



**LAMZEDE® (WELMANAZA ALFA)
W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNYMI DO UMIARKOWANYCH
POSTACIAMI ALFA-MANNOZYDOZY**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, listopad 2021

Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4331.56.2019.OZ.3) dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Lamzede® (welamanaza alfa), proszek do sporządzania roztworu o infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 08025153000761;
- Lamzede® (welamanaza alfa), proszek do sporządzania roztworu o infuzji, 10 mg, 5 fiol. proszku, kod EAN: 08025153000754;
- Lamzede® (welamanaza alfa), proszek do sporządzania roztworu o infuzji, 10 mg, 10 fiol. proszku, kod EAN: 08025153000747;

w ramach programu lekowego: „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E 77.1)”.

I. W ramach analizy klinicznej:

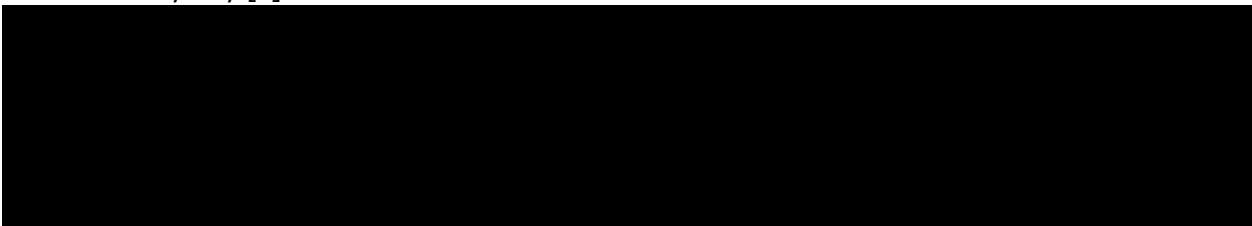
Uwaga 1. AOTMiT: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).*

Dodatkowe wyjaśnienie AOTMiT: Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego dowody naukowe obejmują populację w wieku od 6 r.ż. Warto zauważyć, że wnioskowany program lekowy nie zawiera ograniczeń dotyczących wieku włączanych pacjentów. Tym samym proszę o odniesienie się do spodziewanych efektów terapii welmanazą alfa u dzieci poniżej 6 r.ż. Biorąc pod uwagę trwające badanie kliniczne welmanazy alfa w populacji dzieci poniżej 6 r.ż. można wnioskować, że ci pacjenci również będą mogli korzystać z wnioskowanej technologii.

Odpowiedź:

Zapis w programie lekowym dotyczący wnioskowanej populacji tj. nie uwzględniający ograniczeń wiekowych pacjentów, jest zgodny z zapisem znajdującym się w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Lamzede® (welmanaza alfa) [1]. Pomimo, że w ChPL Lamzede® znajduje się informacja na temat braku doświadczenia związanego z prowadzeniem terapii welmanazą alfa u pacjentów w wieku poniżej 6 lat, to EMA nie ograniczyła stosowania analizowanej interwencji do wieku, w zarejestrowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, że we wszystkich przedłożonych badaniach klinicznych dla welmanazy alfa kryterium włączenia stanowił wiek ≥ 5 roku życia (finalnie najmłodszy zrekrutowani pacjenci mieli 6 lat) a alfa-mannozydoza została zdefiniowana jako aktywność alfa-mannozydazy $< 10\%$ normalnej aktywności w leukocytach krwi. Ponadto chorzy musieli być zdolni do fizycznej i intelektualnej współpracy w testach prowadzonych w ramach oceny skuteczności terapii; wykluczano natomiast pacjentów z przeszczepem szpiku kostnego w przeszłości, podobnie jak osoby, które nie mogły chodzić bez pomocy lub miały psychozę. Bazując na kryteriach włączenia/wykluczenia, oceniano tylko pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nasileniem objawów alfa-mannozydozy. Młodzi pacjenci, najbardziej

dotknięci chorobą (z ciężkim nasileniem choroby) nie zostali włączeni do przedłożonych faz badań stąd też welmanaza alfa uzyskała dopuszczenie do obrotu jedynie w łagodnych do umiarkowanych postaciach alfa-mannozydozy [3].



Jednocześnie, uwzględniając uwagę AOTMiT, po przeprowadzeniu aktualizacji przeszukania głównych (PubMed, Cochrane, Embase) oraz dodatkowych baz danych w uzupełnionej wersji Analizy klinicznej uwzględniono także wszystkie dostępne na chwilę obecną (ostatnie przeszukanie baz danych – 26.10.2021) badania obejmujące pacjentów poniżej 6 roku życia:

- badanie rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 będące próbą kliniczną obejmującą dzieci z alfa-mannozydozą w wieku poniżej 6 roku życia; jest to także badanie wspomniane w powyższej uwadze przez Analityków Agencji [4], [5];
- opis przypadku Santoro i wsp., 2020 uwzględniający pacjenta w wieku 7 miesięcy [6].

[1] Charakterystyka produktu leczniczego Lamzede®.

[2] Informacje uzyskane od Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie. Marzec 2018.

[3] EMA – Lamzede. Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lamzede-epar-public-assessment-report_en.pdf.

[4] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998879>, sierpień 2021.

[5] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001988-36/DK>, sierpień 2021.

