



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lamzede (welmanaza alfa)
w leczeniu łagodnej do umiarkowanej
alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.56.2019

Data ukończenia: 24.02.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Chiesi Poland sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Chiesi Poland sp. z o.o. 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Chiesi Poland sp. z o.o.

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 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AZA	azacytydyna
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
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
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności

PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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.

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	9
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	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	13
3.3.2. Liczebność populacji	14
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	15
3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu	19
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30

4.2.1.1.	Badanie rhLAMAN-05.....	30
4.2.1.2.	Badanie rhLAMAN-10	43
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	46
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	46
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena walidacji.....	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	64
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	70
14.	Źródła	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

25.09.2019

PLR.4600.676.2019

PLR.4600.675.2019

PLR.4600.674.2019

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowany produkt leczniczy i proponowana cena zbytu netto:

- Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761 – ████████ zł
- Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754 – ████████ zł
- Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747 – ████████ zł

Wnioskowane wskazanie:

- w ramach programu „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

Wnioskodawca:

Chiesi Poland sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.09.2019 r., znak: PLR.4600.676.2019, PLR.4600.675.2019, PLR.4600.674.2019 (data wpływu do AOTMiT 25.09.2019 r., 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. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie:

- Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761
- Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754
- Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.10.2019 r., znak OT.4331.56.2019.OZ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia uzupełnień. Postępowanie zostało zawieszono i ponownie podjęte przez MZ na wniosek wnioskodawcy w dniach 6.11.2019 – 12.01.2022 r. Agencja pismem z dnia 02.02.2022 r., znak OT.4331.56.2019.OZ_AZa_PK.20, ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia uzupełnień. W dniu 24.02.2022 r. otrzymano uzupełnienia.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██ – Lamzede (welmanaza alfa) W leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD), Kraków, luty 2020 - sierpień 2021
- ██ – Lamzede (welmanaza alfa) W leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Kraków, luty 2020, uzupełnienie listopad 2021
- ██ – Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lamzede (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą. Analiza Ekonomiczna, Wersja 1.5, Kraków, listopad 2021
- ██ – Lamzede (welmanaza alfa) W leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy. Analiza Racjonalizacyjna, Kraków, listopad 2021
- ██ – Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lamzede (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą. Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia, wersja 1.5, Kraków, listopad 2021
- Lamzede (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy. Uzupełnienie, Kraków, listopad 2021

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	Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania r-u do infuzji, 10 mg, 1, fiol. EAN 08025153000761 Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania r-u do infuzji, 10 mg, 5, fiol. EAN 08025153000754 Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania r-u do infuzji, 10 mg, 10, fiol. EAN 08025153000747
Kod ATC	A16AB15 – Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm – welmanaza alfa
Substancja czynna	Welmanaza alfa
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy
Dawkowanie	Zalecany schemat dawkowania to 1 mg/kg masy ciała, podawany raz na tydzień w infuzji dożylną o kontrolowanej szybkości. Roztwór powstały po rozpuszczeniu produktu leczniczego Lamzede należy podawać za pomocą pompy, przez zestaw do infuzji wyposażony w filtr 0,22 µm o małym stopniu wiązania białek. Czas trwania infuzji należy obliczać indywidualnie, uwzględniając maksymalną szybkość infuzji wynoszącą 25 ml/godzinę, w celu kontrolowania obciążenia białkami. Czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 50 minut. Mniejszą szybkość infuzji można zalecić, jeśli według oceny lekarza będzie to uzasadnione klinicznie, na przykład na początku leczenia lub jeśli uprzednio występowały reakcje związane z infuzją (IRR, ang. infusion-related reaction). Przez co najmniej jedną godzinę po infuzji, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i oceny lekarza, należy obserwować, czy nie występują reakcje związane z infuzją
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Welmanaza alfa, substancja czynna produktu leczniczego Lamzede, jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy. Sekwencja aminokwasowa białka monomerycznego jest identyczna jak w naturalnie występującym enzymie ludzkim, alfa-mannozydazie. Welmanaza alfa jest przeznaczona do uzupełniania lub zastępowania naturalnej alfa-mannozydazy, czyli enzymu katalizującego w lizosomie sekwencyjną degradację hybrydowych i złożonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy, zmniejszając w ten sposób ilość nagromadzonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy.

Źródło: ChPL Lamzede

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1258/001 EU/1/17/1258/002 EU/1/17/1258/003 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.03.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) w leczeniu objawów poza neurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą
Status leku sierocego	Tak

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p><u>Lek Lamzede został objęty Planem Zarządzania Ryzykiem (ang. RMP, Risk Management Plan).</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na żądanie Europejskiej Agencji Leków; - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Lamzede

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lamzede (welmanaza alfa) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. Ocenie Agencji nie podlegały również inne produkty lecznicze w wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761 – ██████████</p> <p>Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754 – ██████████</p> <p>Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747 – ██████████</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
██████████	<p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E 77.1)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[redacted] 5) [redacted]
Dawkowanie	[redacted]
Badania przy kwalifikacji do programu lekowego	[redacted] 15) [redacted]
Monitorowanie leczenia	[redacted]

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>12) [Redacted]</p>
Monitorowanie programu	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>3) [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

IgG – immunoglobulina G, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SMPT – Elektroniczny system monitorowania programów lekowych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Lamzede obejmuje leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym leku Lamzede.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Lemzede będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Jako uzasadnienie wnioskodawca zaznaczył, iż lek Lamzede jest lekiem sierocym i zarazem jedyną opcją terapeutyczną pacjentów z alfa-mannozydozą. Wobec powyższego produkt Lamzede, jako tworzący nową grupę limitową, będzie wyznaczać podstawę limitu w grupie.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa charakteryzująca się niedoborem odporności, nieprawidłowościami twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną.

Wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: typ 1 – łagodny, typ 2 – umiarkowany i typ 3 – ciężki.

