punktów końcowych. Podobne ryzyko błędu systematycznego oszacowano w przypadku badania *Ben Turkia 2013*. Próby kliniczne *Gonzalez 2013*, *ENGAGE* oraz *EDGE* określono jako próby kliniczne wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego). Jednoramienną próbę kliniczną *Lukina 2017* oceniono za pomocą skali NICE jako eksperyment dobrej jakości”;

- „brak opisu metody zaślepienia w niektórych randomizowanych badaniach włączonych do analizy (*Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*)”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu *ENCORE*, *ENGAGE* i *EDGE* nie wszyscy pacjenci otrzymywali dawki eliglustatu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cerdelga;
- w badaniu *ENCORE* brak jest uzasadnienia przyjęcia 25% marginesu *non-inferiority*, na to założenie zwraca uwagę również w swoich rekomendacjach refundacyjnych NICE oraz CADTH.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „do analizy głównej efektywności klinicznej nie włączono „publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnaleziono abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych”;
- „sposób przedstawienia wyników oparty o porównawcze zestawienie rezultatów dla eliglustatu i imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa dla populacji pacjentów niepoddanych wcześniejszemu leczeniu. Wnioskowanie oparte o takie zestawienie danych dla poszczególnych ramion, pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być, zdaniem autorów niniejszej analizy, obarczone wysokim ryzykiem błędu”;
- „brak doniesień naukowych dotyczących skuteczności stosowania ELI vs VEL w populacji pacjentów leczonych wcześniej analogicznie do porównania eliglustat vs imigluceraza (patrz badanie *ENCORE*). Brak danych pozwalających na przeprowadzenie analizy pośredniej oraz zestawienia jakościowego wyników dla ramion ELI i VEL (populacja pacjentów leczonych wcześniej)”;
- „ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych dwóch badań włączonych do analizy po stronie komparatora (VEL), tj. *Ben Turkia 2013* oraz *Gonzalez 2013*. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii oraz charakterystyce klinicznej populacji, niesie bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania”;
- „ocena skuteczności terapii eliglustatem w większości badań oparta została w sporej mierze o surogatowe punkty końcowe, które charakteryzują się niższą wartością dowodową”;
- „brak badań pragmatycznych z zakresu skuteczności dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia eliglustatem w warunkach praktycznych (abstrakt konferencyjny *Hou 2017*, który uwzględniono w AKL Wnioskodawcy dotyczy jedynie oceny profilu bezpieczeństwa w oparciu o raportowane AEs”;
- „w niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń)”;
- „brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu, nieczytelny format graficznego przedstawienia wyników)”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca włączył badania, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali dawki zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cerdelga;

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej Wnioskodawcy.

Ponadto, Wnioskodawca w ramach systematycznego wyszukiwania nie odnalazł badań oceniających skuteczność praktyczną stosowania eliglustatu w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu I. W wyniku poszerzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedynie abstrakt konferencyjny *Hou 2017*, w którym przedstawiono jedynie post marketingowe dane zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w badanej populacji pacjentów. Wyniki z publikacji *Hou 2017* przedstawiono w rozdziale 4.2.1.2 „Wyniki analizy bezpieczeństwa” niniejszego opracowania.

Pełne wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał istotną różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Porównanie ELI vs IMI

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania eliglustatu (ELI) w porównaniu z imiglucerażą (IMI) uwzględniano 1 randomizowane badanie kliniczne *ENCORE* (opisane m. in. w publikacji *Cox 2015 i Pleat 2016*).

W badaniu *ENCORE* nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (tj. ELI vs IMI) na korzyść eliglustatu, w prawie wszystkich uwzględnionych punktach końcowych i analizowanym okresie obserwacji, w leczeniu choroby Gauchera typu I.

Jednie dla punktu końcowego „zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych” (po 12 miesiącach) zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami (tj. ELI vs IMI). Zaobserwowana różnica jest na korzyść technologii opcjonalnej, tj. imigluceraży.

Ponadto, analiza wyników nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją (ELI) a komparatorem (IMI) w przypadku następujących punktów końcowych:

1. Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria);
2. Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach);
3. Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach);
4. Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 6 miesiącach obserwacji);
5. Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach);
6. Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa;
7. Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, *bone mineral density*);
8. Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy);
9. Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy);
10. Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD);
11. Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa);

12. Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa);
13. Ocena jakości życia: Krótki inwentarz bólu (*Brief Pain Inventory* - BPI), Skala ciężkości zmęczenia (*Fatigue Severity Scale* – FSS), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (*Physical component scale*), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (*Mental component scale*), Skala ciężkości choroby Gauchera (*Gaucher Disease Severity Score* - DS3).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ELI vs IMI, okres obserwacji - 12 miesięcy (ENCORE – Cox 2015)

Punkt końcowy (okres obserwacji - 12 miesięcy)		n/N (%)		OR (95%CI)*	Wartość p*
		ELI	IMI		
Odsetek pacjentów spełniających kryteria stabilności	Hemoglobina (PP)	94/99 (95)	47/47 (100)	0,22 (0,03; 1,47)	0,12
	Płytki krwi (PP)	92/99 (93)	47/47 (100)	0,22 (0,04; 1,08)	0,06
	Objętość śledziony (PP)	95/99 (96)	47/47 (100)	0,22 (0,03; 1,85)	0,16
	Objętość wątroby (PP)	95/99 (96)	44/47 (94)	1,62 (0,35; 7,55)	0,54
	Wszystkie kryteria (PP)	84/99 (85)	44/47 (94)	0,38 (0,11; 1,39)	0,14
	Wszystkie kryteria (ITT)	88/106 (83)	48/53 (91)	0,51 (0,18; 1,46)	0,21

Skróty:
 ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; ITT - populacja zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PP- Populacja zgodna z protokołem badania (ang. per protocol)

*wartości zweryfikowano przez Analityka

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ELI vs IMI, okres obserwacji - 12 miesięcy (ENCORE – Cox 2015)

Punkt końcowy (okres obserwacji - 12 miesięcy)	Grupa	N	Zmiana wzgl. wartości wyjściowych, LS mean / średnia (SE)^	MD (95CI%) *	Wartość p*		
						Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy)	ELI
	IMI	39	LS mean -3,22	Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi, względem wartości wyjściowych, %	-2,8 (-5,2; -0,3)	0,025	
	ELI	98	LS mean -2,2	Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy)			-1,14 (-4,42; 2,15)
	IMI	47	LS mean 0,5		Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych, %	1,3 (-4,63; 7,24)	
	ELI	98	LS mean 1,99	0,07 (-0,826; 1,002)	0,88		
	IMI	47	LS mean 3,13			Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, bone mineral density), g/cm ²	-0,01 (-0,068; 0,048)
	ELI	81	0,04 (0,14)	Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy)	0,02 (-0,449; 0,480)	0,93	
	IMI	38	0,02 (0,19)				Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy)
	ELI	94	0,07 (0,13)	0,0 (-0,06; 0,06)	1,00		
	IMI	45	0,07 (0,17)			Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD), g/cm ²	-0,02 (-0,492; 0,452)
	ELI	93	0,0 (0,02)	Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa)	0,02 (-0,371; 0,411)	0,92	
	IMI	44	0,0 (0,03)				Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa)
	ELI	80	0,01 (0,12)				
	IMI	37	0,03 (0,21)				
	ELI	93	0,04 (0,11)				
	IMI	44	0,02 (0,17)				

Skróty:
 ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; MD – różnica średnich (ang. mean differences); LS mean – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square)

*wartości zweryfikowano przez Analityka;
 ^wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie odczytu z wykresów zawartych w publikacji bez użycia specjalistycznego oprogramowania

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ELI vs IMI, okres obserwacji - 12 miesięcy (ENCORE – Cox 2015) – ocena jakości życia

Punkt końcowy (okres obserwacji - 12 miesięcy)	Grupa	N	Zmiana wzgl. wartości wyjściowych, średnia (SE)^	MD (95CI%) *	Wartość p*
Krótki inwentarz bólu (BPI, ang. <i>Brief Pain Inventory</i>)	ELI	95	-0,12 (1,656)	0,21 (-0,31; 0,73)	0,43
	IMI	46	-0,33 (1,367)		
Skala ciężkości zmęczenia (FSS, ang. <i>Fatigue Severity Scale</i>)	ELI	97	0,06 (1,397)	0,09 (-0,33; 0,51)	0,68
	IMI	45	-0,03 (1,082)		
SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical component scale</i>)	ELI	95	1,63 (5,947)	-0,07 (-2,24; 2,10)	0,95
	IMI	46	1,70 (6,274)		
SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental component scale</i>)	ELI	95	-1,00 (8,26)	-0,34 (-3,07; 2,39)	0,81
	IMI	46	-0,66 (7,505)		
Skala ciężkości choroby Gauchera (ang. <i>Gaucher Disease Severity Score - DS3</i>)	ELI	68	0,03 (0,809)	0,00 (-0,29; 0,29)	1,00
	IMI	38	0,03 (0,689)		

Opis zastosowanych skal:
BPI – ból oceniano w skali 0 (łagodny) do 10 (ciężki); FSS – zawierają się w przedziale od 1 do 7 (wyższe wyniki stanowią bardziej poważne zmęczenie); SF-36 v2 – ankieta służąca do oceny jakości życia złożona z dwóch domen (fizyczna i psychiczna); DS3 – suma punktów z domen oceniających zaawansowanie choroby w obrębie kości, narządów wewnętrznych i krwi. Całkowita liczba punktów wynosi od 0 (brak choroby) do 19 (najcięższa postać choroby)

Skróty:
ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; MD – różnica średnich (ang. *mean differences*)

*wartości zweryfikowano przez Analityka;
^wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie odczytu z wykresów zawartych w publikacji bez użycia specjalistycznego oprogramowania

Subpopulacja pacjentów przyjmujących welaglucerażę alfa w momencie włączenia do badań

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą w populacji pacjentów leczonych wcześniej welaglucerażą alfa w ocenianym wskazaniu.

W wyniku analizy danych pochodzących z badania ENCORE nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami (tj. ELI vs IMI) w punktach końcowych ocenianych w populacji pacjentów wcześniej leczonych welaglucerażą alfa.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ELI vs IMI, okres obserwacji - 12 miesięcy (ENCORE – Cox 2015)

Punkt końcowy (okres obserwacji - 12 miesięcy)	n/N (%)		OR (95%CI) *	Wartość p*	
	ELI	IMI			
Odsetek pacjentów spełniających kryteria stabilności	Hemoglobina (PP)	19/20 (95)	8/8 (100)	0,25 (0,003; 18,89)	0,53
	Płytki krwi (PP)	19/20 (95)	8/8 (100)	0,25 (0,003; 18,89)	0,53
	Objętość śledziony (PP)	20/20 (100)	8/8 (100)	nd	NS
	Objętość wątroby (PP)	20/20 (100)	7/8 (88)	33,1 (0,4; 2536,8)	0,11
	Wszystkie kryteria (PP)	18/20 (90)	7/8 (88)	1,29 (0,10; 16,54)	0,85
	Wszystkie kryteria (ITT)	19/22 (86)	7/8 (88)	0,91 (0,08; 10,21)	0,94

Skróty:
ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; ITT - populacja zgodna z intencją leczenia (ang. *intention to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PP- Populacja zgodna z protokołem badania (ang. *per protocol*); nd – nie dotyczy; NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami, dane z publikacji

*wartości zweryfikowano przez Analityka

Porównanie ELI vs VEL

Nie odnaleziono badań typu *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) porównujących skuteczność eliglustatu z welaglucerażą alfa (VEL) w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu I, którzy byli poddani wcześniejszej terapii.

Populacja pacjentów wcześniej nie leczonych

Porównanie ELI vs IMI

Analizę skuteczności klinicznej stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą, w ocenianym wskazaniu u pacjentów wcześniej nie leczonych, oparto o wyniki zbieżnych punktów końcowych z badań *ENGAGE* (dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* (dla ramienia IMI).

W wyniku analizy ww. badań zaobserwowano, że zarówno eliglustat jak i imigluceraza prowadzą do podwyższenia poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych. Różnice pomiędzy grupami mogą wynikać z kilku przyczyn, a mianowicie wartość dotyczącą ELI przedstawiono jako średnią obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (LS mean), natomiast w ramieniu IMI wynik to średnia arytmetyczna. Ponadto, wartości wyjściowe w obu grupach były odmienne: w grupie osób zakwalifikowanych do leczenia eliglustatem wynosiły 12,1 g/dl (średnia) w odróżnieniu do ramienia imiglucerazy, w której wartość wyjściową hemoglobiny odnotowano na poziomie 10,6 g/dl (mediana). Niższa wartość początkowa, przed rozpoczęciem badania mogła predysponować do uzyskania większej bezwzględnej poprawy ocenianego parametru.

