



## Rekomendacja nr 88/2018

z dnia 3 października 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E 75.2)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E 75.2)” **pod warunkiem** obniżenia ceny leku oraz rozważenia scalenia aktualnie funkcjonujących programów lekowych dla leczenia choroby Gauchera typu I.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Analiza kliniczna została przeprowadzona względem imiglucerazy (badanie ENCORE) oraz welaglucerazy alfa.

Wyniki badania ENCORE dla porównania bezpośredniego pacjentów wcześniej leczonych eliglustatem i imiglucerażą wskazują na różnice istotne statystycznie niekorzyść eliglustatu w zakresie zmiany poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Nie odnaleziono badań porównujących eliglustat i welagluceraż alfa w populacji pacjentów leczonych wcześniej.

W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych dla wskazanych komparatorów możliwe było jedynie zestawienie wyników z dla poszczególnych ramion. Z zestawienia wynika, że zarówno w przypadku wnioskowanej technologii jak i komparatorów osiągnięto badanie punkty końcowe.

Ocena profilu bezpieczeństwa w zakresie porównania bezpośredniego wykazała statystycznie istotną różnicę na niekorzyść eliglustatu względem komparatora w zakresie: zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych



ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, astenii, zawrotów głowy, bólów głowy, nudności, bólu brzucha.

Zestawienie wyników badań dla populacji pacjentów wcześniej nie leczonych wskazuje, że w żadnej z grup chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów.

Należy wskazać, że ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wskazanymi komparatorami we wszystkich polacjach chorych oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla części analizy ograniczone jest wioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie eliglustatem jest droższe niż komparatorów w wariancie z i bez uwzględnienia RSS.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ od ok. [redacted] w I do [redacted] w IV roku refundacji przy uwzględnieniu proponowanego RSS. W wariancie bez RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną od [redacted], odpowiednio w pierwszym i ostatnim roku analizy.

Biorąc pod uwagę brak wyraźnej przewagi poszczególnych preparatów stosowanych w leczeniu choroby Gauchera w zakresie skuteczności, niezbyt duże różnice w zakresie bezpieczeństwa oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, celem uzyskania wyższej efektywności kosztowej ocenianego preparatu. Ponadto zasadne jest objęcie refundacją ocenianego leku oraz obecnie refundowanych leków w leczeniu GD w ramach jednego wspólnego programu lekowego, pod warunkiem, że rzeczywiste, ponoszone przez płatnika publicznego koszty leczenia wnioskowanym lekiem nie będą wyższe od obecnie finansowanych preparatów.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat), kapsułki twarde, 84 mg, 56 kapsułek, EAN: 5909991205942, którego proponowana cena zbytu netto (zgodna z wnioskiem refundacyjnym) to [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustat (ICD-10 E75.2)”, [redacted]. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Choroba Gauchera (Gaucher disease – GD) to lizosomalna choroba spichrzeniowa. GD jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, a jej przyczyną są najczęściej mutacje punktowe genu glukocerebrydazy GBA1, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21). Prowadzi to do obniżenia aktywności enzymu glukocerebrydazy, który hydrolizuje glukozyloceramid do ceramidu i glukozy.

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.).

Choroba Gauchera jest zaliczana do chorób ultraradkich (występują u mniej niż jednej osoby na 50 tys. mieszkańców). 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.

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.

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 zgon następuje w ciągu kilku lat.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że we wnioskowanym wskazaniu zalecane są: imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza alfa w ramach enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy; ERT) oraz miglustat w ramach terapii redukującej substrat (ang. substrate reduction therapy; SRT).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego główną alternatywną technologią wobec Cerdelga (eliglustat) są leki: imigluceraza (Cerezyme) oraz welagluceraza alfa (VPRIV) (terapia enzymatyczna).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., 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).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Cerdelga (eliglustat) we wskazaniu długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 wskazał imiglucerazę (Cerezyme) oraz welaglucerazę alfa (VPRIV). Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), 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.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z ograniczeń programu lekowego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami w analizowanym wskazaniu oparto o:

- ENCORE – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie typu open-label. Celem badania było porównanie skuteczności eliglustatu (ELI) vs. imiglucerazy (IMI) u pacjentów wcześniej leczonych ETZ. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa ELI – 106, w tym w fazie *extension* 46, grupa IMI – 56 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (4 lata fazy *extension*, podczas której wszystkim pacjentom podawano ELI). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane zostało oceniono na:
  - niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane końcowe;
  - wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów.
- ENGAGE – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, podwójnie zaślepienie. Badanie miało na celu porównanie skuteczności eliglustatu vs. placebo u pacjentów wcześniej nie leczonych. Liczebność populacji włączona do badania wynosiła 40 pacjentów (grupa ELI: 20 pacjentów vs. grupa PLC: 20 pacjentów). Okres obserwacji to 9 miesięcy (4,5 roku faza *extension*). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane zostało oceniono na niskie.
- Ben Turkia 2013 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, dwuramienne. Celem badania było porównanie skuteczności imiglucerazy (IMI) vs. welaglucerazy alfa (VEL) u pacjentów wcześniej nie leczonych. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa IMI – 17, grupa VEL – 17 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosił 9 miesięcy. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane zostało oceniono na:
  - niskie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane końcowe, selektywne raportowanie;
  - nieznane dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji;
- Gonzalez 2013 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupami równoległymi. Badanie miało na celu porównanie skuteczności dawek welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu 1 u pacjentów wcześniej nie leczonych. Do badania

włączono 25 pacjentów (13 pacjentów otrzymujących dawkę 45 U/kg oraz 12 pacjentów otrzymujących dawkę 65 U/kg). Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane zostało oceniono na niskie.

