



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 34/2019 z dnia 6 maja 2019 roku
w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu
lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2
(ICD-10: E75.4)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 300 mg, 2 fiol. 5 ml + 1 fiol. 5 ml roztw., przepłukującego, kod EAN 5909991350994, w ramach programu lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka, polegającego na zwrocie przez wnioskodawcę dotychczas poniesionych kosztów leczenia w przypadku pogorszenia stanu klinicznego pacjenta o 2 i więcej w skali ML CLN2. Kryteria włączenia do programu lekowego powinny być takie same jak w badaniu klinicznym, będącym podstawą wniosku refundacyjnego (Schulz i wsp. NEJM 2018).

W projekcie programu lekowego Rada proponuje zmienić zapis, dotyczący wykonywania zabiegu implantacji zbiornika Rickhama z neurochirurga dziecięcego na neurochirurga oraz wprowadzić wymóg wideo-rejestracji stanu klinicznego chorego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 300 mg, 2 fiol. 5 ml + 1 fiol. 5 ml roztw., przepłukującego, kod EAN 5909991350994, w ramach programu lekowego: „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”.



Dowody naukowe

Lipofuscynoza neuronalna typu 2 (CLN2), jest ultrarazadką (częstość o 0,46 na 100 tys. żywych urodzeń) lizosomalną chorobą spichrzeniową z grupy ceroidolipofuscynoz neuronalnych, wywołaną przez niedobór tripeptydylopeptydazy 1 (TPP 1). U pacjentów dotkniętych tą chorobą dochodzi do zahamowania rozwoju psychoruchowego, napadów padaczkowych oraz innych zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (ataksja, mioklonie, zaburzenia mowy, widzenia i poruszania się). Wraz z postępem choroby objawy pogłębiają się prowadząc do stanu odkorowania. Zgon chorych następuje najczęściej pod koniec pierwszej i w drugiej dekadzie życia.

Brineura (cerliponaza alfa – CER) jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1, której podawanie koryguje jej uwarunkowany genetycznie niedobór. Dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo leku pochodzą z jednego, prospektywnego, jednoramiennego badania eksperymentalnego (Schulz 2018) w populacji pacjentów z CLN2 w porównaniu z nieleczonymi pacjentami z naturalnym przebiegiem CLN2. W okresie obserwacji wynoszącym 96 tyg. w grupie CER nie osiągnięto mediany czasu do trwałego 2-punktowego obniżenia w skali oceniającej funkcje motoryczne i językowe (ML CLN2), co wskazuje na stabilizację stanu klinicznego, przy czym w grupie poddanej leczeniu objawowemu (BSC) czas ten wyniósł 345 dni. Różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w ocenie ogólnej skali ML CLN2, funkcji motorycznych i językowych (odpowiednio HR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,23), HR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,29) i HR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,52)). Ponadto, różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji pod względem zmian średniego wyniku zarówno [redacted], jak i w wersji uwzględniającej [redacted] oraz pełnej oceny CLN2 (funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe, drgawki) zarówno w 48 jak i 96. tyg. obserwacji [redacted]

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2018 – Francja oraz G-BA/IQWiG 2017 - Niemcy) i 2 rekomendacje negatywne (PBAC 2018 – Australia oraz NCPE

2019 - Irlandia) dotyczące stosowania CER u pacjentów z CLN2. W rekomendacjach podkreślano, że jest to jedyna efektywna technologia w leczeniu CLN2. Jednocześnie zwracano uwagę na wrażliwość dotyczącą tolerancji długotrwałego podawania leku, brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności, a także na bardzo wysoki koszt leku. W dwóch agencjach technologia jest w trakcie oceny (NICE – Wielka Brytania i CADTH - Kanada). Polscy eksperci kliniczni poproszeni o opinię poparli finansowanie wnioskowanej technologii.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Schulz 2018 okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa CER wyniósł 117 tyg. Działania i zdarzenia niepożądane zgłaszano u co najmniej [redacted] pacjentów, w ramach których raportowano [redacted], nie raportowano zgonów.

Według danych FDA z 2017 r. stosowanie CER może wiązać się z powikłaniami wynikającymi z zastosowania urządzenia podającego lek do komory mózgowej, ryzykiem rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz reakcjami nadwrażliwości po infuzji. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 8\%$) wskazano między innymi: gorączkę, zmiany w zapisie EKG, zmiany w stężeniu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, wymioty, drgawki, bóle głowy, zakażenia, bradykardię, hipotonię. Wymienione w dokumencie FDA 2017 działania niepożądane są zbieżne z wskazanymi w ChPL Brineura działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$).

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną formie analizy kosztów-użyteczności. Finansowanie ocenianej technologii w porównaniu z BSC [redacted]

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że [redacted]

Główne argumenty decyzji

Brineura jest jedynym lekiem, który w chwili obecnej wykazuje skuteczność w leczeniu CLN2. Dostępne dane wskazują na zadowalającą skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa (w horyzoncie 96 tygodni).

Należy jednakże zauważyć, że dane dotyczące skuteczności leku pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z historyczną grupą kontrolną. Brak jest także danych wskazujących, że wywołane leczeniem, zahamowanie postępu choroby ma charakter trwały. Lek jest [redacted]

Rekomendacje refundacyjne

są rozbieżne. Podkreśla się w nich, że jest to pierwsza skuteczna technologia stosowana w tym schorzeniu, wskazując jednocześnie bardzo wysoki koszt leku. Lek jest finansowany w 11 krajach EU, w tym w 3 o PKB porównywalnym do Polski.

Biorąc pod uwagę fakt, że Brineura jest jedynym lekiem wykazującym skuteczność w leczeniu CLN2, Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia, konieczne jest także wprowadzenie dodatkowego elementu do instrumentu podziału ryzyka, gwarantującego zwrot płatnikowi publicznemu poniesionych kosztów leku w przypadku braku trwałego zahamowania postępu choroby.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.6.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”. Data ukończenia: 26 kwietnia 2019.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BioMarin International Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BioMarin International Limited 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. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BioMarin International Limited