Poprawę w grupie eliglustatu oraz imiglucerazy zaobserwowano również w przypadku zmiany liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych. Należy mieć jednak na uwadze, że sposób kalkulacji procentowej zmiany liczby płytek krwi w ramieniu IMI jest obciążony dużym ryzykiem wystąpienia błędu (wynik przedstawiono jedynie pogładowo).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania ELI vs IMI w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych, w ocenianym wskazaniu.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ELI (*ENGAGE*) vs IMI, okres obserwacji - 9 miesięcy (*Ben Turkia 2013*)

Punkt końcowy (okres obserwacji - 9 miesięcy)	LS mean (95%CI)	
	ELI (<i>ENGAGE</i>) N = 20	IMI (<i>Ben Turkia 2013</i>) N = 17
Zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych, g/dl	0,69 (0,23; 1,14)	1,49 (0,84; 2,02) ^
Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x10 ⁹ /l	32 (19,941; 44,06)	78*
<p>Skróty: ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; LS mean – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square</i>) ^wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie odczytu z wykresów zawartych w publikacji bez użycia specjalistycznego oprogramowania *wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie dostępnych danych</p>		

Porównanie ELI vs VEL

Analizę skuteczności klinicznej stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerażą alfa, w ocenianym wskazaniu u pacjentów wcześniej nie leczonych, oparto o wyniki zbieżnych punktów końcowych z badań *ENGAGE* (dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* (dla ramienia VEL).

W wyniku analizy ww. badań zaobserwowano korzystny wpływ zarówno eliglustatu jak i welagluceraży alfa na poprawę wszystkich ocenianych parametrów. Mając na uwadze różnice w sposobie przedstawienia wyników, odmienne wartości wyjściowe punktów końcowych (np. wartości początkowe poziomu hemoglobiny (przed rozpoczęciem leczenia) wynosiły odpowiednio: 12,1 g/dl w grupie ELI oraz 11,4 g/dl (mediana) i 10,8 g/dl (mediana) w grupie VEL, w badaniach *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*) oraz różny okres obserwacji w przypadku dwu z nich (zmiana objętości wątroby śledziony oraz zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych), tj. 9 (ramię ELI) vs 12 miesięcy (ramię VEL), do interpretacji takiego zestawienia należy podchodzić z ostrożnością.

Ponadto, należy mieć na uwadze, że sposób kalkulacji procentowej zmiany liczby płytek krwi w ramieniu VEL z badania *Ben Turkia 2013* jest obciążony dużym ryzykiem wystąpienia błędu (wynik przedstawiono jedynie pogładowo).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania ELI vs VEL w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych, w ocenianym wskazaniu.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ELI (ENGAGE) vs VEL (Ben Turkia 2013, Gonzalez 2013)

Punkt końcowy	Badanie, okres obserwacji	Grupa, N	Średnia (95%CI)
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, %	ENGAGE (9 miesięcy)	ELI, N=20	-27,8 (-32,57;22,97 [^])
	Gonzalez 2013 (12 miesięcy)	VEL, N=12	-50,85 (-62,47; -38,90) *
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, %	ENGAGE (9 miesięcy)	ELI, N=20	-5,2 (-8,53; -1,87) [^]
	Gonzalez 2013 (12 miesięcy)	VEL, N=12	-17,63 (-27,43; -7,68)
Zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych, g/dl	ENGAGE (9 miesięcy)	ELI, N=20	0,69 (0,23; 1,14) [^]
	Ben Turkia 2013 (9 miesięcy)	VEL, N=17	1,62 (1,11; 2,05) *
	Gonzalez 2013 (12 miesięcy)	VEL, N=12	1,90 (1,40; 2,38) *
Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x10 ⁹ /l	ENGAGE (9 miesięcy)	ELI, N=20	32 (19,94; 44,06)
	Ben Turkia 2013 (9 miesięcy)	VEL, N=17	63 ^{**#}
	Gonzalez 2013 (12 miesięcy)	VEL, N=12	47,01 (9,70; 85,82) *
Skróty: ELI – eliglustat; VEL – welagluceraza alfa			
*wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie odczytu z wykresów zawartych w publikacji bez użycia specjalistycznego oprogramowania			
[^] LS mean (95%CI)			
**wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie dostępnych danych			
#kalkulacje te mogą być obciążone dużym błędem (wykorzystano wartość wyjściową przedstawioną jako mediana oraz zmianę po 9 miesiącach leczenia ujętą jako średnia);			

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja pacjentów leczonych wcześniej

Porównanie ELI vs IMI

Na podstawie przeprowadzonej analizy (badanie *ENCORE*) wykazano, że statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) na korzyść komparatora, w 12-miesięcznym okresie obserwacji, wystąpiły w przypadku punktów końcowych: zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (treatment emergent AEs), poważne zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (definiowane jako możliwe, prawdopodobnie lub rzeczywiście związane z leczeniem), astenia, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, nudności oraz ból brzucha.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych), zgony (które nie wystąpiły w obu grupach), ból stawów, ból pleców, ból kości, wzrost stężenia CPK, zaparcia, sińce, kaszel, biegunka, dyspepsja, krwawienie z nosa, choroba refluksowa przełyku, hepatomegalia, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból kończyn, palpacja serca, wysypka, zapalenie zatok przynosowych, ból zęba, infekcja dróg moczowych, infekcja górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zapalenie żołądka i jelit.

Dodatkowymi informacjami, które raportowano w omawianej próbie klinicznej, były dane o tym, iż najczęściej notowanymi AEs związanymi z leczeniem ELI były wg autorów badania *ENCORE*: biegunka (5%), ból stawów (5%), zmęczenie (4%) oraz ból głowy (4%). Brak danych dla ramienia imiglucerazy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ELI vs IMI (ENCORE – Cox 2015)

Punkt końcowy		n/N (%)		OR (95%CI)*	NNT/NNH (95%CI)*	Wartość p*
		ELI	IMI			
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	2/106 (2)	1/53 (2)	1,00 (0,09; 11,29)	nd	1,00
	Z powodu AEs	2/106 (2)	1/53 (2)	1,00 (0,09; 11,29)	nd	1,00
Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (treatment emergent AEs)		97/106 (92)	42/53 (79)	2,82 (1,09; 7,32)	9 (4,88)	0,03
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem**		11/106 (10)	0/53 (0)	4,96 (1,36; 18,11)	10 (6; 45)	0,02
Zgony		0/106 (0)	0/53 (0)	nd	nd	NS
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem[^]		40/106 (38)	6/53 (11)	4,75 (1,86; 12,11)	4 (3; 8)	0,001
Ból stawów		16/106 (15)	9/53 (17)	0,87 (0,36; 2,12)	nd	0,76
Astenia		9/106 (8)	0/53 (0)	4,86 (1,17; 20,13)	12 (7,39)	0,03
Ból pleców		13/106 (12)	3/53 (6)	2,33 (0,63; 8,56)	nd	0,20
Wzrost stężenia CPK (creatine phosphokinase)		7/106 (7)	1/53 (2)	3,68 (0,44; 30,69)	nd	0,23
Ból kości		6/106 (6)	1/53 (2)	3,12 (0,37; 25,61)	nd	0,30
Zaparcia		5/106 (5)	0/53 (0)	4,66 (0,71; 30,64)	nd	0,11
Sińce		5/106 (5)	0/53 (0)	4,66 (0,71; 30,64)	nd	0,11
Kaszel		7/106 (7)	2/53 (4)	1,80 (0,36; 9,00)	nd	0,47
Biegunka		13/106 (12)	2/53 (4)	3,56 (0,77; 16,42)	nd	0,10
Zawroty głowy		9/106 (8)	0/53 (0)	4,85 (1,17; 20,13)	12 (7; 39)	0,03
Dyspepsja		7/106 (7)	1/53 (2)	3,68 (0,44; 30,69)	nd	0,23
Krwawienie z nosa		5/106 (5)	0/53 (0)	4,66 (0,71; 30,64)	nd	0,11
Zmęczenie		15/106 (14)	1/53 (2)	8,57 (1,10; 66,77)	9 (6; 22)	0,04
Choroba refluksowa przełyku		7/106 (7)	0/53 (0)	4,76 (0,96; 23,60)	nd	0,06
Ból głowy		14/106 (13)	1/53 (2)	7,91 (1,01; 61,91)	9 (6; 26)	0,049
Hepatomegalia		1/106 (1)	3/53 (6)	0,16 (0,02; 1,57)	nd	0,12
Grypa		6/106 (6)	2/53 (4)	1,53 (0,30; 7,85)	nd	0,61
Zapalenie nosogardzieli		11/106 (10)	5/53 (9)	1,11 (0,37; 3,38)	nd	0,85
Nudności		13/106 (12)	0/53 (0)	5,07 (1,53; 16,83)	9 (6; 19)	0,01
Ból kończyn		12/13 (11)	1/53 (2)	6,64 (0,84; 52,50)	nd	0,07
Palpitacja serca		5/106 (5)	0/53 (0)	4,66 (0,71; 30,64)	nd	0,11
Wysypka		5/106 (5)	0/53 (0)	4,66 (0,71; 30,64)	nd	0,11
Zapalenie zatok przynosowych		11/106 (10)	1/53 (2)	6,02 (0,76; 47,95)	nd	0,09
Ból brzucha		11/106 (10)	0/53 (0)	4,96 (1,36; 18,11)	10 (6; 25)	0,02
Ból zęba		2/106 (2)	3/53 (6)	0,32 (0,05; 1,98)	nd	0,22
Infekcja dróg moczowych		5/106 (5)	5/53 (9)	0,48 (0,13; 1,72)	nd	0,26
Infekcja górnych dróg oddechowych		11/106 (10)	3/53 (6)	1,93 (0,52; 7,24)	nd	0,33
Wirusowe zapalenie jelit		5/106 (5)	1/53 (2)	2,57 (0,29; 22,61)	nd	0,39

Skróty:

ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNT – liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*); NNH – liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*); NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji

*wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie dostępnych danych

[^]definiowano jako możliwie, prawdopodobnie lub rzeczywiście związane z leczeniem

**Autorzy badania ENCORE nie uznali żadnego ze wskazanych SAEs za zdarzenia związane z leczeniem. Kilka z nich uznano jako zdarzenia wywołane chorobą Gauchera (nowotwór złośliwy wątroby, zwichnięcie stawu, zapalenie pęcherzyka żółciowego), inne natomiast uznano za hospitalizacje związane ze zdarzeniami współistniejącymi (ang. *intercurrent events*), takimi jak zapalenie uchyłków, mięśniak macicy, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie pęcherza żółciowego, mammoplastyka i niedokrwistość jelita grubego. Osobno autorzy badania odnieśli się do zdarzenia, które skutkowało zaprzestaniem leczenia, jakim był zawał mięśnia sercowego - uznano jednak, że nie miał on związku z zastosowanym leczeniem.

Subpopulacja pacjentów przyjmujących welaglucerazę alfa w momencie włączenia do badań

W subpopulacji pacjentów przyjmujących welaglucerazę alfa w momencie włączenia do badań, nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) w uwzględnionych punktach końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (utrata pacjentów ogółem i z powodu AEs, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia – treatment emergent AEs, poważne zdarzenia niepożądane ogółem oraz zgony).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa w analizowanej subpopulacji.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ELI vs IMI (ENCORE – Cox 2015)

Punkt końcowy		n/N (%)		OR (95%CI)*	NNT/NNH (95%CI)	Wartość p*
		ELI	IMI			
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	1/22 (4,5)	0/8 (0)	3,91 (0,05; 328,93)	nd	0,55
	Z powodu AEs	1/22 (4,5)	0/8 (0)	3,91 (0,05; 328,93)	nd	0,55
Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (<i>treatment emergent AEs</i>)		22/22 (100)	8/8 (100)	nd	nd	NS
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem		4/22 (18)	0/8 (0)	4,58 (0,44; 47,53)	nd	0,20
Zgony		0/22 (0)	0/8 (0)	nd	nd	NS
<p>Skróty: ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); NNT – liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyn ku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. number needed to treat); NNH – liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. number needed to harm); NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji</p> <p>*wartości zweryfikowano przez Analityka na podstawie dostępnych danych</p>						

Porównanie ELI vs VEL

Nie odnaleziono badań typu *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) porównujących bezpieczeństwo eliglustatu z welaglucerażą alfa (VEL) w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu I, którzy byli poddani wcześniejszej terapii.

Populacja pacjentów wcześniej nie leczonych**Porównanie ELI vs IMI**

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, nieleczonych wcześniej, zestawiono wyniki dla ramion eliglustatu (z badania *ENGAGE*) oraz imigluceraży (z próby klinicznej *Ben Turkia 2013*). Przeprowadzenie analizy statystycznej nie było uzasadnione z powodów metodologicznych.