Źródło: Orpha 61

Obraz kliniczny

Niektóre dzieci z alfa-mannozydozą rodzą się ze stopami końsko-szpotałowymi, w ciągu pierwszego roku życia dochodzi do rozwoju wodogłowia. Do głównych objawów alfa-mannozydozy należy niedobór odporności (objawiający się nawracającymi infekcjami, szczególnie w pierwszej dekadzie życia), nieprawidłowości w budowie szkieletu (łagodne do umiarkowanego mnogie wadliwe kostnienie, skolioza i zniekształcenie mostka), upośledzenie słuchu (umiarkowana do ciężkiej czuciowo-nerwowa utrata słuchu), stopniowe upośledzenie funkcji intelektualnych i mowy oraz często napady psychozy. Zaburzenia funkcji motorycznych obejmują: osłabienie mięśni, nieprawidłowości stawów i ataksję. U pacjentów z alfa-mannozydozą występuje dysmorfia twarzy w postaci dużej głowy z wydatnym czołem, zaokrąglonymi brwiami i spłaszczonym grzbietem nosa, dużym językiem z szeroko rozsuniętymi zębami i prognatyzmem. Często występuje nieznaczny zez.

Źródło: Orpha 61

Epidemiologia

Alfa-mannozydoza jest uznawana za chorobę ultraradką. Występuje około 1 raz na 500 000 żywych urodzeń.

Źródło: Orpha 61

Rokowanie

Rokowanie długoterminowe określane jest jako złe. Zwyrodnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe postępuje niezwykle powoli, przez dekady, prowadząc ostatecznie do uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Pacjenci chorzy na alfa-mannozydozę są niesamodzielnymi. Wielu pacjentów przeżywa powyżej 50 roku życia.

Źródło: Orpha 61

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii alfa-mannozydozy. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie i świadczenia finansowane ze środków publicznych w danym wskazaniu, stosowane jako aktualna praktyka kliniczna.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Zakres czasowy gromadzonych danych: baza LEK od 1 stycznia 2013 r. do 30 czerwca 2021 r., baza SWIAD od 1 stycznia 2013 r. do 30 czerwca 2021 r.

Zakres danych objętych analizą: baza SWIAD – rodzaj i nazwa wykonywanych świadczeń, nazwa świadczeniodawcy, nazwa produktu kontraktowego, nazwa produktu jednostkowego, data początku oraz końca wykonywania danego świadczenia, płeć pacjenta, wiek w zaokrągleniu do pełnych lat w danym roku kalendarzowym, sprawozdawana krotność produktu jednostkowego (liczba miligram, mikrogram substancji, liczba jednostek świadczeń), wartość sprawozdawana (rzeczywisty koszt poniesiony przez płatnika), data zgonu, baza LEK – rok sprawozdawczy, identyfikator pacjenta, wiek i płeć pacjenta, kod EAN, data realizacji, ilość, wartość refundacji, wartość dopłaty pacjenta.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a czerwcem 2021 r.

Z uwagi na charakterystykę problemu zdrowotnego przeprowadzono przeszukiwanie wstępne w celu identyfikacji struktury rozpoznai w Kodzie E77 wraz z podkodami.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniami w kodzie E77 w podziale na lata

Etykiety wierszy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma końcowa
E77	828	726	641	548	500	477	268	134	4 122
E77.0	10	21	26	11	12	18	3	3	104
E77.1	8	11	8	13	4	5	3	2	54
E77.8	22	13	20	21	25	37	28	29	195
E77.9	21	23	24	17	18	20	17	9	149
Suma końcowa	889	794	719	610	559	557	319	177	4 624

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Analiza bazy wykazała, że rozpoznania związane z zaburzeniami przemian glikoprotein charakteryzuje trend spadkowy. Rok 2014 przyjęto jako rok bazowy, w kolejnym roku rozpoznano 794 nowych pacjentów, przy życiu pozostawało łącznie 1 520 pacjentów. Tempo przyrostu populacji rok do roku dla 2015 wyniosło 52,24%. Dla porównania tempo przyrostu odnotowane w roku 2020, dla którego bazy sprawozdawcze zawierają pełne dane, wyniosło 36,20%. Dla zadanej populacji oszacowano przeżycie całkowite. Łącznie na 4 624 rozpoznania odnotowano 305 zgonów ze średnią przeżycia, zdefiniowanego jako czas od pierwszego wystąpienia w bazie pacjenta z zadaniem rozpoznaniem do daty zgonu, oszacowaną na poziomie 2,58 roku, mediana wyniosła 2,27.

Struktura rozpoznań wskazuje, że zdecydowana większość pacjentów nie jest diagnozowana w sposób prawidłowy – pozostawienie kodu ogólnego E77, bez stosowania rozszerzeń stanowiących właściwą diagnozę. Pomimo wskazanego ograniczenia, dalsza część szczegółowych analiz będzie dotyczyć pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z wnioskowanym wskazaniem → E77.1. Należy mieć również na uwadze, że klasyfikacja nie obejmuje w tym kodzie pacjentów wyłącznie z alfa-mannozydozą. Pod kodem E77.1 klasyfikuje się pacjentów z aspartylglukozaminurią, fukozydozą, mannozydozą oraz sialozą [mukolipidoza I].

Istotnym z analitycznego punktu widzenia było przeanalizowanie częstotliwości sprawozdawanej diagnozy, uznano, że nie będą uwzględnieni pacjenci, u których sprawozdano wyłącznie jedno świadczenie z zadaniem kodem ICD-10. Szczegóły dotyczące liczby sprawozdanych świadczeń z kodem E77.1 u pacjentów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Struktura liczby pacjentów z rozpoznaniem E77.1 w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń

Liczba sprawozdanych świadczeń	1	2	3	4	9	≥10
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E77.1	50	3	1	2	2	3

Większość pacjentów była sprawozdana wyłącznie raz z zadaniem kodem ICD-10, w związku z czym analiza będzie obejmować wyłącznie ograniczoną grupę pacjentów. Celem dokonania właściwego i najbardziej wiarygodnego oszacowania liczby pacjentów mogących odpowiadać wnioskowanej populacji oraz dokonania analiz związanych z wykorzystaniem zasobów ograniczono bazę do pacjentów, u których rozliczono nie mniej niż 2 świadczenia finansowane ze środków publicznych, lub byli to pacjenci sprawozdani w roku 2021.