Do dodatkowej analizy klinicznej włączono badania abstrakt konferencyjny Hou 2017, w którym przedstawiono postmarketingowe dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. mean differences, różnica średnich;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Populacja pacjentów wcześniej leczonych – porównanie bezpośrednie (ELI vs. IMI)

Zgodnie z wynikami badania ENCORE wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania eliglustat vs imigluceraza na niekorzyść eliglustatu w zakresie zmiany poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 12 miesiącach) – MD = -2,8 (95%CI: -5,2; -0,3).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (ELI vs IMI) w zakresie pozostałych punktów końcowych (m.in. ból stawów, ból pleców, ból kości, ból kończyn, biegunka, choroba refluksowa przełyku, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok przynosowych, infekcja górnych dróg oddechowych).

##### Populacja pacjentów wcześniej nie leczonych – (zestawienie wyników)

###### *Porównanie ELI vs IMI*

Analiza wyników zbieżnych punktów końcowych z badań ENGAGE (dla ramienia ELI) oraz Ben Turkia 2013 (dla ramienia IMI) wykazała, że zarówno eliglustat jak i imigluceraza prowadzą do:

- podwyższenia poziomu hemoglobuliny względem wartości wyjściowych;
- procentowej zmiany liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych.

###### *Porównanie ELI vs VEL*

Analiza wyników zbieżnych punktów końcowych z badań ENGAGE (dla ramienia ELI) oraz Ben Turkia 2013 i Gonzalez 2013 (dla ramienia VEL) wykazała korzystny wpływ zarówno eliglustatu jak i welaglucerazy alfa na poniższe parametry:

- procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych;
- procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych;
- zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych;
- procentowej zmiany liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Populacja pacjentów wcześniej leczonych – porównanie bezpośrednie (ELI vs. IMI)

W badaniu ENCORE zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść ELI w zakresie:

- ponad dwukrotnie wyższa szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia – OR = 2,82 (95% CI: 1,09; 7,32), a NNH=9 (95% CI: 4; 88);

- prawie pięciokrotnie wyższa szansa wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem – OR = 4,96 (95% CI: 1,36; 18,11), a NNH=10 (95% CI: 6; 45);
- ponad czterokrotnie wyższa szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – OR=6,08 (95% CI: 1,36; 27,29), a NNH=4 (95% CI: 3; 8);
- prawie pięciokrotnie wyższa szansa wystąpienia astenii – OR=4,86 (95% CI: 1,17; 20,13), a NNH=12 (95% CI: 7; 39);
- prawie pięciokrotnie wyższa szansa wystąpienia zawrotów głowy – OR=4,85 (95% CI: 1,17; 20,13), a NNH=12 (95% CI: 7,39);
- prawie ośmiokrotnie wyższa szansa wystąpienia bólów głowy – OR=7,91 (95% CI: 1,01; 61,91), a NNH=9 (95% CI: 6,26);
- ponad pięciokrotnie wyższa szansa wystąpienia nudności – OR=5,07 (95% CI: 1,53; 16,83), a NNH=9 (95% CI: 6; 19);
- prawie pięciokrotnie wyższa szansa wystąpienia bólu brzucha – OR=4,96 (95% CI: 1,36; 18,11), a NNH=10 (95% CI: 6; 25).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie 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.

#### Populacja pacjentów wcześniej nie leczonych (zestawienie wyników)

##### *Porównanie ELI vs IMI*

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą zestawiono wyniki dla ramion eliglustatu (z badania ENGAGE) oraz imigluceraży (z próby klinicznej Ben Turkia 2013). 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 niż wśród pacjentów leczonych imiglucerażą (ELI 90% vs IMI 35%).

##### *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).

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 (ELI 90% vs VEL 35% (Ben Turkia 2013) i VEL 50% (Gonzalez 2013)).

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 należały: nudności, zmęczenie, niestrawność, zaparcia, choroba refluksowa przełyku oraz zawroty głowy.

### *Dodatkowa analiza bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Cerdelga do często występujących działań niepożądanych należy ból głowy, zawroty głowy, kołatanie serca, niestrawność, ból w nadbrzuszu, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha, zapalenie żołądka, artralgia, zmęczenie.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa eliglustatu. Jednak lek podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA.