W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, którym podawano ELI nie został wycofany z badania. Natomiast odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów leczonych imiglucerażą, należy jednak zauważyć, iż w badaniu *ENGAGE*, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, również w ramieniu placebo odnotowano wysoki odsetek AEs (70%), sugerujący gorszy stan kliniczny chorych zakwalifikowanych do tej próby.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu vs Imigluceraza.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ELI (ENGAGE) vs IMI, okres obserwacji - 9 miesięcy (Ben Turkia 2013)

Punkt końcowy (okres obserwacji - 9 miesięcy)	n/N (%)	
	ELI (ENGAGE)	IMI (Ben Turkia 2013)
Zdarzenia niepożądane ogółem	18/20 (90) ^	6/17 (35)
Zgony	0/20 (0)	0/17 (0)
Utrata pacjentów z badania ogółem	0/20 (0)	1** (6) *
Poważne zdarzenia niepożądane	0/20 (0)	0/17 (0)
Skróty: ELI – eliglustat; IMI – Imigluceraza; *na podstawie dostępnych danych **pacjent wycofał zgodę ^raportowane w trakcie leczenia		

Porównanie ELI vs VEL

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerażą alfa zestawiono wyniki dla ramion eliglustatu (z badania *ENGAGE*) oraz welagluceraży alfa (z prób klinicznych *Ben Turkia 2013* oraz *Gonzalez 2013*). Przeprowadzenie analizy statystycznej nie było uzasadnione z powodów metodologicznych.

Wnioskowanie oparte o zestawienie danych dla poszczególnych ramion, pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być obarczone wysokim ryzykiem błędu.

W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, któremu podawano ELI lub VEL (badanie *Gonzalez 2013*) nie został utracony z badania. Odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem, należy jednak zauważyć, iż w badaniu *ENGAGE*, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, również w ramieniu placebo odnotowano wysoki odsetek AEs (70%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje z zakresu stosowania ELI vs VEL.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ELI (ENGAGE) vs VEL (Ben Turkia 2013, Gonzalez 2013)

Punkt końcowy, okres obserwacji	Badanie	Grupa	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem (9 miesięcy – ENCORE, Ben Turkia 2013, 12 miesięcy – Gonzalez 2013)	ENGAGE	ELI	18/20 (90) ^^
	Ben Turkia 2013	VEL	6/17 (35) *
	Gonzalez 2013^		6/12 (50)
Zgony (9 miesięcy – ENCORE, Ben Turkia 2013, 12 miesięcy – Gonzalez 2013)	ENGAGE	ELI	0/20 (0)
	Ben Turkia 2013	VEL	0/17 (0)
	Gonzalez 2013		0/12 (0)
Utrata pacjentów z badania ogółem (9 miesięcy – ENCORE, Ben Turkia 2013, 12 miesięcy – Gonzalez 2013)	ENGAGE	ELI	0/20 (0)
	Ben Turkia 2013	VEL	1**/17 (6) *
	Gonzalez 2013		0/12 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane (9 miesięcy – ENCORE, Ben Turkia 2013, 12 miesięcy – Gonzalez 2013)	ENGAGE	ELI	0/20 (0)
	Ben Turkia 2013	VEL	0/17 (0)
	Gonzalez 2013		0/12 (0)
Skróty: ELI – eliglustat; VEL – welagluceraza alfa *na podstawie dostępnych danych **pacjent wycofał zgodę ^na potrzeby niniejszego zestawienia wykorzystano dane dla dawki VEL 60 U/kg (zgodna z ChPL) ^^raportowane w trakcie leczenia			

Wyniki skuteczności praktycznej opisane w publikacji Hou 2017 (abstrakt konferencyjny) w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu I

W ramach oceny skuteczności praktycznej zidentyfikowano jedynie abstrakt konferencyjny Hou 2017, w którym przedstawiono post marketingowe dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Zdecydowano, mimo ograniczeń, o uwzględnieniu ww. źródła w niniejszym rozdziale. W tabeli poniżej zestawiono wyniki badania Hou 2017.

Tabela 24. Wyniki profilu bezpieczeństwa dla eliglustatu (Hou 2017)

Punkt końcowy		Okres leczenia	N	n** (%)^
Zdarzenia niepożądane ogółem		2 lata	500*	236
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem				25# (10,6)#
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane	Nudności			13
	Zmęczenie			8
	Niestrawność			7
	Zaparcia			6
	Choroba refluksowa przełyku			6
	Zawroty głowy			6

*autorzy abstraktu odnotowali, iż jest to przybliżona liczba pacjentów, którzy objęci byli komercyjnym leczeniem eliglustatem w analizowanym okresie czasu; **liczba zdarzeń, ^odsetek wszystkich raportowanych AEs; #oszacowano na podstawie dostępnych danych

Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych (w ramach *Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports, PBRERs*) podczas 2-letniego okresu po wprowadzeniu stosowanego doustnie eliglustatu do obrotu miała charakter łagodny lub umiarkowany (ang. *non-serious*). Najczęściej notowanymi AEs były: nudności, zmęczenie, niestrawność, zaparcia, choroba refluksowa przełyku oraz zawroty głowy. Uzyskane wyniki wskazują na spójność profilu zdarzeń niepożądanych z danymi klinicznymi oraz informacjami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego Cerdelga.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cerdelga

Tabela 25. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania eliglustatu na podstawie ChPL Cerdelga

Ostrzeżenie	Środek ostrożności
Rozpoczęcie leczenia: oznaczenie genotypu CYP2D6	Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cerdelga, u pacjentów należy określić genotyp izoenzymu CYP2D6 w celu ustalenia aktywności metabolicznej CYP2D6.
Interakcje typu produkt leczniczy-produkt leczniczy	Stosowanie leku Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna) lub umiarkowany (np. duloksetyna, terbinafina) inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym (np. klarytromycyna, itraconazol) lub umiarkowanym (np. erytromycyna, flukonazol) inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku obydwie główne szlaki metaboliczne eliglustatu są zaburzone z przewidywanym znacznym zwiększeniem stężenia eliglustatu w osoczu. Pomimo, iż w dokładnym badaniu wpływu na odstęp QT u zdrowych ochotników nie stwierdzono żadnego znaczącego zwiększenia odstępów QTc, na podstawie modelowania PK/PD można przewidzieć, że stężenie eliglustatu w osoczu na poziomie 11-krotności przewidywanej wartości Cmax u człowieka spowoduje łagodne zwiększenie odstępów PR, QRS i QTc. Stosowanie leku Cerdelga z silnymi induktorami CYP3A znacznie zmniejsza ekspozycję na eliglustat, co może obniżyć skuteczność leczniczą eliglustatu; dlatego ich jednoczesne stosowanie jest niezalecane.

Pacjenci z chorobami serca w wywiadzie	W trakcie badań klinicznych nie badano stosowania leku Cerdelga u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Ponieważ przewiduje się, że eliglustat przy znacznie zwiększonym stężeniu w osoczu powoduje łagodną zwiększenie odstępów w badaniu EKG, należy unikać stosowania leku Cerdelga u pacjentów z chorobami serca (niewydolność serca, niedawno przeżyty ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia, blok serca, komorowe zaburzenie rytmu serca) lub zespołem długiego QT, jak również w skojarzeniu z przeciwartymicznymi produktami leczniczymi klasy IA (np. chinidyna) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).
Monitorowanie odpowiedzi klinicznej	U niektórych pacjentów wcześniej nieleczonych, zaobserwowano poniżej 20% zmniejszenie objętości śledziony (niepełne wyniki) po 9 miesiącach leczenia. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie dalszej poprawy lub zastosowanie alternatywnego sposobu leczenia. U pacjentów ze stabilną chorobą, u których zmieniono sposób leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej na leczenie eliglustatem, należy monitorować postęp choroby (np. po 6 miesiącach z dalszą regularną kontrolą) dla wszystkich domen choroby, celem oceny stabilności choroby. Ponowne zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej lub alternatywnego sposobu leczenia należy rozważyć u poszczególnych pacjentów, u których uzyskano niepełną odpowiedź na leczenie.
Laktoza	Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	Eliglustat jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP2D6 i w mniejszym stopniu przy udziale izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie substancji mających wpływ na aktywność izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A4 może spowodować zmianę stężenia eliglustatu w osoczu. W warunkach in vitro eliglustat jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) i izoenzymu CYP2D6; jednoczesne podawanie eliglustatu z substancjami będącymi substratami P-gp lub izoenzymu CYP2D6 może zwiększać stężenia tych substancji w osoczu.
Produkty lecznicze mogące zwiększyć ekspozycję na eliglustat	Stosowanie leku Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz u pacjentów o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku stosowanie leku Cerdelga powoduje znaczne zwiększenie stężenia eliglustatu w osoczu. <u>Inhibitory CYP2D6</u> Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM): U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, podawaną wielokrotnie w dawce 30 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości C _{max} i AUC ₀₋₁₂ eliglustatu odpowiednio 7,3- i 8,9-krotnie. Należy rozważyć zastosowanie eliglustatu w dawce 84 mg raz na dobę w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP2D6 (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, bupropion) u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM). W przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę u pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, przewiduje się, że jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 (np. duloksetyna, terbinafina, moklobemid, mirabegron, cynakalcet, dronedaron) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 4-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM). <u>Inhibitory CYP3A</u> Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM): U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, podawanym wielokrotnie w dawce 400 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości C _{max} i AUC ₀₋₁₂ eliglustatu odpowiednio 3,8- i 4,3-krotnie; podobnych efektów można spodziewać się dla pozostałych silnych inhibitorów CYP3A (np. klarytromycyny, ketokonazolu, itraconazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru). Należy zachować ostrożność podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM). U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 3-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM). Słaby metabolizm (PM): U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazolu, klarytromycyny, itraconazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru) spowodowałoby zwiększenie wartości C _{max} i AUC ₀₋₁₂ eliglustatu odpowiednio 4,3- i 6,2-krotnie. Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o słabym metabolizmie (PM). U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie wartości C _{max} i AUC ₀₋₁₂ eliglustatu odpowiednio 2,4- i 3,0-krotnie. Stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A nie jest zalecane u pacjentów o słabym metabolizmie (PM). Należy zachować ostrożność stosując słabe inhibitory CYP3A [np. amlodypina, cylostazol, fluwoksamina, ziele Gorzknika kanadyjskiego (<i>Hydrastis canadensis</i>), izoniazyd, ranitydyna, ranolazyna] u pacjentów o słabym metabolizmie (PM). <u>Inhibitory CYP2D6 stosowane jednocześnie z inhibitorami CYP3A</u> Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM): U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 oraz silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A spowodowałoby zwiększenie wartości C _{max} i AUC ₀₋₁₂ eliglustatu odpowiednio do 17- i 25-krotnie. Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 jednocześnie z silnymi

	<p>lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).</p> <p>Produkty grejfrutowe zawierają co najmniej jeden składnik hamujący CYP3A i mogą zwiększyć stężenie eliglustatu w osoczu. Należy unikać spożywania grejfrutów lub soku z grejfrutów</p>
Produkty lecznicze mogące zmniejszyć ekspozycję na eliglustat	<p><u>Silne induktory CYP3A</u></p> <p>U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 127 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną [silnym induktorem CYP3A oraz nośnik błonowego glikoproteiny P (P-gp)], podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 85%. U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm (PM), po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 95%. Nie należy stosować silnych induktorów CYP3A (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyiny i ziela dziurawca zwyczajnego) z eliglustatem u pacjentów o średnim, szybkim i słabym metabolizmie.</p>
Produkty lecznicze, na które eliglustat może zwiększyć ekspozycję	<p><u>Substraty glikoproteiny P (P-gp)</u></p> <p>Jednokrotne podanie digoksyny (substratu P-gp) w dawce 0,25 mg jednocześnie z eliglustatem w dawce 127 mg dwa razy na dobę, spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC_{last} digoksyny odpowiednio 1,7- i 1,5-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek substancji będących substratami P-gp (np. digoksyny, kolchicyny, dabigatranu, fenytoiny, prawastatyny).</p> <p><u>Substraty CYP2D6</u></p> <p>Jednokrotne podanie metoprololu (substratu CYP2D6) w dawce 50 mg jednocześnie z eliglustatem w wielokrotnej dawce 127 mg dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC metoprololu odpowiednio 1,5- i 2,1-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek leków leczniczych będących substratami CYP2D6. Do takich produktów należą niektóre leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – np. nortryptylina, amitryptylina, imipramina i dezypramina, pochodne fenotiazyny, dekstrometorfan i atomoksetyna).</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eliglustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Cerdelga w okresie ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy eliglustat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie eliglustatu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku Cerdelga, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>U szczurów obserwowano wpływ na jądra i odwracalne zahamowanie spermatogenezy. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Pacjenci o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku stosowanie leku Cerdelga powoduje znaczne podwyższenie stężenia eliglustatu w osoczu.</p>

Źródło: ChPL Cerdelga

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp: 06.09.2018 r.]

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cerdelga zostało opisane na podstawie analizy 1400 pacjento-lat ekspozycji na leczenie, zbiorczych wyników z okresów pierwotnych analiz oraz okresów rozszerzenia dwóch głównych badań fazy III (badania *ENGAGE* oraz *ENCORE*), jednego 8-letniego długoterminowego badania fazy II (Badanie 304) i jednego badania uzupełniającego fazy IIIb (badanie *EDGE*). W tych czterech badaniach, łącznie 393 pacjentów w wieku od 16 do 75 lat otrzymywało eliglustat, mediana czasu leczenia wyniosła 3,5 lat (maksymalny czas leczenia - do 9,3 lat).