[6] Santoro L, Zampini L, Padella L i wsp. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. JIMD Rep. 2020;55(1):15-21. Published 2020 Jul 10. doi:10.1002/jmd2.12144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463052/>, sierpień 2021.

Uwaga 1. AOTMiT: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera niekompletne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).*

Dodatkowe wyjaśnienie AOTMiT: W analizie klinicznej pominięto informację, że produkt leczniczy Lamzede został oznaczony przez EMA symbolem czarnego odwróconego trójkąta (lek ten podlega dodatkowemu monitorowaniu), a także, że lek Lamzede został objęty Planem Zarządzania Ryzykiem (ang. RMP, Risk Management Plan). Pragnę również zwrócić uwagę na pominięcie w analizach informacji o procedurze dopuszczenia do obrotu leku Lamzede w wyjątkowych okolicznościach. Proszę o uzupełnienie tej kwestii wraz ze wskazaniem przyczyn i implikacji tej procedury.

Odpowiedź: Informacje dotyczące Planu Zarządzania Ryzykiem były przedstawione w Aneksie do Analizy Problemu Decyzyjnego w rozdziale z Charakterystyką Produktu Leczniczego (sekcja: „Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu” oraz sekcja „Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego”). Ponadto w Analizie klinicznej, w rozdziale 14.2 zamieszczona była informacja, że dane z ChPL zostały omówione w APD.

Wymienione przez Agencję informacje zostały dodatkowo omówione wraz z wyjaśnieniem przyczyn dodatkowego monitorowania i dopuszczenia do obrotu leku Lamzede® w wyjątkowych okolicznościach w zaktualizowanej wersji Analizy klinicznej (w rozdziale 7, poświęconym dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz w rozdziale 9 - dyskusji).

II. W ramach analizy ekonomicznej:

Uwaga 1. AOTMiT: *Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 1 i 3 Rozporządzenia).*

Dodatkowe wyjaśnienie AOTMiT: W ramach przedłożonej wersji Word analizy ekonomicznej nie przedstawiono przyjętych alternatywnych wartości części z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów, wskazując jedynie, że jest to wartość wyższa lub niższa względem obranej w analizie podstawowej. Ponadto w wersji Word nie zaprezentowano wyników poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości, uniemożliwiając w ten sposób ocenę wielkości wpływu poszczególnych założeń na wyniki analizy.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości nie testowano wszystkich możliwych zestawów wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (w modelu nie zidentyfikowano wyników analiz wrażliwości dla zestawów użyteczności wykorzystanych w ramach analizy ekonomicznej przedłożonej NICE).

W związku z powyższym oraz z wątpliwościami wyrażonymi w punkcie IV ppkt 1 proszę o rozważenie czy przeprowadzone warianty analizy wrażliwości odnoszą się do parametrów charakteryzujących się największą niepewnością.

Odpowiedź:

W opisie scenariuszy analizy wrażliwości z tabeli 20. analizy ekonomicznej przedstawiono wyłącznie skrócony opis, z zaznaczeniem testowanych parametru(ów) i charakteru testowanego parametru (dolna/górna granica) lub źródła wartości danych parametrów. Wszystkie wartości liczbowe testowanych wartości parametrów przedstawiono w rozdziałach poprzedzających tabelę (przy opisywaniu poszczególnych parametrów) oraz w modelu stanowiącym elektroniczny załącznik do raportu z analizy.

Do tabeli 20. raportu z analizy (plik Word) dodano wartości wszystkich parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

W rozdziale 12.4. raportu z analizy ekonomicznej (wersja Word) przedstawione były wszystkie wyniki każdego scenariusza analizy wrażliwości. Wspomniano o tym przy opisie wyników analizy wrażliwości (rozdział 4.2.1. raportu).

W analizie wrażliwości testowano wszystkie wartości użyteczności, a także odrębne zestawy wag użyteczności (scenariusze DSA 383-386). Wykorzystano zestawy wag użyteczności zaimplementowane w modelu centralnym (dane opublikowane – por. referencja [112] analizy ekonomicznej), skorygowanym o uwagi ERG. Niektóre zestawy dodatkowo zostały nieznacznie zmodyfikowane poprzez uwzględnienie wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski w miejsce wag użyteczności osób z Wielkiej Brytanii. Zestaw wag użyteczności (wartości po korektach) przedstawiony w raporcie ERG (str. 106) uwzględniono w analizie podstawowej (zestaw o nazwie „MPS Society Survey”).

Na uwagę zasługuje, że dołączone do niniejszego pisma analizy: ekonomiczna, wpływu na budżet i racjonalizacyjna zostały zaktualizowane (dane aktualne na listopad 2021 roku).