Tabela 7. Charakterystyka wyselekcjonowanej grupy pacjentów, mogących odpowiadać populacji docelowej

Etykiety wierszy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
liczba rozpoznań	3	1	1	3	-	2	1	2	13
pleć i wiek	K 8 lat K 25 lat M 11 lat	K 64 lata	M 21 lat	K 45 lat M 49 lat M 65 lat	-	K <1 roku K 29 lat	M 1 rok	K 46 lat K 71 lat	8 K 5 M

Wnioskowanie odnośnie liczebności populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem jest znacznie ograniczone, głównie ze względu na fakt niespecyficznego kodu ICD-10 obejmującego łącznie 4 jednostki chorobowe, wszystkie będące ultrazadkami schorzeniami o zbliżonym obrazie klinicznym. Są to choroby genetyczne, charakteryzujące się wadami rozwojowymi oraz zaburzeniami rozwoju psychoneurologicznego, w związku z czym na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto że standard postępowania w ramach finansowanych opcji terapeutycznych ze środków publicznych jest zbliżony. Zidentyfikowano, że z alfa mannozydozą może żyć w Polsce kilku pacjentów, 13 pacjentów z zadanymi kryteriami w kodzie E77.1. Wśród pacjentów było 8 kobiet, 5 mężczyzn. Pacjentów najczęściej rozpoznano w województwie Mazowieckim (4), następnie Lubelskim (2), Małopolskim (2), pojedyncze przypadki w województwach Łódzkim, Świętokrzyskim, Zachodnio-Pomorskim, Podlaskim oraz Wielkopolskim. U jednego z pacjentów (M 49 lat), zdiagnozowanego w 2017 roku odnotowano zgon 10.12.2020 r. przez co prawdopodobna populacja obejmuje **12 pacjentów**.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

W celu przeanalizowania charakterystyki wykorzystywanych opcji terapeutycznych stosowanych przez pacjentów dołączono do bazy świadczeń informacje z bazy refundacji aptecznej. Kody EAN interpretowano na podstawie archiwalnych oraz aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia. W pierwszej kolejności przedstawiono strukturę wykorzystanych świadczeń. W zestawieniach nie koncentrowano się na świadczeniach udzielanych w ramach POZ i AOS, pod uwagę brano rehabilitację leczniczą i hospitalizację.

Tabela 8. Wykorzystanie świadczeń rehabilitacyjnych

Nazwa świadczenia	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości						10			10
indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min						10			10
kąpiel wirowa kończyn						10			10
osobodzeń w ośrodku / oddziale dziennym w rehabilitacji dzieci w wieku od rozpoczęcia 8 r.ż. do ukończenia 18 r.ż. z zaburzeniami wieku rozwojowego	8								8
prądy diadynamiczne						10			10
suma	8	-	-	-	-	40	-	-	48

Łącznie zrealizowano 48 świadczeń rodzaju rehabilitacja lecznicza. Dwóch pacjentów korzystało z analizowanej grupy korzystało z rehabilitacji, w roku 2014 zrealizowano 8-dniowy pobyt pacjenta w ośrodku rehabilitacyjnym, w 2019 r. u innego pacjenta realizowano dwutygodniowy pobyt, w ramach którego rozliczono liczne świadczenia z zakresu fizjoterapii. Pacjent był poddawany działaniu impulsowego pola magnetycznego o niskiej częstotliwości, stosowano również kąpiel wirową kończyn oraz prądy diadynamiczne. W pozostałych latach u żadnego z pacjentów nie sprawozdano żadnych świadczeń z zakresu rehabilitacji, jednak pacjenci mogli korzystać z podobnych świadczeń poza systemem finansowanym z budżetu państwa.

Tabela 9. Wykorzystanie świadczeń lecznictwa szpitalnego

Nazwa świadczenia	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
przetoczenie osocza	11	8	14	40	43	53	14	1	184
hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5		1	38	38	34	9		125
K28 wrodzone wady metaboliczne	5	9	13	2	6	11	5		51
czynności podstawowe – 1-5 pkt.							10		10
oddychanie wspomagane							6		6
inne świadczenia (infekcje i stany poważne)				1		2		2	5
koszt pobytu przedstawiciela ustawowego albo opiekuna faktycznego przy pacjencie małoletnim lub posiadającym orzeczenie o znacznym stopniu niepełnosprawności						1	1	2	4
nerki diureza							4		4
choroby skóry, układu mięśniowo-kostnego lub tkanki łącznej							3		3
leczenie w OAITT - ocena według skali TISS - 28							2		2
zabiegi endowaskularne				1			1		2
PZS02 przeszczepienie allogenicznym komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w hla< 18 r.ż *								1	1
Suma	21	17	28	82	130	154	69	6	507

Analiza danych wskazuje, że u analizowanej grupy pacjentów sprawozdano ponad pół tysiąca świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego, z czego większość dotyczyła przetoczeń osocza. Prawidłowo sprawozdano hospitalizacje związane z leczeniem wrodzonych wad metabolicznych. Inne świadczenia dotyczyły między innymi wspomaganie oddychania, leczenia infekcji i stanów ciężkich, u jednego pacjenta wykonano przeszczepienie allo-HSCT.