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/10$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cerdelga na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cerdelga

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	+
	Zawroty głowy*	+
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	+
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność	+
	Ból w nadbrzuszu*	+
	Nudności	+
	Biegunka*	+
	Zaparcia	+
	Ból brzucha*	+
	Refluks żołądkowo-przelykowy	+
	Wzdęcie brzucha*	+
Zapalenie żołądka	+	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Artralgia	+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	+
Zastosowano odcięcie > 2%		
*Częstość występowania działań niepożądanych była taka sama lub wyższa w przypadku stosowania placebo w porównaniu z produktem leczniczym Cerdelga w badaniu głównym kontrolowanym placebo.		

Źródło: ChPL Cerdelga

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp: 06.09.2018 r.]

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Nie odnaleziono żadnych komunikatów ani ocen post marketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania eliglustatu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) odnaleziono dokument stanowiący listę produktów leczniczych objętych dodatkowym monitoringiem. Na ww. liście znajduje się eliglustat, stanowiący substancję aktywną nowego produktu (Cerdelga), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS (ang. post-authorisation safety study). Procedura ta definiowana jest w art. 1 ust. 15 dyrektywy 2001/83 / WE, i polega na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów leczniczych. Dodatkowo, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacje dotyczące potencjalnych zagrożeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Cerdelga

Ryzyko	Dostępne dane
Interakcje z innymi lekami, które mogą spowolnić metabolizm leku Cerdelga lub z grejpfrutami (inhibitory CYP2D6 i/lub CYP3A)	Niektóre leki i grejpfruty mogą zwiększać poziom leku Cerdelga we krwi (inhibitory CYP2D6 i/lub CYP3A). Lek Cerdelga nie może być stosowany z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP2D6 lub CYP3A. Zaleca się unikanie grejpfrutów i soków grejpfrutowych. Przykłady leków, które mogą mieć silny wpływ na lek Cerdelga: paroksetyna i fluoksetyna (leczenie depresji), chinidyna (leczenie nieregularnego bicia serca) oraz itakonazol i klarytromycyna (leczenie infekcji). Przykłady leków, które mogą mieć umiarkowany wpływ na lek Cerdelga: duloksetyna (leczenie depresji i zaburzeń lękowych) oraz terbinafina, flukonazol i erytromycyna (leczenie infekcji).
Interakcje z innymi lekami, które mogą przyspieszyć metabolizm leku Cerdelga	Niektóre leki mogą zmniejszać poziom leku Cerdelga we krwi i tym samym obniżać efektywność terapii (silne induktory CYP3A). W związku z tym, nie zaleca się stosowania leku Cerdelga z tymi lekami.
Interakcje z innymi lekami, których metabolizowanie może zostać spowolnione przez stosowanie leku Cerdelga (substraty P-gp lub CYP2D6)	Lek Cerdelga może zwiększyć poziom niektórych leków we krwi (substraty P-gp lub CYP2D6). Wskazane może być zmniejszenie dawkowania tych leków.
Stosowanie u pacjentów o nieznanym tempie metabolizmu leku Cerdelga	Tempo metabolizmu leku Cerdelga jest różne u poszczególnych pacjentów i zależy od funkcjonowania specyficznego enzymu wątrobowego. W związku z tym, poziom leku we krwi także może być różny. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Cerdelga, zaleca się przeprowadzenie testu, w celu określenia tempa metabolizmu leku u danego pacjenta.
Nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca i stany, które wpływają na rytm serca	U niewielkiej liczby pacjentów leczonych lekiem Cerdelga w ramach badań klinicznych wystąpiły łagodne stany nieregularnego lub nieprawidłowego bicia serca. W większości przypadków nie miały one związku z przyjmowanym lekiem. W przypadku bardzo wysokiego poziomu leku Cerdelga we krwi, istnieje ryzyko nieregularnego lub nieprawidłowego bicia serca i zmian w aktywności elektrycznej serca (która może wpływać na rytm serca). Zaleca się unikania bardzo wysokiego poziomu leku Cerdelga we krwi.
Zasłabnięcia	U niewielkiej liczby pacjentek leczonych w ramach badań klinicznych wystąpiły zasłabnięcia. Nie miały one jednak związku ze stosowanym leczeniem. Wszystkie pacjentki kontynuowały terapię lekiem Cerdelga.
Stosowanie off-label u pacjentów z GD typu 2 i 3	Lek Cerdelga nie jest wskazany do stosowania w grupie chorych innych niż dorośli pacjenci z GD typu 1. Stosowanie leku Cerdelga w innych podtypach GD nie zostało wystarczająco przebadane.
Zaburzenia nerwów, które mogą powodować osłabienie, mrowienie lub drętwienie	U niewielkiej liczby pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych wystąpiło drętwienie i/lub mrowienie rąk i/lub stóp. Nie miały one jednak związku ze stosowanym leczeniem. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię lekiem Cerdelga.
Stosowanie u pacjentów z chorobami serca lub zaburzeniami rytmu serca	Pacjenci z chorobami serca lub zaburzeniami rytmu serca byli wykluczani z badań klinicznych dla leku Cerdelga, ponieważ istnieje ryzyko zmian aktywności elektrycznej serca przy bardzo wysokim poziomie leku we krwi. W związku z tym, powinno się unikać stosowania leku Cerdelga u pacjentów z chorobami serca i zaburzeniami rytmu serca.
Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby	Lek Cerdelga jest metabolizowany w wątrobie. Pacjenci z niewydolnością wątroby byli wykluczani z badań klinicznych dla leku Cerdelga. W związku z powyższym nie ma danych na temat stosowania leku Cerdelga w tej grupie pacjentów.
Stosowanie u dzieci	W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z GD typu 1, dzieci stanowiły bardzo niewielki odsetek. Dlatego też, nie można wnioskować o bezpieczeństwie leku Cerdelga w tej populacji.
Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią	Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na brak negatywnego wpływu leku Cerdelga na potomstwo, brak przenikania leku do mleka oraz do nienarodzonych zwierząt. Jednakże, ponieważ kobiety w ciąży i karmiące piersią były wykluczane z badań klinicznych dla leku Cerdelga, nie można wnioskować o bezpieczeństwie leku w tej populacji i zaleca się unikanie stosowania leku Cerdelga podczas ciąży. Nie wiadomo czy lek Cerdelga przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie terapii lekiem Cerdelga.
Bezpieczeństwo w długim okresie czasu	Aktualny profil bezpieczeństwa leku Cerdelga został określony na podstawie danych od pacjentów leczonych średnio do 3 lat. Nie ma informacji na temat bezpieczeństwa terapii w okresie dłuższym niż 3 lata.
Stosowanie u pacjentów z przyspieszonym metabolizmem leku Cerdelga	U pacjentów z przyspieszonym metabolizmem leku Cerdelga terapia w dawce 100 mg/2xd może okazać się niewystarczająco skuteczna. Jednak dane na ten temat są ograniczone i zaleca się niestosowanie leku Cerdelga w tej grupie pacjentów.
Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek	Pacjenci z niewydolnością nerek byli wykluczani z badań klinicznych dla leku Cerdelga. W związku z powyższym nie ma danych na temat stosowania leku Cerdelga w tej grupie pacjentów.

Źródło: Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cerdelga, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003724/WC500177377.pdf [dostęp: 06.09.2018 r.]

Profil bezpieczeństwa opisany w AKL Wnioskodawcy jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cerdelga.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eliglustatu w leczeniu choroby Gauchera typu I Wnioskodawca przedstawił 4 opracowania wtórne z czego wg opinii analityków tylko 1 (*Shemesh 2015*) spełnia kryteria przeglądu systematycznego.

W opracowaniu *Shemesh 2015* nie oceniano eliglustatu, a jedynie interwencje uznane za komparatory, tj. imiglucerazę (badanie *Ben Turkia 2013*) i welaglucerazę alfa (badanie *Ben Turkia 2013 i Gonzalez 2013*). Wyniki badań włączonych do przeglądu *Shemesh 2015* dotyczących imiglucerazy i welaglucerazy alfa są zbieżne z wynikami zaprezentowanymi przez Wnioskodawcę w AKL.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. Gaucher disease type 1) ze słabym (PM, ang. poor metabolisers), średnim (IM, ang. intermediate metaboliser) lub szybkim (EM, ang. extensive metaboliser) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)”.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną tj. produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat), porównano z dwoma różnymi interwencjami:

- eliglustat (ELI) vs imigluceraza (IMI),
- eliglustat vs welagluceraza alfa (VEL),

w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych oraz populacji leczonych wcześniej enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta. Biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowana technologia ma być finansowana w ramach programu lekowego (a zatem bezpłatnie dla pacjenta) w AWA przedstawiono perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

Choroba Gauchera jest schorzeniem przewlekłym, której konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego życia chorego. Zarówno terapia redukcji substratowej (produkt leczniczy Cerdelga) jak i enzymatyczna terapia zastępcza (produkty lecznicze: Cerezyme, VPRIV) wskazane są do długotrwałego stosowania u chorych z GD1. Mając na uwadze powyższe w analizie minimalizacji kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy (obejmujący 100 lat).

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Model

Model ekonomiczny opracowany został w programie Microsoft Excel w celu śledzenia progresji choroby oraz kosztów u dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 w horyzoncie dożywotnim. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- 9 stanów zdrowotnych, w jakich może znaleźć się dorosły pacjent chorobą Gauchera w zależności od nasilenia objawów choroby oraz wystąpienia powikłań kostnych, oraz,
- stan terminalny – zgon.

Stany zdrowotne w modelu określono przy użyciu komponentów skali oceny stopnia nasilenia choroby Gauchera (DS3) oraz obecności lub braku specyficznych objawów i/lub manifestacji chorób kości w celu zdefiniowania wzajemnie wykluczających się stanów zdrowotnych. Ból kostny oceniano w oparciu o obserwacje z ostatnich 30

dni, podczas gdy ciężkie powikłania kostne oceniano w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Stany zdrowotne uwzględnione w modelu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Opis stanów w modelu

Nasilenie wg skali DS3	Opis stanu zdrowia	Skrót stanu używany w modelu oraz w dalszej części analizy
Niewielkie (0; 3,5]	Brak objawów klinicznych choroby kości	Mild
	Ból kostny	Mild + bone pain
	Ciężkie powikłania kostne	Mild + SSC
Średnie (3,5; 6,5]	Brak ciężkich powikłań kostnych	Moderate
	Ciężkie powikłania kostne	Moderate + SSC
Znaczne (6,5; 9,5]	Brak ciężkich powikłań kostnych	Marked
	Ciężkie powikłania kostne	Marked +SSC
Poważne (9,5; 19)	Brak ciężkich powikłań kostnych	Severe
	Ciężkie powikłania kostne	Severe + SSC

Skróty: DS3 – stopień nasilenia choroby Gauchera (ang. Gaucher Disease Severity Score), Mild – niewielkie nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; Moderate – średnie nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; Marked - znaczne nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; Severe - poważne nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; bone pain – ból kostny, SSC - ciężkie powikłania kostne (ang. sever skeletal complication)

Dane z badania *ENGAGE* (nieleczeni wcześniej) oraz dane z badania *ENCORE* (wcześniej leczeni ETZ) posłużyły do wyznaczenia początkowego rozkładu pacjentów w obrębie stanów zdrowotnych. Na koniec każdego cyklu, pacjenci mogą pozostać w tym samym stanie, przejść do innego stanu lub umrzeć (stan terminalny - zgon). Model przewiduje wyniki badań klinicznych (*ENGAGE*, *ENCORE*), które oceniały skuteczność eliglustatu odpowiednio u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz chorych wcześniej leczonych ETZ.

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami w 1. cyklu (1. roku) zaczerpnięto z badań klinicznych (*ENGAGE*, *ECORE*) jak również z DS3 Score Study (Weinreb 2015). Od 2. cyklu prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami zaczerpnięto z badania DS3 Score Study, obejmującej dane z rejestru ICGG Gaucher Registry. Macierze długoterminowych prawdopodobieństw przejścia, dostosowane do statusu splenektomii oraz wyjściowego nasilenia choroby wg skali DS3, uzyskano z wykorzystaniem współczynników uporządkowanego modelu regresji logistycznej. Model zakłada, że prawdopodobieństwa długoterminowe są niezależne od zastosowanego leczenia.