III. W ramach analizy wpływu na budżet:

Uwaga 1. AOTMiT: *Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, a także nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a i b Rozporządzenia).*

Ze względu na powyższe niespełnione są również pozostałe zapisy § 6. ust. 1 Rozporządzenia dotyczące oszacowań wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Dodatkowe wyjaśnienie AOTMiT: *W ramach szacowania liczebności populacji założono, że populacja docelowa będzie obejmować pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych powyżej 6 r.ż., jednakże zapisy programu lekowego nie wskazują na brak możliwości włączenia pacjentów poniżej 6 r.ż. W związku z powyższym proszę o przedłożenie dowodów praktyki klinicznej, wskazujących na zasadność powyższych założeń dotyczących wykluczenia pacjentów poniżej 6 r.ż. lub uwzględnienie tej grupy chorych w analizie.*

Ponadto liczba pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach trwania programu została pomniejszona o współczynnik umieralności i współczynnik dyskontynuacji terapii na początku każdego z lat trwania programu, czyli przed rozpoczęciem terapii co jest podejściem niewłaściwym. Wykluczanie pacjentów z programu powinno następować w trakcie trwania terapii, czyli po średnim czasie przerywania terapii zaobserwowanym w badaniach klinicznych/obserwacyjnych lub konserwatywnie po każdym roku trwania programu. Dodatkowo w ramach szacowania liczebności populacji w pierwszym roku objętym horyzontem czasowym analizy nie uwzględniono współczynnika zapadalności, choć uwzględniono śmiertelność. Mając na uwadze, że współczynnik chorobowości uwzględnia zarówno

śmiertelność, jak i zachorowalność, uwzględnienie wyłącznie śmiertelności prowadzi do zaniżenia oszacowań.

przedstawienie założeń, na podstawie których oszacowano powyższą wartość.

Odpowiedź:

Wykaz uwag szczegółowych:

- 1) zawężenie do wieku >6 lat: bezpośrednio nie stosowano (uwzględniono odsetek pacjentów kwalifikujących się do stosowania leku na takim samym poziomie jak wśród pacjentów z ośrodka klinicznego ankietowanego eksperta, bez dodatkowej oceny przyczyn u każdego indywidualnego pacjenta);
- 2) liczba pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach pomniejszona o pacjentów kończących leczenie: opisana korekta została zastosowana do wypadkowej oceny zużycia zasobów (w miejsce skrócenia okresu podaży leku) w celu zmniejszenia wysoce konserwatywnego charakteru założenia dotyczącego średniego zużycia leku na pacjenta (rok u wszystkich). Mając na celu bardziej konserwatywne przedstawienie liczebności populacji docelowej przy ocenie zużycia zasobów medycznych model i wyniki analizy wpływu na budżet dołączone do niniejszego pisma zostały zmodyfikowane – przedstawiono liczbę osobolat obecności na terapii w miejsce liczby leczonych pacjentów. W ramach tego parametru uwzględniono zasoby zużywane przez pacjentów nieodpowiadających na leczenie oraz pacjentów umierających w trakcie leczenia.
- 3) zapadalność w 1 roku: nie uwzględniono, gdyż w pierwszym roku wykorzystano dane dotyczące chorobowości (zgodnie z definicją: pacjenci żyjący w danym roku niezależnie od momentu rozpoznania, tj. pacjenci rozpoznani w danym roku oraz pacjenci rozpoznani w tym roku);
- 4) odsetek pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią alfa-mannozydozy na poziomie 70% vs odsetek pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego przyjęto na poziomie 61%: 61% (zakres scenariuszy skrajnych: 25%-100%) dotyczy pacjentów leczonych w ośrodku eksperta klinicznego [REDACTED] wraz z zakresem niepewności określonym na podstawie odpowiedzi eksperta; przy wysokiej zgodności danych uwzględniono dane dotyczące pacjentów z ośrodka medycznego.

W ramach oceny liczebności populacji docelowej nie stosowano zawężenia wynikającego z wieku pacjenta. Na podstawie dostępnych danych oszacowano liczebność populacji chorych żyjących w danym roku w Polsce (chorobowość uwzględniająca chorych aktualnie żyjących w Polsce niezależnie od tego czy zostali oni zdiagnozowani w danym roku czy w latach poprzednich) oraz liczbę chorych, u których będzie rozpoznawana choroba w kolejnych latach. Po oszacowaniu liczebności populacji docelowej (tj. pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana) w następnej kolejności uwzględniono wskaźnik kwalifikacji do leczenia określony na podstawie opinii eksperta klinicznego pochodzącego z ośrodka, w którym leczeni są wszyscy zdiagnozowani pacjenci z analizowanej populacji (dane dotyczące

aktualnie leczonych pacjentów w ośrodku – odrzucono pacjentów niekwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii zgodnie z opinią eksperta klinicznego: [REDACTED] – por. informacje w rozdziale 2.5.2.1 analizy wpływu na budżet oraz dane z ankiecie dołączonej do bibliografii, pozycja 71.).

Na podstawie w/w danych określono liczebność populacji chorych, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię co najmniej przez 1 dzień w danym roku.

Odsetek pacjentów, u których zaprzestano leczenia wnioskowaną technologią (nieodpowiadających oraz umierających) został wykorzystany do oceny liczby chorych, którzy kontynuują leczenie wnioskowaną technologią, rozpoczęte w latach poprzednich.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy przyjęto konserwatywne podejście do oceny zużycia zasobów medycznych (w tym jednostek wnioskowanej technologii) wśród pacjentów z analizowanej populacji – przyjęto, że każdy pacjent stosuje wnioskowaną technologię przez cały rok (zużycie zasobów medycznych = liczba chorych x roczne zużycie). Mając na uwadze wysoce konserwatywny charakter tego założenia, które powodowałoby znaczne zawyżenie zużycia zasobów wśród chorych z analizowanej populacji, przy ocenie zużycia zasobów medycznych w kolejnych latach wykorzystano liczebność populacji nowo zdiagnozowanych chorych pomniejszoną o niektóre wskaźniki dyskontynuacji leczenia.