Tabela 10. Realizacja recept na leki stosowane w kardiologii

Grupa farmaceutyczna Substancja czynna		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
inhibitory konwertazy angiotensyny									
<i>Ramiprilum</i>	I. R.		13	11					24
	I.op.		13	13					26
potas									
<i>Kalii chloridum</i>	I. R.	5		4	2	1	6		18
	I.op.	7		4	2	2	9		24
antagoniści aldosteronu									
<i>Spironolactonum</i>	I. R.	7			4	1			12
	I.op.	11			6	2			19
antagoniści wapnia									
<i>Amlodipinum</i>	I. R.				4			7	11
	I.op.				4			12	16
sulfonamidy									
<i>Indapamidum</i>	I. R.				4			6	10
	I.op.				4			10	14

Grupa farmaceutyczna Substancja czynna		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
antagoniści angiotensyny II									
<i>Telmisartanum</i>	I. R.				5			3	8
	I.op.				5			4	9
leki β-adrenolityczne									
<i>Nebivololum</i>	I. R.				2				2
	I.op.				2				2
<i>Propranololi hydrochloridum</i>	I. R.					5			5
	I.op.					8			8
leki zmniejszające stężenie lipidów									
<i>Atorvastatinum</i>	I. R.				4			5	9
	I.op.				5			10	15
<i>Fenofibratum</i>	I. R.				1				1
	I.op.				1				1

Pacjenci z analizowanej grupy pacjentów zrealizowali 100 recept (23,4% wszystkich zidentyfikowanych recept) na produkty lecznicze refundowane w aptece, wskazane do stosowania w schorzeniach kardiologicznych (niewydolność serca różnego stopnia, hipercholesterolemia). Najczęściej recepty dotyczyły inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Tabela 11. Realizacja recept na produkty lecznicze wskazane w leczeniu różnego rodzaju zakażeń i infekcji

Substancja czynna		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Amoxicillinum</i>	I. R.	4	7		1		1	3	16
	I.op.	5	9		1		1	3	19
<i>Chloroquinum</i>	I. R.		2	4			8		14
	I.op.		2	6			13		21
<i>Cefuroximum</i>	I. R.	4	2		2		1		9
	I.op.	6	3		2		1		12
<i>Azithromycinum</i>	I. R.	2	3	2	1				8
	I.op.	4	3	3	2				12
<i>Fluconazolum</i>	I. R.			1	1		1	4	7
	I.op.			2	1		1	4	8
<i>Clindamycinum</i>	I. R.				2		2		4
	I.op.				3		2		5
<i>Pyrantelum</i>	I. R.	2	1						3
	I.op.	4	3						7
<i>Sulfamethoxazolum</i> <i>+ Trimethoprimum</i>	I. R.	1			1		1		3
	I.op.	2			2		1		5
<i>Spiramycinum</i>	I. R.				2	1			3
	I.op.				4	2			6
<i>Ciprofloxacinum</i> <i>Clarithromycinum</i> <i>Sultamicillinum</i> <i>Aciclovirum</i>	I. R.	1			3		1	1	6
	I.op.	1			5		1	1	8

Analiza danych wskazuje, że pacjenci z analizowanej grupy pacjentów charakteryzują się wyższą podatnością na różnego rodzaju zakażenia i infekcje. Jest to zgodne z obrazem klinicznym jednostki chorobowej zgodnej z analizowanym wskazaniem. Pacjenci z analizowanej grupy pacjentów zrealizowali 67 recept (15,7% wszystkich zidentyfikowanych recept) na produkty lecznicze refundowane w aptece, wskazane do stosowania w zakażeniach. Najczęściej recepty dotyczyły antybiotyków beta-laktamowych – penicylina w postaci syntetycznej.

Tabela 12. Realizacja recept na leki wskazane w leczeniu choroby wrzodowej żołądka

Substancja czynna		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Omeprazolom</i>	I. R	4	2	5	2		5	4	22
	I.op.	5	4	9	7		5	4	34
<i>Pantoprazolom</i>	I. R					7		7	14
	I.op.					7		11	18
<i>Esomeprazolom</i>	I. R		1					2	3
	I.op.		1					2	3

Zidentyfikowano, że wśród pacjentów często realizowano również recepty na benzimidazole hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez blokowanie pompy protonowej, wskazane do leczenia choroby wrzodowej żołądka. Pacjenci z analizowanej grupy pacjentów zrealizowali 39 recept (9,1% wszystkich zidentyfikowanych recept) na powyższe produkty lecznicze, najczęściej recepty dotyczyły omeprazolu.

Tabela 13. Realizacja recept na leki wskazane w leczeniu stanu zapalnego

Substancja czynna		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Prednisonum</i>	I. R			8			11	1	20
	I.op.			18			21	1	40
<i>Hydrocortisonum</i>	I. R				16		3		19
	I.op.				38		3		41
<i>Diclofenacum</i>	I. R				7		1		8
	I.op.				9		1		10
<i>Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum</i>	I. R	1					2	3	6
	I.op.	1					5	6	12
<i>Budesonidum</i>	I. R						2	3	5
	I.op.						5	3	8
<i>Mometasoni furoas</i>	I. R			1	1	1			3
	I.op.			1	1	1			3
<i>Hydrocortisoni acetat</i>	I. R						2		2
	I.op.						3		3
<i>Ibuprofenum</i>	I. R						1		1
	I.op.						1		1
<i>Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas</i>	I. R				1				1
	I.op.				0,4				0,4

Pacjentów z analizowanej populacji charakteryzowało również realizowanie recept na substancje czynne wykazujące działanie przeciwzapalne. Pacjenci z analizowanej grupy pacjentów zrealizowali 65 recept (15,2% wszystkich zidentyfikowanych recept) na produkty lecznicze o działaniu przeciwzapalnym, najczęściej recepty dotyczyły syntetycznego glikokortykosteroidu, pochodnej kortyzolu – prednizonu.

Pozostałe 30% recept dotyczyło różnych substancji i było realizowanych u pojedynczych pacjentów za wyjątkiem leczenia przeciwkrzepliwego heparyną drobnocząsteczkową, leczenia niewydolności tarczycy lewotyroksyną oraz leczenia cukrzycy insuliną i metforminą. Ponadto u pacjentów realizowano również refundację kwasu

foliowego alfaakacydolu, witaminy D, progesteronu. U pacjenta kwalifikowanego do przeszczepienia stosowano mykofenolan mofetylu. U pojedynczych pacjentów niezbędne było wdrożenie leczenia przeciwbólowego nimesulidem oraz tramadolem, leczenia astmy fenoterolem, formoterolem i flutikazonem oraz alergicznych objawów podatnych na desloratadynę. W przypadku trzech pacjentów z grupy stosowano również leki z grupy psycholeptyków – karbamazepinę oraz chlorprotiksen.