Podsumowanie podstawowych założeń przyjętych w modelu ekonomicznym:

- analizę ekonomiczną przeprowadzono na drodze adaptacji do warunków polskich modelu farmakoekonomicznego, która obejmowała przede wszystkim analizę kosztów i zużycia zasobów, a także dostosowanie modelu do proponowanej wersji projektu programu lekowego z udziałem produktu Cerdelga,
- w modelu uwzględniono dziewięć wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia oraz stan pochłaniający - zgon. Stany w modelu określono przy użyciu skali DS3 oraz obecność lub brak specyficznych objawów i/lub manifestacji chorób kości),
- ze względu na przewlekły charakter schorzenia (koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia) uwzględniono dożywni horyzont czasowy,
- w rozważanym modelu długość cyklu wynosi 1 rok. Przyjęto, że rok ma średnio 365,25 dni,
- model zakłada możliwość przerwania leczenia podczas trzech pierwszych lat terapii. Parametr podlega możliwości edytowania w modelu. Należy mieć na uwadze, że w ramieniu eliglustatu przerwanie leczenia może nastąpić u pacjentek planujących ciążę, czyli można zakładać okres dłuższy niż 3 pierwsze lata horyzontu (wiek wyjściowy 32 i 38 lat odpowiednio w populacji wcześniej nieleczonych oraz leczonych wcześniej ETZ). Brak jednak informacji, jaka część przyjętego prawdopodobieństwa może odzwierciedlać prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, przez chore stosujące eliglustat,
- w ramach analizy podstawowej przyjęto śmiertelność specyficzną dla choroby Gauchera typu 1, zależną jedynie od wieku i płci chorych,
- dane z badań *ENGAGE* oraz *ENCORE* posłużyły do oszacowania skuteczności leczenia podczas trwania badań klinicznych (odpowiednio 9 oraz 12 miesięcy), prawdopodobieństw przerwania leczenia oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Projektowanie wyników zdrowotnych w dożywnim horyzontie

czasowych dokonano w oparciu o wyniki badania DS3 Score Study (*Weinreb 2015*). Dane wejściowe modelu, które nie zostały zidentyfikowane w ww. źródłach danych zostały zaczerpnięte z przeglądu literatury, publicznych baz danych, [REDACTED]

- początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badań klinicznych,
- w modelu uwzględniono koszty leków (wraz z kosztem ich podania) oraz koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera (w tym koszty monitorowania skuteczności programów lekowych),
- ze względu na roczną długość cyklu przeprowadzono korektę połowy cyklu,
- współczynnik compliance przyjęto na poziomie 100%.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 wcześniej objęci enzymatyczną terapią zastępczą:

- ELI vs IMI: Mając na uwadze dostępne dowody naukowe, należy wnioskować, iż skuteczność leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniej enzymatyczną terapią zastępczą, jest porównywalna z postępowaniem opartym o leczenie z zastosowaniem imiglucerazy.

Włączone badania: badanie *ENCORE*

- ELI vs VEL: Nie odnaleziono badań porównawczych (z randomizacją lub bez randomizacji, typu *head-to-head*) bezpośrednio zestawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla porównań eliglustatu z wełaglucerazą alfa (VEL) w populacji pacjentów z typem 1 choroby Gauchera, którzy objęci byli wcześniej leczeniem. Dodatkowe wyszukiwanie przeprowadzone dla komparatora (VEL) celem odnalezienia prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELI przez wspólną grupę referencyjną w postaci imiglucerazy, nie wykazało badań porównujących efektywność leczenia choroby Gauchera typu 1 dla porównania VEL vs IMI. Brak jest zatem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ELI vs VEL dla ocenianej populacji pacjentów.

Włączone badania: nie odnaleziono badań - brak jest zatem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ELI vs VEL dla ocenianej populacji pacjentów. Co za tym idzie wnioskowanie o zbliżonej skuteczności jest bezpodstawne

Pacjenci z chorobą Gauchera typu I niepoddani wcześniej leczeniu:

- ELI vs IMI oraz ELI vs VEL: W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) dla porównań eliglustat vs imigluceraza oraz eliglustat vs wełagluceraza alfa w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu I niepoddanych wcześniej leczeniu.

Włączone badania:

- ELI vs IMI: ELI – badanie *ENGAGE* (ELI vs PL); IMI - badanie *Ben Turkia 2013* (IMI vs VEL);
- ELI vs VEL: ELI - badanie *ENGAGE*; VEL - badania *Ben Turkia 2013* (IMI vs VEL) oraz dane z badania porównującego dawki leku (*Gonzalez 2013*).
- Przeprowadzone dodatkowe wyszukiwanie dla komparatorów nie wykazało badań porównawczych (z odpowiednią grupą referencyjną), co skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej: ELI vs IMI oraz ELI vs VEL w tej populacji pacjentów

Uwzględnione koszty

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz tożsamą jej perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków (SRT, ETZ),
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i weryfikacji skuteczności leczenia choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych w ramach programu lekowego,

- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzeń Prezesa NFZ.

Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

Koszt podania leku

Koszty podania leków oszacowano na podstawie taryfikatorów NFZ a dawkowanie na podstawie [redacted]. Eliglustat dostępny jest w postaci doustnej, w związku z tym przyjęto, iż wydanie leku odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym, związanym z programem lekowym. Imigluceraza oraz welagluceraza alfa, podawane są w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych w ramach hospitalizacji jednodniowej. Koszt jednostkowy wydania eliglustatu wyceniony został na 108,16 zł, a koszt podania imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa na 486,72 zł.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt wykonania badania CYP2D6 przy kwalifikacji pacjentów do programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustat (ICD-10 E75.2)*, u pacjentów, u których badanie to nie było nigdy wykonywane będzie pokrywany przez Podmiot odpowiedzialny.

Koszt monitorowania leczenia

Założono, że monitorowanie leczenia będzie miało miejsce co 180 dni i co 365 dni. Za koszt monitorowania leczenia pacjentów uznano koszt diagnostyki w programie leczenia choroby Gauchera: 2 136,16 zł. Koszty przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanych programach lekowych „Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2) „Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E 75.2)” oraz weryfikacji skuteczności chorób ultrazadkowych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono zmianę wyceny diagnostyki we wnioskowanym programie o arbitralnie przyjętą wartość $\pm 10\%$.

Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszty wynikające z leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem eliglustatu oraz enzymatycznej terapii zastępczej (ból głowy, biegunka i ból brzucha) powinny w minimalny sposób wpływać na wydatki płatnika publicznego. Koszty leczenia działań niepożądanych w porównaniu z kosztami programu lekowego leczenia choroby Gauchera typu 1 (koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki, monitorowania leczenia) wydają się być znikome. Z uwagi na powyższe w analizie ekonomicznej postanowiono nie uwzględniać dodatkowych kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią.

Koszt leczenia wspomagającego choroby Gauchera

Z uwagi na brak specyficznych dla warunków polskich danych, zużycie zasobów związane z chorobą Gauchera przyjęto przy uwzględnieniu wyników ankiety przeprowadzonej wśród 132 pacjentów z GD1 leczonych w Wielkiej Brytanii. Koszty te nie stanowią kosztów różniących pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi jednak są kosztami specyficznymi dla zadanych stanów zdrowotnych, dlatego postanowiono ich nie pomijać.

W ramach kosztów związanych z opieką nad pacjentem dorosłym z chorobą Gauchera typu I uwzględniono:

- koszty opieki ambulatoryjnej i POZ, obejmujące
- lekarz POZ,
- psycholog,
- inni specjaliści (np. ortopeda),
- fizykoterapeuta,
- koszty opieki w ośrodku specjalistycznym, w celu monitorowania stanu chorego,
- koszty leczenia szpitalnego, w szczególności:
- hospitalizacji z powodu chorób wątroby/płuc,
- hospitalizacji ortopedycznej (wymiana stawu),
- hospitalizacji ortopedycznej (niezwiązana z wymianą stawu),
- opieki na SOR
- koszty stosowania bisfosfonianów.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	ELI	IMI	ELI	VEL
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [LYG]				
Efekt inkrementalny [LYG]				

Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	ELI	IMI	ELI	VEL
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [LYG]				
Efekt inkrementalny [LYG]				

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów wcześniej leczonych ETZ (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	ELI	IMI	ELI	VEL
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [LYG]				
Efekt inkrementalny [LYG]				

Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów wcześniej leczonych ETZ (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	ELI	IMI	ELI	VEL
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [LYG]				
Efekt inkrementalny [QALY]				

Wprowadzenie refundacji eliglustatu w ramach wnioskowanego programu lekowego [redacted] leczenia jednego dorosłego pacjenta z chorobą Gauchera typu 1 w dożywotnim horyzontie czasowym odpowiednio w wariancie z RSS oraz bez RSS wynoszącymi:

- w populacji wcześniej nieleczonych:
 - [redacted] dla porównania z imiglucerażą,
 - [redacted] dla porównania z welaglucerażą alfa;
- w populacji wcześniej leczonych ETZ:

- [redacted] dla porównania z imiglucerażą;
- [redacted] dla porównania z welaglucerażą alfa.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W ramach analizy progowej zastosowano zapisy §5 ust. 4 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych*, tj. wyznaczono taką cenę zbytu netto produktu leczniczego Cerdelga, przy której różnica w kosztach stosowania interwencji i komparatora jest równa zero.

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Cerdelga, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi w wariancie z RSS oraz bez RSS:

- w populacji wcześniej nieleczonych:
 - [redacted] dla porównania z imiglucerażą,
 - [redacted] dla porównania z welaglucerażą alfa;
- w populacji wcześniej leczonych ETZ:
 - [redacted] dla porównania z imiglucerażą,
 - [redacted] dla porównania z welaglucerażą alfa;

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Tabela 33. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach*.

Parametr	ELI	IMI	VEL
<i>Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych</i>			
<i>Wyniki z uwzględnieniem RSS</i>			
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Współczynnik CER [PLN/LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN produktu Cerdelga		[redacted]	[redacted]
<i>Wyniki bez uwzględnienia RSS</i>			
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Współczynnik CER [PLN/LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN produktu Cerdelga		[redacted]	[redacted]
<i>Populacja pacjentów wcześniej leczonych ETZ</i>			
<i>Wyniki z uwzględnieniem RSS</i>			
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Współczynnik CER [PLN/LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN produktu Cerdelga		[redacted]	[redacted]
<i>Wyniki bez uwzględnienia RSS</i>			
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Współczynnik CER [PLN/LYG]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	ELI	IMI	VEL
Progowa CZN produktu Cerdelga			

W poniższych tabelach zamieszczono analizę wrażliwości dla progowej ceny zbytu leku Cerdelga.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; eliglustat vs imigluceraza

Wariant analizy	Progowa CZN			
	Z RSS		Bez RSS	
	wcześniej nieleczeni	wcześniej leczeni ETZ	wcześniej nieleczeni	wcześniej leczeni ETZ
Proponowana cena zbytu netto dla leku Cerdelga				
Analiza podstawowa				
Koszt/cykl ELI – min.				
Koszt/cykl ELI – maks.				
Koszt/cykl ETZ – maks.				
Koszt wydania ELI – maks.				
Koszt podania ETZ – min.				
Koszt AEs dla ELI – maks.				
Okres, w którym może dojść do zmiany leczenia ELI – min.				
Okres, w którym może dojść do zmiany leczenia ELI – maks.				
Śmiertelność				
Waga – minimum				
Waga – maksimum				
Płeć				
Dyskontowanie 0%				
Horyzont czasowy				

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; eliglustat vs welagluceraza alfa

Wariant analizy	Progowa CZN			
	Z RSS		Bez RSS	
	wcześniej nieleczeni	wcześniej leczeni ETZ	wcześniej nieleczeni	wcześniej leczeni ETZ
Proponowana cena zbytu netto dla leku Cerdelga				
Analiza podstawowa				
Koszt/cykl ELI - minimum				
Koszt/cykl ELI - maksimum				
Koszt/cykl ETZ - maksimum				
Koszt wydania ELI - maksimum				
Koszt podania ETZ - minimum				
Koszt AEs dla ELI - maksimum				
Okres, w którym może dojść do zmiany leczenia ELI – min.				
Okres, w którym może dojść do zmiany leczenia ELI – maks.				
Śmiertelność				
Waga – minimum				
Waga – maksimum				
Płeć				
Dyskontowanie 0%				
Horyzont czasowy				

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Zestawienie przyjętych założeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Z uwagi na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Podejście takie jest zgodne z Wytocznymi HTA, które pozwalają na odstępianie od analizy probabilistycznej w sytuacji, gdy analiza ekonomiczna jest w formie porównania kosztów.

Poniżej zamieszczono wyniki analizy wrażliwości dla wariantów, w których zachodzi zmiana wnioskowania.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; eliglustat vs imigluceraza dla wariantu z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ / wspólna (NFZ + pacjent)		
			ELI Koszt [PLN]	IMI Koszt [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Pacjenci wcześniej nieleczeni					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI – min.					
Koszt/cykl ETZ – maks.					
Pacjenci wcześniej leczeni ETZ					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI – min.					
Koszt/cykl ETZ – maks.					