W praktyce, rozpoznanie choroby i inicjalizacja leczenia wnioskowaną technologią może wystąpić w każdym momencie danego roku (rok 2 lub kolejne) z takim samym prawdopodobieństwem (nie ma przesłanek za przyjęciem, że np. w styczniu najczęściej diagnozowani są pacjenci z analizowanej populacji). Oznacza to, że średni okres leczenia wśród tych pacjentów wynosi w przybliżeniu 0,5 roku przy założeniu braku dyskontynuacji leczenia (średnia ważona okresu obserwacji obliczona na podstawie twierdzenia o wartości średniej w rachunku całkowym przyjmując funkcję stałą prawdopodobieństwa inicjalizacji leczenia w danym momencie). Niestety wśród tych pacjentów występują dyskontynuacje leczenia z powodu braku odpowiedzi. Zakładając model wykładniczy przeżycia bez dyskontynuacji (brak danych umożliwiających dokładną ocenę momentu dyskontynuacji) pacjenci niekontynuujący leczenia w kolejnych latach wśród kohorty nowo zdiagnozowanych stosują wnioskowaną technologię średnio przez 0,25 roku. Tym samym średni okres stosowania analizowanego leku wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów mieści się w zakresie od 0,25 do 0,5 roku, w zależności od ryzyka dyskontynuacji (0,47 roku w analizie podstawowej). Przypisanie wszystkim tym pacjentom zużycia wnioskowanej technologii na poziomie 1 roku istotnie zawyżałoby jej realne zużycie.

Na uwagę zasługują, że wyniki analizy wrażliwości (scenariusze DSA 06 – 09) wykazały, że wprowadzenie tych parametrów (szczególnie odrzucenie tylko dyskontynuacji leczenia wśród pacjentów z kohorty zapadalności – dodano tę opcję do modelu) nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

Niemniej jednak model i wyniki analizy wpływu na budżet dołączone do niniejszego pisma zostały zmodyfikowane zgodnie z uwagami AOTMiT. Przedstawiono liczbę osobołat obecności na terapii w miejsce liczby leczonych pacjentów. W ramach tego parametru uwzględniono zasoby zużywane przez

pacjentów nieodpowiadających na leczenie oraz pacjentów umierających w trakcie leczenia. Poczyniono następujące założenia:

1. Każdy pacjent rozpoczyna leczenie (tj. włączany jest do modelu BIA) na początku każdego roku (część pacjentów z kohorty chorobowości w roku 1. oraz kohorty zapadalności w kolejnych latach może rozpocząć terapię w późniejszym okresie danego roku).
2. Pacjent nieodpowiadający na leczenie oraz pacjent kończący leczenie z innych przyczyn (zgon, inne przyczyny dyskontynuacji) stosuje analizowany lek przez około pół roku w roku dyskontynuacji tego leczenia (założenie zakłada wykładniczy model występowania dyskontynuacji leczenia oraz półroczny okres oceny odpowiedzi na leczenie wnioskowaną technologią).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi wcześniej powyższe modyfikacje mają wysoce konserwatywny charakter i z wysokim prawdopodobieństwem zawyżają zużycie zasobów medycznych (w tym analizowanego leku) w ramach BIA.

Uwaga 2. AOTMiT: *Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).*

Dodatkowe wyjaśnienie AOTMiT: *W ramach przedłożonej wersji Word analizy wpływu na budżet nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości. Opis scenariuszy analizy wrażliwości w tabeli 13 nie umożliwia identyfikacji przyjętych wartości w poszczególnych wariantach analizy.*

Odpowiedź:

W opisie analizy wrażliwości z tabeli 13. raportu z analizy przedstawiono wyłącznie skrócony opis scenariusza, z zaznaczeniem testowanych parametru(ów) i charakteru testowanego parametru lub źródła wartości danych parametrów. Wszystkie wartości liczbowe testowanych parametrów przedstawiono w rozdziałach poprzedzających tabelę 13 (przy opisywaniu poszczególnych parametrów) oraz w modelu stanowiącym elektroniczny załącznik do raportu z analizy.

Do tabeli 13. raportu z analizy (plik Word) dodano wartości wszystkich parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

IV. W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet:

Uwaga 1. AOTMiT: *Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).*

Dodatkowe wyjaśnienie AOTMiT: *W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet przyjęto średni wiek dla poszczególnych grup wiekowych na poziomie 8, 15 i 25 lat, co posłużyło następnie do*

oszacowania średniego wieku populacji całkowitej. Nie jest jasne źródło wymienionych wartości, zwłaszcza, że w podanej w analizie referencji – Stevenson M, Harnan S, Stevens J, et al. *Velmanase alfa for treating alpha-mannosidosis: A Highly Specialised Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2018* wskazane parametry mają inne wartości. W związku z powyższym konieczne jest przedstawienie źródła powyższych parametrów oraz uzasadnienie ich wyboru.