Tabela 14. Realizacja wybranych recept, częściej realizowanych w grupie bez wyodrębniania mechanizmu działania

Substancja czynna		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
Levothyroxinum natricum	I. B.	1	3	3	4		7	4	22
	I.op.	1	3	3	4		8	5	24
Enoxaparinum natricum	I. B.			3	3	4	6	1	17
	I.op.			11	5	10,6	13	3	42,6
Insulinum	I. B.				6			8	14
	I.op.				7			12	19
Metformini hydrochloridum	I. B.		1		6			4	11
	I.op.		1		9			13	23

Podsumowanie

Analiza danych wykazała, że leczenie polskich pacjentów z alfa mannozydozą lub innym zaburzeniem sprawozdawanym w kodzie klasyfikacji ICD-10 jako E77.1 przebiega zgodnie ze spektrum objawów charakterystycznych dla obrazu klinicznego tych jednostek chorobowych. Dane sprawozdawcze pokazują, że jest to grupa pacjentów dotknięta wielochorobowością, szczególną uwagę zwraca wykorzystanie środków zwalczających zakażenia i infekcje oraz do stosowania w stanach zapalnych. Pacjenci mogą doświadczać również problemów kardiologicznych oraz innych zaburzeń endokrynologicznych w tym niedoczynności tarczycy oraz niewydolności trzustki – cukrzyca. Pacjenci korzystają również ze świadczeń lecznictwa szpitalnego oraz rehabilitacji leczniczej. Powyższa analiza stanowi pierwszą próbę charakterystyki pacjentów ze wskazaniem szerszym niż określone we wniosku. Wnioskowanie wiąże się z ograniczeniami zidentyfikowanymi przez analityków uprzednio.

3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

Uwaga dotycząca rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika:

Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

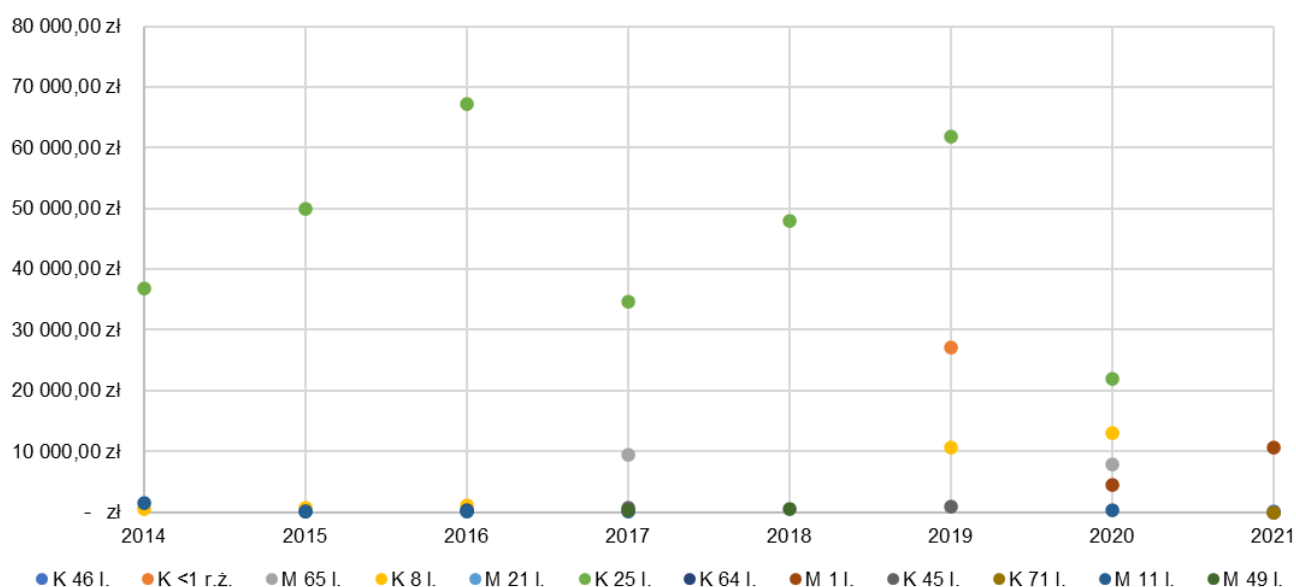
Tabela 15. Suma kwoty refundacji pacjentów z wyselekcjonowanej grupy pacjentów z tytułu substancji czynnych i innych świadczeń na przestrzeni lat 2014-2021

Pacjent	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
K 46 I.								42,68 zł	42,68 zł
K <1 r.ż.						27 085,00 zł			27 085,00 zł
M 65 I.				9 527,94 zł			7 819,70 zł		17 347,64 zł
K 8 I.	590,25 zł	687,13 zł	1 113,46 zł			10 712,95 zł	12 958,67 zł		26 062,46 zł
M 21 I.			209,96 zł						209,96 zł
K 29 I.						665,68 zł			665,68 zł
K 25 I.	36 890,78 zł	49 984,24 zł	67 212,34 zł	34 594,12 zł	47 889,87 zł	61 785,06 zł	22 000,00 zł		320 356,41 zł
K 64 I.		187,43 zł	244,74 zł						432,17 zł
M 1 I.							4 523,11 zł	218 786,46zł	223 309,57 zł

Pacjent	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
K 45 I.				713,34 zł		904,38 zł		25,00 zł	1 642,72 zł
K 71 I.								25,00 zł	25,00 zł
M 11 I.	1 490,93 zł	173,27 zł	157,94 zł	95,66 zł			342,80 zł		2 260,60 zł
M 49 I.				343,70 zł	461,90 zł				805,60 zł
Suma	38 971,96 zł	51 032,07 zł	68 938,44 zł	45 274,76 zł	48 351,77 zł	101 153,07zł	47 644,28 zł	218 879,14zł	620 245,49 zł