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; eliglustat vs imigluceraza dla wariantu bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ / wspólna (NFZ + pacjent)		
			ELI Koszt [PLN]	IMI Koszt [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Pacjenci wcześniej nieleczeni					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI – min.					
Koszt/cykl ETZ – maks.					
Pacjenci wcześniej leczeni ETZ					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI - minimum					
Koszt/cykl ETZ - maksimum					

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; eliglustat vs welagluceraza alfa dla wariantu z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ / wspólna (NFZ + pacjent)		
			ELI Koszt [PLN]	VEL Koszt [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Pacjenci wcześniej nieleczeni					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI - minimum					
Pacjenci wcześniej leczeni ETZ					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI - minimum					

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; eliglustat vs welagluceraza alfa dla wariantu bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ / wspólna (NFZ + pacjent)		
			ELI Koszt [PLN]	VEL Koszt [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Pacjenci wcześniej nieleczeni					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI - minimum					
Koszt/cykl ETZ - maksimum					
Pacjenci wcześniej leczeni ETZ					
Analiza podstawowa					
Koszt/cykl ELI - minimum					
Koszt/cykl ETZ - maksimum					

Zmiana wniosku dla porównania ELI vs IMI (tj. eliglustat jest opcją tańszą od imiglucerazy) następuje tylko w dwóch przypadkach: uwzględnienia minimalnego dawkowania eliglustatu (1 kaps./dobę) oraz przyjęcia dawkowania z badania *ENCORE* dla imiglucerazy.

Zmiana wniosku dla porównania ELI vs VEL (tj. eliglustat jest opcją tańszą od welaglucerazy alfa) następuje tylko w dwóch przypadkach: uwzględnienia minimalnego dawkowania eliglustatu (1 kaps./dobę) oraz przyjęcia dawkowania z badania *ENCORE* dla welaglucerazy alfa (dotyczy wariantu bez uwzględnienia RSS).

Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca przyjął alternatywne dawkowanie dla welaglucerazy alfa z badania *ENCORE* opierając się prawdopodobnie na założeniu, że obie te substancje (tj. imigluceraza i welagluceraza alfa) zaliczają się do enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ).

W pozostałych wariantach eliglustat jest opcją droższą od rozpatrywanych komparatorów.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Z uwagi na brak dowodów na wyższą efektywność kliniczną ELI nad IMI oraz VEL w leczeniu populacji docelowej, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wcześniej leczeni: ELI vs IMI – badanie <i>ENCORE</i> ELI vs VEL - nie odnaleziono badań - brak jest zatem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ELI vs VEL dla ocenianej populacji pacjentów. Wcześniej nieleczeni: ELI vs IMI: - ELI – badanie <i>ENGAGE</i> (ELI vs PL); - IMI - badanie <i>Ben Turcja 2013</i> (IMI vs VEL); ELI vs VEL: - ELI - badanie <i>ENGAGE</i> ; - VEL - badania <i>Ben Turcja 2013</i> (IMI vs VEL) oraz dane z badania porównującego dawki leku (<i>Gonzalez 2013</i>).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (przewlekły charakter schorzenia, koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodne z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Do ograniczeń analizy należy zaliczyć nieuwzględnienie w ramach modelu ekonomicznego możliwości powrotu na leczenie eliglustatem pacjentek, u których na okres ciąży i karmienia piersią została zastosowana enzymatyczna terapia zastępcza. Jednocześnie brak jest informacji o częstości wystąpienia ciąży u pacjentek z typem 1 choroby Gauchera leczonych w ramach programów lekowych w Polsce. Dlatego określenie prawdopodobieństwa przerwania terapii eliglustatem na okres ciąży i laktacji będzie możliwe dopiero po retrospektywnej analizie skutków wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu Cerdelga.
- Ograniczeniem niniejszej analizy jest również fakt braku polskich danych dotyczących zużycia zasobów związanych z leczeniem dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. O ile dane dotyczące prowadzonych programów lekowych leczenia choroby Gauchera (B.23, B.60) co do liczby pacjentów oraz liczby wykonanych procedur medycznych są gromadzone i udostępniane przez NFZ, o tyle, [redacted], dane dotyczące leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego oraz leczenia farmakologicznego (innego niż związane z programami lekowymi) stosowanego przez wskazaną grupę chorych nie są gromadzone. Z uwagi na powyższe w analizie postanowiono pozostawić zużycie w chorobie Gauchera typu 1 na podstawie danych z rejestru. Koszty te nie stanowią kosztów różniących pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi jednak są kosztami specyficznymi dla zadanych stanów zdrowotnych, dlatego postanowiono ich nie pomijać.
- Uwzględnienie w kalkulacjach danych dotyczących dawkowania nie tylko dla dorosłych, ale również dzieci może prowadzić do zaniżenia średniej dawki produktów ETZ w porównaniu z rzeczywistą średnią dawką w populacji pacjentów w wieku co najmniej 18 lat. Należy zaznaczyć, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie udostępnia danych o dawkowaniu leków w programach lekowych w podziale na dzieci i dorosłych, a z danych dostarczonych przez NFZ wynika, że dorośli stanowią większość (91%) wśród chorych objętych terapią w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60. Założenie takie jest założeniem konserwatywnym, działającym na niekorzyść ocenianej interwencji.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zapoznali się z rekomendacjami refundacyjnymi wydanymi przez NICE, PBAC, NCPE i SMC. Opis rekomendacji znajduje się w Rozdziale 9.

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CMA (tak jak w przypadku PBAC), tymczasem w przypadku NCPE i SMC była to analiza użyteczności kosztów, a w przypadku NICE analiza kosztów konsekwencji.

W analizach wnioskodawcy przedłożonych w NICE, NCPE i SMC efekt zdrowotny wyrażono w QALY, tymczasem w przedmiotowej analizie ekonomicznej, wnioskodawca nie przedstawił argumentów za odstępniem od oszacowania wyników w postaci zł/QALY.

W celu oceny opłacalności stosowania eliglustatu w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu I posłużono się kohortowym modelem Markowa. Model ekonomiczny opracowany został w programie Microsoft Excel w celu śledzenia progresji choroby oraz kosztów u dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. W modelu uwzględniono dziewięć wykluczających się wzajemnie stanów zdrowia oraz jeden pochłaniający – zgon. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Jednym z ograniczeń analizy, jest możliwość przerwania leczenia podczas pierwszych trzech lat terapii - parametr ten podlega edytowaniu. Do oszacowania skuteczności leczenia podczas badań klinicznych, prawdopodobieństwa przerwania leczenia oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych, posłużono się danymi z badań ENGAGE oraz ENCORE. Model pozwala użytkownikowi na wprowadzenie kosztów leczenia AEs a tym samym badanie wpływu przyjętych wartości na wyniki analizy.

Z powodu braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, a wynik przedstawiono w postaci kosztu inkrementalnego. Postępowanie to, jest zgodne z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

Wybór pozostałych elementów analizy tj. komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych nie budzi zastrzeżeń. Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wątpliwości może budzić przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności klinicznej eliglustatu i welaglucerazy alfa w populacji wcześniej leczonych pacjentów, ponieważ dla tego drugiego leku nie odnaleziono żadnych badań w tak zdefiniowanej populacji.

W przypadku parametru „czas, w którym może nastąpić przerwanie leczenia” testowano alternatywne założenia dotyczące czasu (min. 1 rok, maks. 10 lat) bez wskazania źródła przyjęcia takich wartości.

Uzasadnienie doboru pozostałych danych wejściowych nie budzi wątpliwości. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych źródeł danych.

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy dotyczyły dawkowania eliglustatu i komparatorów (patrz Rozdział 5.2.3).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji konwergencji, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku

przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających stosowanie eliglustatu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 10.09.2018 r. na stronach CRD (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>) i Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), nie odnaleziono przedmiotowych analiz ekonomicznych.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Nie zidentyfikowano błędów w obliczeniach wnioskodawcy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń i błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto w aktualnym Obwieszczeniu MZ nie zaszły istotne zmiany w cenach leków. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych.

Wątpliwości może budzić przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności klinicznej eliglustatu i welaglucerazy alfa w populacji wcześniej leczonych pacjentów, dla tego drugiego leku nie odnaleziono żadnych badań w tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym wnioskowanie o porównywalnej skuteczności jest nieuzasadnione.

Ponadto wnioskodawca nie uzasadnił odstąpienia od kalkulacji QALY, przy czym analizy farmakoekonomiczne weryfikowane w innych agencjach HTA zawierały wyniki zdrowotne wyrażone w QALY (szczegóły – rozdział 5.3.1).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat, ELI) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I (GD1, ang. Gaucher disease type 1) ze słabym (PM, ang. poor metabolisers), średnim (IM, ang. intermediate metaboliser) lub szybkim (EM, ang. extensive metaboliser) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) w czteroletnim horyzoncie czasowym. Według [redacted] w 4 roku od wprowadzenia refundacji nastąpi stabilizacja liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia eliglustatem i od tej pory utrzymywać się będzie na relatywnie stałym poziomie.

Scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Cerdelga (aktualnie w ramach programów lekowych refundowane są 2 produkty enzymatycznej terapii zastępczej: Cerezyme (imigluceraza) – program lekowy B.23. Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2) i VPRIV (welagluceraza alfa) – program lekowy B.60 Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E 75.2))
- scenariusz nowy, zakładający umieszczenie produktu leczniczego Cerdelga w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Przyjęto, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cerdelga spowoduje przejęcie przez niego części udziałów aktualnie refundowanych produktów, należących do enzymatycznej terapii zastępczej (produkty Cerezyme, VPRIV).

Wnioskodawca przedstawił jeszcze analizę dodatkową obejmującą całkowitą populację objętą leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60. Zdecydowano się nie prezentować jej wyników, gdyż wykracza to poza zakres przedmiotowy analizy weryfikacyjnej. Wyniki zamieszczono w rozdziale 1.8.2. analizy BIA wnioskodawcy.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Cerdelga będzie dostępny w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych we wskazaniu długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (lista B na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Leki dostępne w ramach programu lekowego) [redacted]

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ.

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego rozważano zmianę następujących parametrów:

- Wariant 1. Przyjęto alternatywną częstość występowania ultraszybkiego lub nieokreślonego metabolizmu, jak również słabego metabolizmu w oparciu o wyniki badania CYP przeprowadzonego na 42 dorosłych pacjentach z chorobą Gauchera typu I w Polsce, dostarczone [redacted];
- Wariant 2. Uwzględniono dawkę imiglucerazy i welaglucerazy alfa na poziomie 42,4 j.m / kg m.c. w oparciu o model korporacyjny;
- Wariant 3. Korekta dla ELI na poziomie średniej ze zbliżonych wartości dla IMI i VEL (77,3%);
- Wariant 4. [redacted]
- Wariant 5. [redacted]
- Wariant 6. [redacted]

Warianty 4, 5, 6 uwzględniono zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4331.23.2018.TG.11.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 41. Źródła danych wykorzystane w BIA

Kategoria danych	Źródło
Dane populacyjne	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane polskie badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia choroby Gauchera w Polsce, • opublikowany przegląd badań epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności choroby Gauchera na świecie (<i>Nalysnyk 2017</i>), • sprawozdania z działalności NFZ, • informacje dostarczone przez NFZ,
Dane kosztowe	<ul style="list-style-type: none"> • Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, • Informator o umowach NFZ, • dane Wnioskodawcy (producenta) leku, • Obwieszczenie Ministra Zdrowia, • publikowane przez NFZ komunikaty DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, • Sprawozdanie z działalności NFZ
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted]

Przejęcie udziałów określili [redacted].

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie, związane z realizacją programu lekowego:

- koszt produktu leczniczego Cerdelga;
- koszt enzymatycznej terapii zastępczej (produkt Cerezyme, produkt VPRIV);
- koszt podania/wydania leków w ramach programów lekowych;
- koszty diagnostyki oraz weryfikacji skuteczności leczenia w ramach programu lekowego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Koszty leku Cerdelga	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy								
Koszty leku Cerdelga	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne								
Koszty leku Cerdelga	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego i bez uwzględnienia proponowanego RSS roczne wydatki płatnika publicznego

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego i z uwzględnieniem proponowanego RSS roczne wydatki płatnika publicznego

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił zaktualizowane dane NFZ

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane udostępnione przez NFZ nie umożliwiają oszacowania sprzedaży
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.1
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	?	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości (4 scenariusze)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowanie populacji wydaje się poprawne, biorąc pod uwagę również dane NFZ.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).