Należy również zauważyć, że w załączonej do analiz opinii eksperta klinicznego [REDACTED]

[REDACTED] Tym samym należy wyjaśnić dlaczego ta wartość nie została uwzględniona w analizach, jak również przedstawić alternatywne oszacowania analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu danych podanych przez eksperta klinicznego dotyczących średniego wieku pacjentów oraz odsetków pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia.

Ponadto, w ramach analizy ekonomicznej:

– przyjęto szereg założeń odnośnie skuteczności leczenia z zastosowaniem welmanazy alfa, które nie zostały poparte wynikami analizy klinicznej. Ich zasadność, jak również poprawność implementacji jest wątpliwa, zwłaszcza w przypadkach, w których wpływ ocenianej terapii na dany aspekt zdrowotny wyrażany jest dwojako, jak np. w zakresie poważnych infekcji (uwzględniono zarówno redukcję ryzyka wystąpienia infekcji, jak i skrócenie czasu trwania obniżonej użyteczności w wyniku poważnej infekcji). Zachodzi więc konieczność weryfikacji założeń i przedstawienia stosownych dowodów pochodzących z badań klinicznych;

– na podstawie wyników badania rhLAMAN-10 założono, że stosowanie welmanazy alfa wiąże się ze wzrostem użyteczności o 0,1. Mając jednak na uwadze, że badanie to miało charakter jednoramienny oraz możliwość wpływu m.in. charakterystyki pacjentów na wyniki, uwzględnienie tego założenia w wariancie podstawowym analizy jest nieuzasadnione. Ponadto, prowadzi to do dwukrotnego uwzględnienia efektu terapii welmanazą alfa w przypadku chorych przechodzących do stanu zdrowia o wyższej użyteczności;

– prawdopodobieństwa przejść pomiędzy wybranymi stanami zdrowia w przypadku chorych, którzy przerwali stosowanie welmanazy alfa jest różne względem odpowiednich prawdopodobieństw przypisanych chorym stosującym wyłącznie BSC. W opinii Agencji nie ma podstaw do przyjęcia takiego założenia – w momencie przerywania leczenia ryzyko poszczególnych zdarzeń w modelu powinno być takie, jak w ramieniu BSC, włącznie z ryzykiem zgonu;

– w opinii Agencji dekrement użyteczności opiekuna powinien zostać uwzględniony w ramach perspektywy społecznej, nie zaś płatnika publicznego;

– schemat modelu ekonomicznego nie odzwierciedla wszystkich możliwych przejść uwzględnionych w macierzy w arkuszu Matrices kalkulatora Excel.

Ze względu na powyższe proszę o ponowne rozważenie czy wariant podstawowy analizy ekonomicznej przedstawia w sposób najbardziej wiarygodny możliwy przebieg choroby u osób leczonych welmanazą alfa w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą oraz u osób leczonych wyłącznie najlepszą terapią wspomagającą.

Odpowiedź:

1) Średni wiek

Model centralny nie umożliwiał przeprowadzenia obliczeń dla wszystkich subpopulacji łącznie – zostały one zagregowane dopiero na poziomie wyników (ważąc wyniki modelu z wykorzystaniem odsetka poszczególnych subpopulacji). Wariant umożliwiający przeprowadzenie obliczeń dla wszystkich subpopulacji dodano dopiero na etapie adaptacji (ważąc dane wejściowe modelu z wykorzystaniem odsetka poszczególnych subpopulacji).

Zgodnie z opisem parametru w modelu oryginalnym, dane dotyczące wieku pacjentów w poszczególnych subpopulacjach pochodzą z analizy danych pacjentów z badania rhLAMAN-10 (dane dostępne autorom modelu centralnego). Mowa o tym w rozdziale 2.3. raportu z analizy ekonomicznej. W modelowaniu ocenianym przez ekspertów z ERG (Stevenson M i wsp.) wiek pacjentów w każdej subpopulacji określono na poziomie dolnej granicy wieku (str. 97-98 raportu ERG – pozycja 59 bibliografii). Uwzględnienie średniego wieku pacjentów z badania rhLAMAN-10, wdrożone na późniejszym etapie procedowania analizy w warunkach brytyjskich, wynikało z negatywnych opinii ekspertów ERG w zakresie wartości tego parametru w pierwotnych analizach. Wariant z najniższym wiekiem testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz DSA 182).

W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące wieku i dystrybucji stanów pochodzące z tych samych źródeł co założenia dotyczące skuteczności klinicznej – badań klinicznych (rhLAMAN-05, rhLAMAN-10). Informacje uzyskane od eksperta klinicznego z Polski uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusze DSA 184 i DSA 388).