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Należy mieć na uwadze, że jest to suma refundacji każdego pojedynczego pacjenta w ujęciu rocznym, tabela ma na celu pokazać roczne obciążenie płatnika publicznego z tytułu finansowania leczenia pacjentów z zaburzeniami rozkładu glikoprotein, w tym pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku – alfa mannozydozą. Można uznać, że rozkład wartości nie był równomierny. Odnotowano zakres wartości od 25 zł u pacjentów sprawozdanych w pierwszej połowie 2021 roku do ponad 200 tys zł u pacjenta, u którego wykonano przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. Oszacowano wartość średnią rocznej refundacji, która wyniosła 18 795,32 zł z odchyleniem standardowym 40916,696, skonstruowano 95% przedział ufności, który zawiera się między 4 835,12 zł a 23 630,43 zł. Mediana rocznej kwoty refundacji wyniosła 904,38 zł.



Rysunek 1. Roczne koszty terapii pacjentów z wyłączeniem koszty przeszczepienia allo-HSCT

Przeprowadzono również wizualizację wartości rocznej refundacji. Dane nie uwzględniają kosztów przeszczepienia z uwagi na odstającą wartość. W przypadku jednego z pacjentów w każdym roku sprawozdawano wielokrotnie większe wartości refundacji niż u pozostałych.

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac otrzymano dwie opinie eksperckie od prof. dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz opinie prof. dr hab. Janusza Książyka – Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Warszawie w których oszacowano dane epidemiologiczne.

Zgodnie z opinią prof. Sykut-Cegielskiej brak jest danych epidemiologicznych, które mogłyby określić obecną liczbę chorych na łagodną do umiarkowanej postaci alfa-mannozydozy w Polsce. Ekspert wskazuje również, że liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce może wynieść od 1 do 9/ 1 000 000.

Prof. dr hab. Janusz Książyk na podstawie szacunków własnych oszacował, że obecna liczba chorych na łagodną do umiarkowanej postaci alfa-mannozydozy może liczyć ok. 10-12 osób. Ekspert wskazał również, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanego leku, będzie on stosowany u 100% pacjentów w Polsce. Szczegóły obydwu opinii zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Opinie eksperckie w zakresie danych epidemiologicznych

Dane eksperta	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło
prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Łagodna do umiarkowanej alfa-mannozydoza	Nieznane, brak rejestru	1-9/ 1 000 000	Nieznane, brak rejestru	Szacunki własne
prof. dr hab. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Warszawie		ok. 10 - 12 osób	Trudna do oszacowania, bardzo rzadka choroba	100%	

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Organization for Rare Disorders – <https://rarediseases.org>;
- National Institute for Health and Care Excellence – <https://www.nice.org.uk/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network – <http://www.sign.ac.uk/>;
- Guidelines International Network – <http://www.g-i-n.net/>;
- The portal for rare diseases and orphan drugs – <https://www.orpha.net/>;
- National Health and Medical Research Council – <https://nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre – <https://kce.fgov.be/>;
- Agency for Health Research and Quality – <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>;
- New Zealand Guidelines Group – <https://www.health.govt.nz/>;
- Registered Nurses' Association of Ontario – <https://rmao.ca/bpg/guidelines>;
- wyszukiwarka internetowa Google – www.google.pl.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.02.2022 r. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia alfa-mannozydozy.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych Agencji oraz przedstawicieli pacjentów na temat stosowania produktu leczniczego Lamzede w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 17. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	prof. dr hab. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Warszawie
Istotne klinicznie punkty końcowe	Jak w badaniach klinicznych	Poprawa odporności i zmniejszenie częstości i ciężkości infekcji. Spowolnienie postępu choroby (nasilenia objawów).
Technologie opcjonalne	Wyłącznie leczenie objawowe	Nie ma, stosuje się leczenie zachowawcze. Opisano kilka przypadków HSCT z dobrym efektem, warunkiem jest wczesne rozpoznanie.
Czy w przypadku pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą w Polsce jedną z rozważanych opcji leczenia w praktyce klinicznej jest alogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych?	Potencjalnie tak, ale brak danych co do praktyki klinicznej w tym zakresie w Polsce.	Możliwe jest zastosowanie HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) ale we wczesnym dzieciństwie, niestety alfa-mannozydoza jest rozpoznawalna średnio w wieku 6-8 lat, a bywa, że i poniżej. W pierwszych latach życia pacjenta objawy kliniczne są słabo nasilone. Choroba jest rzadka i wiedza o niej i jej przebiegu jest zn koma. Poprawę rozpoznawalności można osiągnąć ty ko przez skring, przynajmniej selektywny.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Dotychczas znane wyłącznie leczenie objawowe, wnioskowana technologia jest pierwszą enzymatyczną terapią substytucyjną.	Nie ma leczenia poza leczeniem zachowawczym.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	1) Poprawa diagnostyki celem wczesnego ustalenia rozpoznania, co stwarza szansę wczesnego włączenia enzymatycznej terapii substytucyjnej, przez to poprawia rokowanie u pacjentów w omawianym wskazaniu 2) Opieka i monitorowanie przebiegu choroby i leczenia w ośrodku referencyjnym dla lizosomalnych chorób spichrzeniowych.	Bardzo wczesna diagnostyka pozwoliłaby na włączenie HSCT lub leczenia enzymatycznego, w takich przypadkach efekty terapii są obiecujące.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Trudności w określeniu postaci alfa-mannozydozy – u małych dzieci z niezaawansowanym jeszcze etapem choroby może być trudno wykluczyć ciężką postać, a korelacja genotyp-fenotyp kliniczny czy fenotyp biochemiczny (aktywność enzymu) jest mała.	Lep poddaje się dożylnie w odstępach tygodniowych w szpitalu, to stanowić może dla niektórych rodzin problem.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie identyfikuję takich możliwości.	Nie widzę.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby najbardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Pacjenci z alfa-mannozydozą, u których objawy neurologiczne są mniej wyrażone.	(...) Wcześniejsza interwencja terapeutyczna jest zawsze wskazana. Lek Lamzede jest preparatem do leczenia objawów poza neurologicznych w alfa-mannozydozie.
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie</u> skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z alfa-mannozydozą, u których manifestacja kliniczna choroby jest głównie neurologiczna, ponieważ oceniana technologia nie przechodzi przez barierę krew-mózg.	Nie wiem.
Inne uwagi	Alfa-mannozydoza jest lizosomalną chorobą spichrzeniową o postępującym przebiegu klinicznym, gdzie główne objawy ze strony OUN przyczyniają się do progresji choroby. Postępowanie terapeutyczne mające na celu wyłącznie leczenie objawów pozaneurologicznych jest więc z założenia niewystarczające, bo nie zahamuje rozwoju choroby. Na obecnym etapie wiedzy, jedynie terapii genowa wydaje się opcją terapeutyczną, która powinna być skuteczna w ocenianym wskazaniu aktualnie jeszcze niedostępna.	-