Wątpliwości budzi zasadność

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Rok	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		z uwzględnieniem RSS		bez uwzględnienia RSS	
		Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga [PLN]	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga [PLN]
Analiza podstawowa	I				
	II				
	III				
	IV				
Wariant 1	I				
	II				
	III				
	IV				

Wariant	Rok	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		z uwzględnieniem RSS		bez uwzględnienia RSS	
		Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga [PLN]	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga [PLN]
Wariant 2	I				
	II				
	III				
	IV				
Wariant 3	I				
	II				
	III				
	IV				
Wariant 4	I				
	II				
	III				
	IV				
Wariant 5	I				
	II				
	III				
	IV				
Wariant 6	I				
	II				
	III				
	IV				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto w aktualnym Obwieszczeniu MZ nie zaszyły istotne zmiany w cenach leków. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach racjonalizacji wydatków wnioskodawca proponuje wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Informacja o tańszych odpowiednikach ma na celu zaznajomienie społeczeństwa z korzyściami wynikającymi ze stosowania produktów tańszych niż limit, którymi są zarówno oszczędności dla pacjenta, jak i niższe wydatki ponoszone przez płatnika. Powinno się doprowadzić do uwrażliwienia pacjentów na wydatki NFZ na leki wskazując, że wśród leków o tej samej odpłatności, istnieją produkty tańsze dla płatnika, a więc ich refundacja w mniejszym stopniu obciąża budżet płatnika, co z kolei przełoży się na możliwość wykorzystania zaoszczędzonych środków na sfinansowanie nowych technologii medycznych. Oczekiwanym efektem upowszechnienia takich informacji są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Co więcej, przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

W ramach analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca dokonał symulacji efektów proponowanego rozwiązania oszczędnościowego dotyczącej przykładowej grupy limitowej nr 178.2. Skutki interwencji opartej na upowszechnieniu wiedzy o istnieniu tańszych odpowiedników, w wymienionych grupach, pozwolą płatnikowi uzyskać oszczędności wynoszące 63,4 mln PLN rocznie. Kwota ta przewyższa najwyższe koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Cerdelga(eliglustat) wykazane w analizie BIA ([redacted] w czwartym roku refundacji z uwzględnieniem RSS), w związku, z czym jest wystarczająca, aby skompensować wydatki wynikające z pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Zgodnie z przyjętymi założeniami taka sama roczna kwota oszczędności będzie generowana w każdym roku analizowanego horyzontu czasowego.

W praktyce przeprowadzona interwencja będzie również wpływać na kształtowanie się sprzedaży w innych grupach limitowych i dzięki temu będzie przynosić dodatkowe oszczędności. Należy, zatem oczekiwać, że faktyczne oszczędności będą znacznie przewyższać te wykazane w analizowanej grupie limitowej.

Zgodnie z założeniami, przedstawiona analiza uwzględniła jedynie oszczędności wynikające z przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD. Rzeczywiste oszczędności płatnika mogą być wyższe ze względu na fakt, że przeprowadzona interwencja spowoduje także wzrost sprzedaży leków o cenie niższej niż limit przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie oraz wzrost konkurencyjności cenowej i dodatkową presję na obniżenie cen, szczególnie przez producentów droższych leków.

Tabela 46. Porównanie wydatków inkrementalnych związanych z refundacją terapii Cerdelga (eliglustat) względem kosztów inkrementalnych oszacowanych w ramach Analizy Racjonalizacyjnej

Rok	Wydatki inkrementalne związane z refundacją terapii Cerdelga (eliglustat) [PLN]		Oszczędności oszacowane w ramach Analizy Racjonalizacyjnej [PLN]		
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS	Scenariusz pesymistyczny	Scenariusz bazowy	Scenariusz optymistyczny
I rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II rok	[redacted]	[redacted]			
III rok	[redacted]	[redacted]			
IV rok	[redacted]	[redacted]			

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu są zgodne z zapisami ChPL dla produktu leczniczego Cerdelga.

Ankietowany ekspert nie zgłosił uwag do proponowanego programu lekowego.

Poniżej zamieszczono porównanie aktualnych programów dla choroby Gauchera – wyszczególniono tylko różnice.

Tabela 47. Zestawienie różnic pomiędzy wnioskowanym programem a aktualnie finansowanymi programami lekowymi w chorobie Gauchera (zachowano oryginalne numerowanie)

Nazwa programu lekowego	LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I U DOROSŁYCH Z ZASTOSOWANIEM ELIGLUSTATU (ICD-10 E 75.2)	Załącznik B.60. LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A TYPU I (ICD-10 E 75.2)	Załącznik B.23 LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A (ICD-10 E 75.2)
Substancja czynna	eliglustat	welagluceraza alfa	imigluceraza
Kryteria kwalifikacji		Refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem I choroby.	Refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem I choroby oraz z typem III choroby.
Kryteria wyłączenia		3) Pacjenci z asymptotyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera; 4) Pacjenci z typem II i III choroby; 5) Dzieci < 2 rż	3) pacjenci z asymptotyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera; 4) pacjenci z typem II choroby
Kryteria zmiany leczenia		-	-
Badania przy kwalifikacji		1) Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β -glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; 2) Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym); 7) Stężenie witamin B12, E, D; 8) Stężenie cholesterolu; 12) RTG płuc; 15) Ocena jakości życia SF 36	1) stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β -glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego; 6) stężenia witaminy D i B12; 13) UKG (w uzasadnionych przypadkach); 14) konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby); 17) spirometria (u pacjentów powyżej 7 rż).
Monitorowanie leczenia co 180 dni		1) Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez ZKChU)	3) chitotriozydaza; Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera.

		Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Gaucher'a.	
Monitorowanie leczenia co 365 dni		1) Chitotriozydaza; 4) RTG płuc; 7) Ocena jakości życia SF 36 (opcjonalnie)	4) UKG (w przypadku nieprawidłowości w ukt. sercowo - naczyniowym); 9) spirometria (u pacjentów powyżej 7 rż).

Mając na uwadze zapisy wszystkich trzech programów należałoby

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cerdelga (eliglustat), we wskazaniu choroba Gauchera typu I, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/pcodr/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.08.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych 'cerdelga', 'eliglustat'. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne.

HAS i SMC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji eliglustatu we wskazaniu rejestracyjnym.

Wytyczne CADTH 2017 rekomendują stosowanie eliglustatu pod warunkiem spełnienia dodatkowych warunków zawartych w rekomendacji, a wytyczne NICE 2017 wskazują, że eliglustat może być refundowany w przypadku obniżenia kosztów leku w ramach porozumienia podziału ryzyka (PAS, ang. *Patient Access Scheme*).

NCPE i PBAC wydały negatywne rekomendacje dotyczące refundacji we wskazaniu rejestracyjnym. Dodatkowo NCPE wskazało, że warunkiem zmiany rekomendacji jest zapewnienie efektywności kosztowej leku względem istniejących terapii, a PBAC zwrócił uwagę na mniejszą skuteczność (ang. *inferiority*) eliglustatu w badaniu *ENCORE*.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) we wskazaniu choroba Gauchera typ I

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NCPE 2018	Rekomendacja negatywna warunkowo. NCPE nie rekomenduje refundowania eliglustatu. Warunkiem zmiany rekomendacji na pozytywną jest zapewnienie efektywności kosztowej leku względem istniejących terapii.
CADTH 2017	Rekomendacja pozytywna. CADTH zaleca refundację eliglustatu w przypadku długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, jeśli spełnione są następujące kryteria i warunki: <ul style="list-style-type: none"> • produktu Eliglustat nie wolno podawać jednocześnie z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ), • pacjent musi znajdować się pod opieką lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu ch. Gauchera, • eliglustat będzie refundowany na zasadach podobnych do ETZ, • koszty stosowania leku nie będą wyższe niż koszty innych opcji terapeutycznych
NICE 2017	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. Produkt eliglustat jest zalecany w długotrwałym leczeniu osób dorosłych z chorobą Gauchera typu I ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Eliglustat jest rekomendowany w sytuacji, kiedy producent obniży koszt leku w ramach porozumienia podziału ryzyka (PAS, ang. <i>Patient Access Scheme</i>).
SMC 2017	Rekomendacja pozytywna. Produkt eliglustat jest zalecany w przypadku długotrwałego leczenia osób dorosłych z chorobą Gauchera typu I ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.
HAS 2015	Rekomendacja pozytywna. Wskazanie: Długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> - SMR (rzeczywista korzyść kliniczna) na poziomie: ważny (important); - ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność) na poziomie niewystarczającym (ASMR V – finansowanie możliwe przy cenie niższej niż komparatory); - Komisja rekomenduje finansowanie eliglustatu w ocenianym wskazaniu.
PBAC 2015	Rekomendacja negatywna. PBAC odrzucił wniosek o wpisanie eliglustatu na listę leków refundowanych w leczeniu choroby Gauchera typu I na podstawie wyników bezpośredniego badania randomizowanego (<i>ENCORE</i>), gdyż sugerowały one mniejszą skuteczność eliglustatu (ang. <i>inferiority</i>) i z pewnością nie można pominąć tych klinicznie istotnych różnic.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Belgia	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Francja	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Grecja	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Hiszpania	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Holandia	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Norwegia	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	100%	Brak ograniczeń w refundacji.; refundacja z budżetu szpitalnego	Nie
Słowenia	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	100%	Brak ograniczeń w refundacji; refundacja z budżetu szpitalnego	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie
Włochy	100%	Brak ograniczeń w refundacji	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Cerdelga (eliglustat) jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 2 krajach finansowanie preparatu leczniczego Cerdelga jest finansowane w 100% z budżetu szpitalnego. We żadnym z krajów, nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat), kapsułki twarde, 84 mg, 56 kapsulek, EAN: 5909991205942 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustat (ICD-10 E75.2)”. Wnioskodawca zaproponował [redacted] dla ocenianego leku oraz przedstawił RSS.

Produkt leczniczy Cerdelga nie podlegał ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Choroba Gauchera (Gaucher disease – GD) to lizosomalna choroba spichrzeniowa, na którą składają się trzy główne postaci (typ 1, 2 i 3), postać płodowa oraz wariant z zajęciem serca. Choroba Gauchera jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, a jej przyczyną są najczęściej mutacje punktowe genu glukocerebrozydazy GBA1, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21). Prowadzi to do obniżenia aktywności enzymu glukocerebrozydazy, który hydrolizuje glukozyloceramid do ceramidu i glukozy. Do chwili obecnej zostało opisanych ponad 600 mutacji w genie GBA1, a najczęstsze z nich to c.1226A>G (N370S) oraz c.1448T>C (L444P), które występują u ponad 50 % pacjentów.

Choroba Gauchera typu 1 to przewlekła postać choroby Gauchera bez objawów neurologicznych charakteryzująca się organomegalią, zajęciem kości i cytopenią.

Choroba Gauchera jest zaliczana do chorób ultrazadkich, czyli takich, które występują u mniej niż jednej osoby na 50 000 mieszkańców. Występowanie choroby Gauchera jest panetyczne, co oznacza, że stwierdza się ją wśród przedstawicieli wszystkich grup etnicznych. Uważa się, że w krajach zachodnich choroba Gauchera występuje z częstością ok. 1/40 000 do 1/60 000 urodzeń w populacji ogólnej.

W Polsce żyje obecnie ok. 100 pacjentów z rozpoznaną chorobą Gauchera, ale wydaje się, że jest to liczba za mała w stosunku do przewidywanej zapadalności na tą chorobę i prawdopodobnie wielu chorych w Polsce może być w dalszym ciągu niezdiagnozowanych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wybrał imiglucerazę oraz welaglucerazę alfa. Są to technologie aktualnie refundowane w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu I. Również odnalezione publikacje opisujące metody leczenia choroby Gauchera typu I u dorosłych i opinia eksperta klinicznego wymieniają imiglucerazę i welaglucerazę alfa jako powszechnie stosowane opcje terapeutyczne w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) z imiglucerażą oraz welaglucerażą alfa w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono nw. pierwotne badania:

- porównujące skuteczność eliglustatu vs imigluceraży, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENCORE* (Cox 2015, Pleat 2016) – analiza główna, pacjenci wcześniej lečení;
- porównujące skuteczność eliglustatu vs. placebo, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENGAGE* (Mistry 2015) – analiza główna, pacjenci wcześniej nie lečení;
- porównujące skuteczność imigluceraży vs welagluceraży alfa, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 (Ben Turkia 2013) – analiza główna, pacjenci wcześniej nie lečení;
- porównujące dawki welagluceraży alfa w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – *Gonzalez 2013* – analiza główna, pacjenci wcześniej nie lečení.
- porównujące skuteczność eliglustatu vs imigluceraży, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENCORE* (faza extension, Cox 2017) – analiza dodatkowa, pacjenci wcześniej lečení;
- porównujące skuteczność eliglustatu vs. placebo, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *ENGAGE* (faza extension, Mistry 2017_abstrakt) – analiza dodatkowa, pacjenci wcześniej nie lečení;

- badanie jednoramienne: eliglustat w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – *Lukina 2017 (Lukina 2010, Lukina 2017_abstrakt, Lukina 2017_poster, Peterschmitt 2017_abstrakt, Lau 2018_abstrakt)* – analiza dodatkowa, pacjenci wcześniej nie leczeni;
- porównujące dawki eliglustatu, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – badanie *EDGE* (publikacja *Charrow 2018*, dane z *clinicaltrials.gov* – NCT01074944) – analiza dodatkowa, pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący ETZ.

Dodatkowo wnioskodawca włączył do analizy:

- abstrakt konferencyjny *Hou 2017* (dotyczący skuteczności praktycznej);
- badanie *Elstein 2007* (porównujące miglustat vs imigluceraza) – porównanie to potraktowano jako dane dodatkowe, uzupełniające zakres przeglądu o wyniki efektywności eliglustatu na tle innego leku z tej samej grupy (SRT).