2) Założenia dotyczące skuteczności klinicznej i wzrost użyteczności wśród chorych leczonych wnioskowaną technologią

Model przygotowano z uwzględnieniem dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych, niezależnie od poziomu wiarygodności tych badań (vs grupa kontrolna lub vs stan przed leczeniem). Ze względu na charakter populacji docelowej chorych (choroba ultraradka) dostępność danych pozwalających ilościowo skorelować wyniki badań klinicznych z długoterminowymi efektami zdrowotnymi była znikoma. Z tego powodu model uwzględnia również „opinie ekspertów” przy określeniu długoterminowych efektów zdrowotnych oraz dodatkowych konsekwencji zdrowotnych nieuchwyconych w obrębie modelowanych stanów klinicznych. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem tylko niektórych stanów klinicznych lub zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby i/lub oczekiwanym efektem klinicznym wnioskowanej technologii będącej leczeniem substytucyjnym. Proszę zauważyć, że pacjentom z analizowanej populacji podawany jest enzym, którego brak odpowiedzialny jest za ich chorobę; dostępne badania naukowe wykazują, że takie leczenie poprawia stan zdrowia tych pacjentów co oznacza, że enzym ten działa. Wydaje się oczywiste, że w przypadku tego typu technologii lekowej obecność dodatkowych dowodów naukowych pod postacią długoterminowych obserwacji klinicznych z twardymi punktami końcowymi nie jest niezbędna.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.4. raportu z analizy ekonomicznej.

3) Macierz prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu leczenia

W arkuszu „Matrices” modelu uwzględniono utrzymanie się dodatkowego efektu wnioskowanej technologii wśród pacjentów zaprzestających jej stosowania w stanach nieuwzględniających poważnych infekcji (zmniejszone tempo progresji i ryzyko zgonu). W opinii autorów modelu wśród tych pacjentów dyskontynuacja leczenia może nie zakłócić dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod względem oczekiwanej długości życia.

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż pominięcie tego założenia (odpowiednia lista rozwijana została dodana do modelu) nie ma istotnego wpływu na obserwowane wyniki analizy ekonomicznej (ICER po pominięciu tego założenia wzrasta o 2-3%).

4) Utrata użyteczności opiekunów

Mając na uwadze, że niemożliwe było przeprowadzenie analizy ekonomicznej dla warunków polskich z perspektywy społecznej (brak odpowiednich badań umożliwiających ocenę kosztów pośrednich, por. rozdział 3.2. raportu z analizy ekonomicznej), w ramach analizy podstawowej uwzględniono wpływ wnioskowanej technologii na jakość życia opiekunów chorych z analizowanej populacji. Aspekt ten uwzględniono, pomimo potencjalnych rozbieżności między perspektywą oceny kosztów i oceny wyników zdrowotnych, gdyż Wytyczne AOTMiT nie ograniczają uwzględnionych efektów klinicznych ocenianej technologii medycznej wyłącznie do pacjentów stosujących tą technologię, a efekt uwzględnienia tego aspektu nie ma istotnego wpływu na wyniki (por. wyniki scenariusza DSA 380: ICER obniża się o 0,7% po wykluczeniu tego aspektu). Należy zaznaczyć, że różnica w QALY wśród opiekunów wyniosła 0,01 na korzyść komparatora. Oznacza to, że w analizie podstawowej uwzględniono dodatkowy aspekt związany z wnioskowaną technologią, który nieznacznie obniża efekty tej technologii w ujęciu pacjentów i ich opiekunów. Stanowi to konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

5) Schemat modelu

Uwzględniono uproszczony schemat modelu centralnego obejmujący grupę stanów wspólną i powtarzającą się wśród pacjentów z grupy: komparatora, wnioskowanej technologii podczas jej stosowania i wnioskowanej technologii po zakończeniu jej stosowania.

V. W ramach wskazania źródeł danych:

Uwaga 1. AOTMiT: *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).*

Dodatkowe wyjaśnienie AOTMiT: *Do przedłożonych analiz został dołączony jedynie dokument Stevenson M, Harnan S, Stevens J, et al. Velmanase alfa for treating alpha-mannosidosis: A Highly Specialised Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2018, stanowiący wtórny opis wykorzystanego modelu analizy ekonomicznej. Proszę o przekazanie oryginalnego opisu*

modelu wraz ze stanowiskami ekspertów brytyjskich, które posłużyły do określenia założeń analizy ekonomicznej.

Odpowiedź:

W analizach przedkładanych AOTMiT wykorzystano model centralny stanowiący podstawę wniosku o refundację w Wielkiej Brytanii; wykorzystano model zoptymalizowany i zaktualizowany o wyniki konsultacji między autorami a ekspertami ERG. Dla tej wersji modelu nie dysponowano szczegółowym raportem. Z tego powodu jako podstawę wykorzystano raport ERG publikujący bardziej szczegółowe i aktualne dane niż raport z pierwotnego modelu przedkładanego NICE.

Nie dysponowano dostępem do niepublikowanych opinii ekspertów i raportu pierwotnego analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

Dodatkowe komentarze AOTMiT:

Komentarz 1. AOTMiT: *Ponadto należy zaznaczyć, że w Polsce dostępna jest refundowana technologia medyczna, która może stanowić komparator dla małej grupy pacjentów, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W ramach przedłożonych analiz nie przedstawiono informacji o praktyce klinicznej w Polsce dotyczącej przeprowadzania allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w analizowanej populacji, a opublikowane dane zagraniczne wskazują, że przeszczepienie przeprowadzane było nie tylko u małych dzieci. Ze względu na powyższe proszę o przyjęcie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych jako technologii alternatywnej dla welmanazy alfa w ramach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz.*

Odpowiedź: Wykluczenie allogenicznego przeszczepu szpiku/komórek macierzystych z grona komparatorów zostało szeroko wyjaśnione w APD, rozdz. 4.