HSCT – transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation), OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii przedstawicieli pacjentów

Ekspert	Teresa Matulka Prezes Zarządu Stowarzyszenia MPS
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy z punktu widzenia chorego	Lekkie upośledzenie umysłowe, upośledzenie słuchu - umiarkowane do ciężkiej czuciowo-nerwowej utraty słuchu, wodogłowie, deformacje kostne min. szkieletu, zniekształcenie mostka, dysmorfia twarzy w postaci dużej głowy, osłabienie i nieprawidłowy rozwój mięśni, nieprawidłowości stawów, całkowite upośledzenie odporności pacjentów. Stopniowe upośledzenie funkcji intelektualnych i mowy oraz często napady psychozy. W Polsce ze schorzeniem żyje zaledwie około 15 osób.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie medycyna zapewnia chorym jedynie leczenie objawowe w celu łagodzenia dolegliwości. W przypadku gdy pacjentowi uda się osiągnąć pełnoletność pozostaje on pod opieką lekarza, który z dobrego serca chce mu pomóc gdyż nie ma dla osób dorosłych specjalistów, którzy znal by chorobę i jej przebieg.
Czy zna Pani przypadki pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych?	Przeszczep szpiku kostnego (BMT): przez wiele lat stosowany był w leczeniu dzieci z chorobami ultra rzadkimi. Niektóre dzieci z mannozydozą skorzystały z transplantacji szpiku kostnego, czy przeszczepu komórek macierzystych jednakże przeszczep nie przyniósł żadnych efektów.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.	Pacjentom z mannozydozą można pomóc zapewniając im wysokospecjalistyczną opiekę medyczną, stałą fachową rehabilitację i dostęp do leczenia.
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Niewątpliwie zmniejszenie dolegliwości i złagodzenie deformacji kostnych, poprawienie sprawności fizycznej i intelektualnej, złagodzenie przebiegu choroby u przedłużeniu życia.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo z związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Problemy z punktu widzenia pacjenta wynają z: problemy z uzyskaniem refundacji terapii, ciągłością stosowanej terapii, usuwanie z terapii oraz częste wyjazdy do szpitala i procedury, związane z uczestniczeniem w programie terapeutycznym (niepewność zakwalifikowania się do kontynuacji terapii, uciążliwe badania, wyjazdy do placówek medycznych często odległych).
Inne uwagi	<p>Pacjenci z chorobami ultra rzadkimi borykają się na brak wiedzy, fachowej wysokospecjalistycznej opieki medycznej, leczenia i rehabilitacji.</p> <p>Ich postępująca i nieuleczalna choroba oraz nieustanne cierpienie kwalifikuje ich do wszechstronnej opieki i pomocy. Wraz z osobą chorą choruje całą rodzina, która na co dzień boryka się z bezradnością, bezsilnością, a także brakiem wiedzy na temat choroby.</p> <p>Nigdy nie kończy się roszczeniowa postawa pacjentów jak nie zostaną zaspokojone ich podstawowe potrzeby, które dają im prawo do godnego życia. Nawet najwyższe zasiłki nie zaspokoją ich potrzeb, gdyż zawsze znajdą się mniej lub bardziej pilne potrzeby na które środki te zostaną wykorzystane. (...)</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. MZ 2021/100), obecnie brak jest refundowanych technologii lekowych w wnioskowanym wskazaniu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Lamzede wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC) zaznaczając, iż w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji lek Lamzede będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia objawowego (BSC).

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	<p>(...) Obecnie, w populacji wskazanej do leczenia welmanazą alfa, nie istnieje inna zarejestrowana forma farmakologicznego leczenia modyfikującego przebieg choroby. Uwzględniając obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 roku oraz [redacted]. Oznacza to, że jedynym komparatorem odpowiednim do wykazania efektywności klinicznej welmanazy alfa we wnioskowanej populacji jest stosowanie placebo.</p> <p>Z uwagi na szerokie spektrum objawów towarzyszących alfa-mannozydozie, należy zakładać, że welmanaza alfa stosowana będzie jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia objawowego (BSC).</p>	wybór zasadny

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z łagodną do umiarkowanej alfa mannozydozą	-	Populacja zdefiniowana prawidłowo
Interwencja	welmanazy alfa (VA) w dawkowaniu zgodnym z ChPL + BSC	-	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparator	PLC + BSC	-	Komparatory zdefiniowane poprawnie
Punkty końcowe	ocena wydolności funkcjonalnej pacjentów, mierzona za pomocą: testu 6MWT (ang. 6-minute walk test; sześciominutowy test marszu), testu 3MSCT (ang. 3-minute stair climb test; trzyminutowy test wchodzenia po schodach) ocena poziomu oligosacharydów w moczu/ osoczu ocena poziomu osoczowych immunoglobulin IgG, ocena funkcji płuc mierzona za pomocą parametrów: FVC i FEV1 test sprawności motorycznej BOT-2 ocena zaburzeń poznawczych mierzona testem Leiter-R, ocena poziomu biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym: białka tau i kwaśnego białka włóknikowego (ang. glial fibrillary acidic protein; GFAP) ocena słuchu w badaniach audiometrycznych ocena jakości życia profil bezpieczeństwa	-	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, badania o niższej wiarygodności badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania przeprowadzone u ludzi	-	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie

6MWT (ang. 6-minute walk test) - sześciominutowy test marszu, 3MSCT (ang. 3-minute stair climb test) - trzyminutowy test wchodzenia po schodach, FVC (ang. forced vital capacity) - natężona pojemność życiowa płuc, FEV1 (ang. forced expiratory volume in 1 second) - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, BOT-2 (ang. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency) - test sprawności motorycznej

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- rejestrach badań klinicznych,
- medycznych serwisach internetowych.