Najważniejszymi ograniczeniami analizy są: brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności ELI vs IMI oraz ELI vs VEL w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych, a także jakichkolwiek doniesień naukowych porównujących ELI vs VEL w populacji pacjentów wcześniej leczonych. Ponadto, nie odnaleziono również żadnych badań oceniających efektywność praktyczną eliglustatu. Dodatkowo, w badaniu *ENCORE, ENGAGE i EDGE* nie wszyscy pacjenci otrzymywali dawki eliglustatu zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cerdelga.

W badaniu *ENCORE* (również w subpopulacji pacjentów przyjmujących welaglucerazę alfa w momencie włączenia do badań) nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami (tj. ELI vs IMI) w prawie wszystkich ocenianych punktach końcowych (również dotyczących jakości życia). Jedynie w drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym zmiany poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami (tj. ELI vs IMI). Zaobserwowana różnica jest na korzyść technologii opcjonalnej, tj. imiglucerazy.

W wyniku analizy skuteczności dla porównania ELI (*ENGAGE*) vs IMI (*Ben Turkia 2013*) w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych zaobserwowano, że zarówno eliglustat jak i imigluceraza prowadzą do podwyższenia poziomu hemoglobiny. Ponadto poprawę w obu grupach zaobserwowano również w przypadku zmiany liczby płytek krwi. Dla ww. porównania brak jest informacji dotyczącej istotności statystycznej.

Podobnie dla porównania ELI (*ENGAGE*) vs VEL (*Ben Turkia 2013, Gonzalez 2013*) w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych analiza skuteczności wykazała korzystny wpływ zarówno eliglustatu jak i welaglucerazy alfa na poprawę wszystkich ocenianych parametrów. Dla ww. porównania brak jest informacji dotyczącej istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu *ENCORE* (porównanie ELI vs IMI w populacji pacjentów wcześniej leczonych) w 12-miesięcznym okresie obserwacji, zaobserwowano istotne statystycznie różnice między badanymi grupami na korzyść komparatora w przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych takich jak: astenia (ELI- 8% pacjentów, IMI – brak), zawroty głowy (ELI- 9% pacjentów, IMI- brak), zmęczenie (ELI – 14% pacjentów, IMI – 2% pacjentów), ból głowy (ELI – 13% pacjentów, IMI – 2% pacjentów), nudności (ELI – 12% pacjentów, IMI – brak) i ból brzucha (ELI – 10% pacjentów, IMI – brak).

W wyniku analizy bezpieczeństwa stosowania ELI vs IMI (populacja pacjentów wcześniej nie leczonych) nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w żadnej z badanych grup. Odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był wyższy w grupie ELI. Podobnie wyniki uzyskano dla porównania ELI vs VEL w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych). Również dla porównania ELI vs VEL odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie ELI.

Ponadto, z analizy badania *Hou 2017* (abstrakt) dotyczącego profilu bezpieczeństwa eliglustatu wynika, że większość zdarzeń niepożądanych raportowanych (w ramach *Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports, PBRERs*) podczas 2-letniego okresu po wprowadzeniu stosowanego doustnie eliglustatu do obrotu miała charakter łagodny lub umiarkowany (ang. *non-serious*). Do najczęściej występujących AEs należą: nudności, zmęczenie, niestrawność, zaparcia, choroba refluksowa przełyku oraz zawroty głowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wprowadzenie refundacji eliglustatu w ramach wnioskowanego programu lekowego [redacted] jednego dorosłego pacjenta z chorobą Gauchera typu 1 w dożywotnim horyzoncie czasowym odpowiednio w wariancie z RSS oraz bez RSS wynoszącymi:

- w populacji wcześniej nieleczonych:
 - [REDACTED] dla porównania z imiglucerażą,
 - [REDACTED] dla porównania z welaglucerażą alfa;
- w populacji wcześniej leczonych ETZ:
 - [REDACTED] dla porównania z imiglucerażą;
 - [REDACTED] dla porównania z welaglucerażą alfa.

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Cerdelga, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi w wariancie z RSS oraz bez RSS:

- w populacji wcześniej nieleczonych:
 - [REDACTED] dla porównania z imiglucerażą,
 - [REDACTED] dla porównania z welaglucerażą alfa;
- w populacji wcześniej leczonych ETZ:
 - [REDACTED] dla porównania z imiglucerażą,
 - [REDACTED] dla porównania z welaglucerażą alfa;

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego i bez uwzględnienia proponowanego RSS roczne wydatki płatnika publicznego [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego i z uwzględnieniem proponowanego RSS roczne wydatki płatnika publicznego [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne.

HAS i SMC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji eliglustatu we wskazaniu rejestracyjnym.

Wytyczne CADTH 2017 rekomendują stosowanie eliglustatu pod warunkiem spełnienia dodatkowych warunków zawartych w rekomendacji, a wytyczne NICE 2017 wskazują, że eliglustat może być refundowany w przypadku obniżenia kosztów leku w ramach porozumienia podziału ryzyka (PAS, ang. *Patient Access Scheme*).

NCPE i PBAC wydały negatywne rekomendacje dotyczące refundacji we wskazaniu rejestracyjnym. Dodatkowo NCPE wskazało, że warunkiem zmiany rekomendacji jest zapewnienie efektywności kosztowej leku względem istniejących terapii, a PBAC zwrócił uwagę na mniejszą skuteczność (ang. *inferiority*) eliglustatu w badaniu *ENCORE*.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii.</p>	<p>NIE/?</p>	<p>Uzasadnienie wnioskodawcy „</p>
<p>BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny.</p>	<p>NIE/?</p>	<p>Uzasadnienie wnioskodawcy jak w przypadku ww. niezgodności</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie zidentyfikowano niezgodności analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne

Ben Turkia 2013	Ben Turkia H. et al. Velaglycerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglycerase in patients with Gaucher disease. <i>Am J Hematol.</i> 2013 Mar;88(3):179-84. doi: 10.1002/ajh.23382. Epub 2013 Feb 9.
EDGE	Charrow J. et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. <i>Mol Genet Metab.</i> 2018 Mar;123(3):347-356. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.12.001. Epub 2018 Jan 4.
ENCORE	Cox TM. et al. Eliglustat Maintains Long-term Clinical Stability in Patients with Gaucher Disease Type 1 Stabilized on Enzyme Therapy. <i>Blood.</i> 2017 Apr 27;129(17):2375-2383. doi: 10.1182/blood-2016-12-758409. Epub 2017 Feb 6. Cox TM. et al. Eliglustat compared with imiglycerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. <i>Lancet.</i> 2015 Jun 13;385(9985):2355-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61841-9. Epub 2015 Mar 26. Pleat R. et al. Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglycerase alfa to eliglustat or imiglycerase: A sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2016 Sep 30;9:25-28. eCollection 2016 Dec.
ENGAGE	Mistry PK. et al. Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1 The ENGAGE Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2015 Feb 17;313(7):695-706. doi: 10.1001/jama.2015.459. Mistry PK et al. Long-term results of ENGAGE: a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled, multi center study investigating the efficacy and safety of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 120, 2017, abstract 234; S97-98.
Gonzalez 2013	Gonzalez DE. et al. Enzyme replacement therapy with velaglycerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. <i>Am J Hematol.</i> 2013 Mar;88(3):166-71. doi: 10.1002/ajh.23381. Epub 2013 Feb 6.
Hou 2017	1Hou AW et al. Two-year postmarketing safety experience with oral eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease <i>Mol Genet Metab.</i> 2017; 120(1-2): S67
Lukina 2017	Lukina E et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1 <i>Blood.</i> 2010; 116(6): 893 – 899 Lau H et al. Long-term treatment response based on severity of Gaucher disease type 1 at baseline after 8 years of treatment with oral eliglustat: Final efficacy and safety results from Phase 2 clinical trial in treatment-naïve adult patients, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 123, 2018; abstract 203, S83 Peterschmitt MJ et al. Final efficacy and safety results from a phase 2 clinical trial after 8 years of treatment with oral eliglustat in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1. <i>International Congress of Inborn Errors of Metabolism.</i> Rio de Janeiro, Brazil. 2017, abstract 689, s309-310 Lukina E et al. Long-term response to oral eliglustat in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: final efficacy and safety results from a phase 2 clinical trial after 8 years of treatment, 2017, P719, Poster presentation during EHA22

Badania wtórne

Van Rossum 2016	Van Rossum A, Holsopple M Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options <i>Hosp Pharm.</i> 2016; 51(7): 553 – 563
Shemesh 2015	Shemesh E et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2015
Scott 2015	Scott LJ Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1 <i>Drugs.</i> 2015; 75(14): 1669 – 1678.
Smid 2014	Smid BE, Hollak CEM A systematic review on effectiveness and safety of eliglustat for type 1 Gaucher disease <i>Expert Opin Orphan Drugs.</i> 2014; 2(5): 523 – 529.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics 2018	Puri RD et al. Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India – Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics. <i>Indian Pediatr.</i> 2018 Feb 15;55(2):143-153.
Europejski konsensus ekspertów 2018	Biestraaten M. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. <i>Blood Cells Mol Dis.</i> 2018 Feb;68:203-208. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008. Epub 2016 Oct 24.
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of eliglustat (Cerdelga®) for the for the long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1), who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs), intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (EMs). Kwiecień, 2018. http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/04/Summary.pdf [data dostępu: 11.09.2018 r.]
CADTH 2017	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. ELIGLUSTAT (CERDELGA — SANOFI GENZYME). Lipiec, 2017. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0511_complete_Cerdelga_Jul_28_17_e.pdf [data dostępu: 11.09.2018 r.]

European Advisory Council 2017	Belmatoug N. et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. <i>European Journal of Internal Medicine</i> 37 2017; 25-32
Hasiński 2017	Hasiński J et al. Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania, <i>Acta Haematologica Polonica</i> , 48 (2017) 222-261.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease. 28.06.2017 r. nice.org.uk/guidance/hst5 [data dostępu: 11.09.2018 r.]
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium. Eliglustat 84mg hard capsules (Cerdelga) Sanofi Genzyme Ltd. SMC No 1277/17, 10.10.2017 r. http://www.scottishmedicines.org.uk/ [data dostępu: 11.09.2018 r.]
National Gaucher Foundation 2016	Balwani M et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. <i>Mol Genet Metab.</i> 2016 Feb;117(2):95-103. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.09.002. Epub 2015 Sep 7.
HAS 2015	Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 21 octobre 2015. CERDELGA 84 mg, gélule. Boîte de 56 (CIP: 34009 300 087 8 2) [data dostępu: 11.09.2018 r.]
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 5.05 ELIGLUSTAT, oral capsule, 100 mg, Cerdelga®, Genzyme. Lipiec 2015 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/eliglustat-psd-july-2015.pdf [data dostępu: 11.09.2018 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Cerdelga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cerdelga (19.07.2018 r.)
ChPL VPRIV	Charakterystyka Produktu Leczniczego VPRIV (17.09.2018 r.)
ChPL Cerezyme	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cerezyme (17.09.2018 r.)
Orpha 355	Choroba Gauchera 2012, https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/ChorobaGauchera_PL_pl_PRO_ORPHA355.pdf [data dostępu: 02.08.2018 r.]
Orpha 77259	Choroba Gauchera typu 1 2012, https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/ChorobaGaucheraTypu1_PL_pl_PRO_ORPHA77259.pdf [data dostępu: 02.08.2018 r.]
Obwieszczenie MZ z dnia 26.02.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13).
Obwieszczenie MZ z dnia 29.08.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67)
Sumskiene 2017	Sumskiene E. et al. Jak rozpoznawać i leczyć chorobę Gauchera: zarys patofizjologii, objawów klinicznych, metod diagnostycznych i leczenia. 2017. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 48 (2016617) 165–173 http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.003 , https://www.researchgate.net/profile/Maciej_Machaczka/publication/318674777_Jak_rozpoznawac_i_leczyc_chorobe_Gauchera_zarys_patofizjologii_objawow_klinicznych_metod_diagnostycznych_i_leczenia/links/59a7c9f34585156873d1e85f/Jak-rozpoznawac-i-leczyc-chorobe-Gauchera-zarys-patofizjologii-objawow-klinicznych-metod-diagnostycznych-i-leczenia.pdf [data dostępu: 20.07.2018 r.]
Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cerdelga	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003724/WC500177377.pdf [dostęp: 06.09.2018 r.]
Weinreb 2015	Weinreb NJ, Finegold DN. Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 Gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2015 10: 64

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, kwiecień 2018,
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, kwiecień 2018,
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, marzec 2018,
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, marzec 2018,
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku „Cerdelga® (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted], Kraków, marzec 2018.
- Załącznik 6. Analiza ekonomiczna: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”. [redacted] Kraków, sierpień 2018,
- Załącznik 7. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: „Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6”, [redacted] Kraków, sierpień 2018.
- Załącznik 8. Wnioskodawca przekazał również wraz z uzupełnieniami dodatkowy dokument pt. [redacted]
- Załącznik 9. Uzgodniony projekt programu lekowego