Brytyjska Agencja NICE w dokumencie oceniającym welmanazę alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy również rozważała ujęcie przeszczepu komórek macierzystych (HSCT) jako komparatora dla produktu leczniczego Lamzede® w analizowanym wskazaniu. Finalnie, z uwagi na rozbieżność między populacją, która byłaby odpowiednia dla HSCT, a populacją, która kwalifikowałaby się do otrzymania welmanazy alfa, HSCT nie został uznany za adekwatny komparator w analizowanym wskazaniu [1].

Allogeniczny HSCT może być opcją leczenia dla wąskiej subpopulacji pacjentów z alfa mannozydozą, która nie pokrywa się z wnioskowaną populacją dla produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa). Allogeniczny HSCT jest zwykle zarezerwowany dla pacjentów z alfa-mannozydozą o ciężkim przebiegu, która ujawniła się we wczesnym okresie niemowlęcym (w wieku <5 lat) i niesie ze sobą wysokie ryzyko zgonu. Idealny wiek do wykonania przeszczepu to <2 lat; jedynie w wyjątkowych okolicznościach allogeniczny HSCT jest brany pod uwagę u pacjentów w wieku > 5 lat. Wynika to z wysokiego ryzyka powikłań i śmiertelności po allogenicznym HSCT, które wzrasta wraz z wiekiem - od około 1 na 6 u pacjentów w wieku <5 lat do 50% u dorosłych. Ponadto możliwość przeprowadzenia allogenicznego HSCT zależy od dostępności dopasowanego dawcy wśród rodzeństwa lub krwi pępowinowej i braku

chorób współistniejących / nawracających infekcji. Uważa się, że przypadki, w których allogeniczny HSCT może być wykonany u osób w wieku > 5 lat, są rzadkie i związane np. opóźnioną diagnozą choroby lub brakiem dostępności dawcy odpowiednio dopasowanego pod względem zgodności tkankowej w obrębie układu HLA. Wskazaniem do stosowania welmanazy alfa jest leczenie objawów pozaneurologicznych w łagodnej do umiarkowanej postaci alfa mannozydozy, a więc populacja osób, u których allogeniczny HSCT jest nieodpowiedni/niewskazany. Należy również zaznaczyć, że istnieją ograniczone dowody na bezpieczeństwo i skuteczność allogenicznego HSCT w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą, szczególnie powyżej ≥ 6 roku życia. W wyniku systematycznego przeszukania medycznych baz danych, zamieszczonego w dokumencie opracowanym przez brytyjską Agencję NICE, zidentyfikowano zaledwie siedem badań dotyczących allogenicznego HSCT w leczeniu alfa-mannozydozy w populacji pacjentów ≥ 6 roku życia. Odnalezione badania były jedynie opisami przypadków, obejmującymi maksymalnie 3 pacjentów, a żadne z badań nie było randomizowane, co jest zgodne z opinią brytyjskich ekspertów klinicznych i sugeruje, że brak jest wystarczających dowodów na zastosowanie allogenicznego HSCT u pacjentów w wieku ≥ 6 lat. Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosunek ryzyka do korzyści wydaje się być mniej korzystny u starszych pacjentów w porównaniu z niemowlętami, a decyzja o przeszczepie powinna również uwzględniać stosunek ryzyka do korzyści dla konkretnego pacjenta. Ponadto na skuteczność i bezpieczeństwo allogenicznego HSCT ma wpływ dostępność dawcy i jakość dopasowania HLA [1].

Za odrzuceniem HSCT jako komparatora dla welmanazy alfa, przemawia ponadto specyfika polskiej populacji pacjentów z alfa mannozydozą. [REDACTED]

Warto także zwrócić uwagę, iż w dokumencie Europejskiej Agencji Leków zawarto informację, że generalnie allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi opcję terapeutyczną kierowaną do pacjentów z najcięższym przebiegiem alfa-mannozydozy. Ze względu na brak licencjonowanej terapii omawianego schorzenia, pacjenci o mniejszym nasileniu choroby i/lub tacy, którzy nie kwalifikują się do allogenicznego HSCT, leczeni są więc wspomagająco, w tym poprzez leczenie objawowe, terapię powikłań (np. infekcji, deformacji szkieletu) oraz fizykoterapię [3].

Należy także podkreślić, iż w przypadku pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w tym dzieci poniżej 6 roku życia, welmanaza alfa zastosowana może być w okresie oczekiwania na przeszczep [4]. Zatem, nawet u takich pacjentów, analizowana interwencja, w przypadku refundacji, nie będzie zastępowała allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, z uwagi na co nie stanowi ona właściwego komparatora dla welmanazy alfa.

- [1] NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10010/documents/committee-papers>
- [2] Informacje uzyskane od Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie. Marzec 2018.
- [3] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lamzedepar-public-assessment-report_en.pdf. wrzesień 2021.
- [4] Santoro L, Zampini L, Padella L i wsp. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. JIMD Rep. 2020;55(1):15-21. Published 2020 Jul 10. doi:10.1002/jimd2.12144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463052/>, sierpień 2021.