### *Skuteczność praktyczna*

W ramach oceny skuteczności praktycznej zidentyfikowano 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.

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.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności wyników analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednich dotyczących skuteczności stosowania ELI vs VEL w populacji pacjentów leczonych wcześniej oraz brak danych pozwalających na przeprowadzenie analizy pośredniej oraz zestawienia jakościowego wyników dla tego porównania. Ponadto dla w przypadku populacji pacjentów nie leczonych wcześniej możliwe było jedynie zestawienie wyników, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie. Dodatkowo wskazać należy, że ocena skuteczności terapii eliglustatem w większości badań oparta została o surogatowe punkty końcowe, które charakteryzują się niższą wartością dowodową;

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- W części punktów końcowych wnioskodawca przeprowadził przeliczenia wyników z badań, co może wiązać się z uzyskaniem wartości różniące się od wartości rzeczywistych). Ponadto dla części punktów końcowych brak jest obliczeń statystycznych, ze względu na nie niedokładny sposób prezentacji
- We włączonych badaniach, nie wszyscy pacjenci otrzymywali dawki zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cerdelga (dawkowanie było zróżnicowane, z reguły pacjenci otrzymywali wstępnie dawki niższe niż przewidziane w ChPL, a po kilku tygodniach dawkę dostosowywano indywidualnie);
- W badaniu ENGAGE, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, również w ramieniu placebo, odnotowano wysoki odsetek AEs (zdarzenia niepożądane, ang. adverse events; 70%), sugerujący gorszy stan kliniczny chorych zakwalifikowanych do tej próby;

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS – *risk sharing scheme*) polegający na zapewnieniu, iż

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz pacjenta. Analizy przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym, porównując eliglustat (ELI) z imiglucerazą (IMI) oraz eliglustat (ELI) z welaglucerazą alfa (VEL) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych oraz populacji leczonych wcześniej enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Cerdelga we wnioskowanym wskazaniu jest droższa z perspektywy płatnika o:

- 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.

Zgodnie z analizą wrażliwości zmiana wnioskowania dla porównania ELI vs IMI (tj. eliglustat jest opcją tańszą od imigluceraży) następuje tylko w dwóch przypadkach: uwzględnienia minimalnego dawkowania eliglustatu (1 kaps./dobę) oraz przyjęcia dawkowania z badania ENCORE dla imigluceraży.

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



### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- 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.

### Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu wynosi:

- 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.

### Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat, ELI) we wnioskowanym wskazaniu. Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 4 lata z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie ELI po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 12, 15, 17 i 20 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: 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.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze wzrostem wydatków ze środków publicznych w wysokości:

- Z uwzględnieniem RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
  - [redacted] w III roku refundacji;
  - [redacted] w IV roku refundacji;
- Bez zastosowania RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
  - [redacted] w III roku refundacji;
  - [redacted] w IV roku refundacji;

[redacted]

#### *Ograniczenia analizy*

Wątpliwości budzi zasadność wnioskowania o odrębną grupę limitową dla leku Cerdelga. [redacted]

[redacted]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

[redacted]

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wiedzy o istnieniu tańszych odpowiedników. 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 ( ) w czwartym roku refundacji z uwzględnieniem RSS), w związku, z czym jest wystarczająca, aby skompensować wydatki wynikające z pozytywnej decyzji refundacyjnej.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu choroby Gauchera typu 1:

- Europejski konsensus ekspertów 2018 (Europa);
- Society for Indian Academy of Medical Genetics Indian Academy of Pediatrics 2018 (Indie);
- European Advisory Council 2017 (Europa);
- Hasiński 2017 (Polska);
- National Gaucher Foundation 2016 (USA).

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Cerdelga:

- Haute Autorité de Santé (HAS) - rekomendacja pozytywna dotycząca refundacji eliglustatu we wskazaniu rejestracyjnym;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - rekomendacja pozytywna dotycząca refundacji eliglustatu we wskazaniu rejestracyjnym;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 - rekomendacja pozytywna z ograniczeniami;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 – rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia kosztów leku w ramach porozumienia podziału ryzyka;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2018 – rekomendacja negatywna z uwagi na względy kosztowe – lek nie powinien być refundowany dopóki nie zostanie uzyskana efektywność kosztowa względem istniejących metod leczenia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - rekomendacja negatywna z uwagi na mniejszą skuteczność (ang. inferiority) eliglustatu w badaniu ENCORE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cerdelga jest refundowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Chorwacja, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Cerdelga nie jest aktualnie refundowany żadnym z państwach o PKB *per capita* zbliżonym do Polski.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 18.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.827.2018.10.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cerdelga (eliglustatum), 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku Cerdelga (eliglustatum) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustat (ICD-10 E75.2)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku Cerdelga (eliglustat) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)”;
2. Raport nr OT.4331.23.2018. Wniosek o objęcie leku Cerdelga (eliglustat) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E 75.2)”. Analiza weryfikacyjna.