Komentarz 2. AOTMiT: *Z uwagi na niespełnienie wymagań określonych przez wytyczne HTA Agencji w zakresie wskazania związku zastępczych (surogatowych) punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, których wyniki przedstawiono w analizie klinicznej, proszę o uzupełnienie analiz o stosowne informacje. Ponadto, pragnę zaznaczyć, że wytyczne HTA w przypadku pierwszej technologii o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim zalecają dołączenie uzasadnienia ceny.*

Odpowiedź: Omówienie zasadności/istotności oceny zdefiniowanych w ramach analiz APD i AK punktów końcowych, w jednostce chorobowej jaką jest alfa-mannozydoza (w tym związek biomarkerów z klinicznie istotnymi punktami końcowymi), przedstawiono w rozdziale 2.5.2 APD.

W rozdziale Dyskusja w Analizie klinicznej znajdują się najważniejsze informacje dotyczące zasadności oceny wymienionych punktów końcowych (w tym związku surogatów z klinicznie istotnymi punktami końcowymi), jednakże w odpowiedzi na uwagi Agencji opis ten został dodatkowo rozbudowany.

W obrębie raportów z analizy zostały dodane dostępne autorom Analizy klinicznej aspekty związane z uzasadnieniem ceny wnioskowanej technologii.

Komentarz 3. AOTMiT: *Jednocześnie, należy wskazać na wątpliwości związane z aktualnością wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, które przeprowadzono 21 lutego 2019 r. W związku, z powyższym należy zaktualizować Analizę kliniczną oraz pozostałe analizy pod kątem nowych dowodów naukowych oraz ogólnodostępnych informacji ważnych dla analizowanego problemu decyzyjnego. Ponadto, proszę również o aktualizację kosztów leków i świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.*

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Odpowiedź:

W ramach Analizy klinicznej, dnia 26.10.2021 roku przeprowadzono aktualizację przeszukania medycznych baz danych (trzech głównych baz danych oraz dodatkowych baz danych), w wyniku której odnaleziono następujące publikacje, spełniające kryteria włączenia do analizy:

- Hendriksz C, Geelissen S, Rastelletti I i wsp. Velmanase alfa enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis improves patient outcomes over standard of care both in terms of clinically relevant improvement and disease stabilization. Molecular Genetics and Metabolism. 2020; 129(2), S71-S72 – dodatkowa publikacja w ramach badania rhLAMAN-05;

- Phillips D, Hennermann JB, Tylki-Szymanska A i wsp. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;23:100586. Published 2020 Apr 8. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149402/>, sierpień 2021 – dodatkowa publikacja w ramach badania rhLAMAN-10;
- Lund A., Guffon N., Gil-Campos M i wsp. Effect of velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) enzyme-replacement therapy on quality of life and disease burden of patients with alpha-mannosidosis: Results from caregiver feedback *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021; 132:2 (S67-) - dodatkowa publikacja w ramach badania rhLAMAN-10;
- badanie rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998879>, sierpień 2021; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001988-36/DK>, sierpień 2021) – badanie uwzględnione w pierwotnej wersji Analizy klinicznej jako badanie nieopublikowane, w przypadku którego w chwili obecnej (sierpień 2021) dostępne były wyniki opublikowane w rejestrze badań klinicznych;
- Lund A, Borgwardt LG, Regal L i wsp. Evaluation of 2 patients with alpha-mannosidosis and history of conductive hearing impairment participating in a placebo-controlled, phase 3 program receiving velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase). *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021;132(2), S67 – opis przypadku dwóch pacjentów (dziecko i osoba dorosła) uczestniczących w badaniach w ramach serii prób klinicznych rhLAMAN;
- Cole D.S., Maw K.J. Clinical outcomes in an adult patient with alpha-mannosidosis treated with velmanase alfa for 5 years *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021; 132:2 (S27-) – opis przypadku pacjentki leczonej welmanazą alfa przez okres 5 lat,,, prawdopodobnie także była to chora uczestniczących w badaniach w ramach serii prób klinicznych rhLAMAN;
- Santoro L, Zampini L, Padella L i wsp. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep.* 2020;55(1):15-21. Published 2020 Jul 10. doi:10.1002/jimd2.12144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463052/>, sierpień 2021 – opis przypadku 7-miesięcznego pacjenta;
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04959240?term=velmanase+alfa&draw=2&rank=4>, sierpień 2021 – badanie nieopublikowane obejmujące pacjentów z alfa-mannozydozą, którzy nie mają innej opcji terapeutycznej, przed oficjalną akceptacją leku przez lokalne instytucje administracyjne.

Charakterystykę ww. badań oraz najważniejsze wyniki opisano w rozdziałach 5.1, 5.3, 14.3, 14.4 i 14.5. Na stronach internetowych Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) odnaleziono również zaktualizowaną (aktualizacja w listopadzie 2020 roku) wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego Lamzede® w związku z czym przeprowadzono weryfikację treści tego dokumentu z dotychczasowymi zapisami w Analizie klinicznej (w rozdziale 8 poświęconym dodatkowej ocenie bezpieczeństwa).

W zaktualizowanej wersji Analizy klinicznej najnowsze liczbowe wyniki uzyskane w czasie przeglądu medycznych baz danych przedstawiono w rozdziale 14.1.1 - Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, 14.1.2 - Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w innych bazach naukowych i 14.1.3 - Wyniki przeglądu medycznych baz danych.