Jako datę wyszukiwania podano 26 listopada 2021 r.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 22 lutego 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych nowych publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania randomizowane dotyczące oceny efektywności klinicznej welmanazy alfa (VA), stosowanej u pacjentów z alfa-mannozydozą. W badaniu III fazy rhLAMAN-05 przedstawiono porównanie VA vs PLC, natomiast w badaniu II fazy rhLAMAN-03 porównanie dwóch dawek VA (25 j./kg vs 50 j./kg).

Wnioskodawca odnalazł również 4 prospektywne badania nierandomizowane dotyczące stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji:

- jednoramienne badanie rhLAMAN-10, dotyczące długoterminowej oceny efektywności leczenia welmanazą alfa,
- jednoramienne badanie rhLAMAN-04, będące przedłużoną fazą badania RCT rhLAMAN-03,
- pięcioramienne badanie rhLAMAN-02, mające na celu ocenę efektywności różnych dawek leku (od 6,25 j./kg do 100 j./kg),
- jednoramienne badanie rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08, dotyczące powtórnego leczenia dzieci poniżej 6 r.ż.

W niniejszej AWA zostały przedstawione najważniejsze wyniki dla badania III fazy rhLAMAN-05, porównującego stosowanie VA vs. PLC, przez okres 52 tygodni, a także kluczowe wyniki dla jego fazy przedłużonej (opisane jako badanie rhLAMAN-07 oraz rhLAMAN-09), w których analizie poddano grupę pacjentów kontynuujących leczenie VA oraz grupę pacjentów, którzy po 12 miesiącach stosowania PLC rozpoczęli aktywne leczenie VA.

Dodatkowo w AWA przedstawiono najważniejsze wyniki badania rhLAMAN-10. Jest to otwarte, nierandomizowane badanie, w którym przedstawiono dane dotyczące długoterminowej (do 48 miesięcy) oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania VA we wnioskowanej populacji. W badaniu rhLAMAN-10 dokonano zbiorczej oceny chorych uczestniczących wcześniej w badaniach: rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05 i będących ich kontynuacją badań (rhLAMAN-07/ rhLAMAN-09), uwzględniając także chorych stosujących lek indywidualnie w ramach programu ang. „compassionate use”.

Wyniki dla pozostałych, odnalezionych przez wnioskodawcę badań zostały przedstawione w AK wnioskodawcy w rozdziale 5.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 21. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne			
rhLAMAN-05 <i>Źródło finansowania:</i> Zymenex	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 7 ośrodków w 6 krajach</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencje: VA podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. PLC podawane dożylnie raz na tydzień. w trakcie trwania badania pacjenci mogli przyjmować leczenie dodatkowe bez</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność alfa-mannozydazy <10% średniej prawidłowej wartości w leukocytach, • wiek ≥5 do ≤35 lat, • zdolność (psychiczna i fizyczna) do współpracy przy wykonywaniu testów wykorzystanych w ocenie skuteczności leczenia, • wynik badania echokardiograficznego bez zaburzeń, które w opinii lekarza prowadzącego mogłoby wykluczyć udział w badaniu, • pisemna zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu. 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu, • zmiana wyniku w trzuminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sześciominutowy test marszu (6MWT), • parametr FVC, wyrażony jako % wartości należytnej (FVC%), • wynik testu sprawności motorycznej BOT-2

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>żadnych ograniczeń. Przed podaniem leku w postaci infuzji stosowano profilaktycznie leki antyhistaminowe lub steroidy w niskich dawkach, ibuprofen, paracetamol.</p> <p>Okres leczenia: 52 tygodnie (±3 tygodnie)</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie (±3 tygodnie)</p> <p>Pacjenci stosujący VA po zakończeniu badania mieli możliwość kontynuowania terapii w fazie przedłużonej (badania rhLAMAN-07 oraz rhLAMAN-09); pacjenci z grupy PLC w ramach ww. badań mogli zostać przestawieni na terapię VA.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak spełnienia kryteriów definicji alfa-mannozydozy (aktywność alfa-mannozydazy <10% średniej prawidłowej wartości), • brak możliwości chodzenia (nawet ze wsparciem), • zaburzenia genetyczne lub inne choroby wpływające na rozwój psychomotoryczny (inne niż alfa-mannozydoza), • przeszczep szpiku kostnego, • klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia nerek, wątroby, płuc lub inne poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, • ciąża, • psychoza – również w okresie remisji, • planowany zabieg chirurgiczny, który w opinii lekarza mógłby spowodować wykluczenie z badania, • udział w innym badaniu eksperymentalnym (w tym z zastosowaniem welmanazy alfa) w 3-miesięcznym okresie poprzedzającym włączenie do badania, • całkowity poziom IgE>800 j./ml, • alergia na składniki badanego leku. <p>Liczba pacjentów: VA: 15 PLC: 10</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych, • stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, • parametry: FVC, FEV1 • wynik oceny słuchu w badaniach audiometrycznych, • wynik oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze CHAQ (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire) i EQ-5D-5L (ang. EuroQol five dimensions questionnaire), <p>– ocena profilu bezpieczeństwa.</p>
<p>rhLAMAN-10</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Zymenex,</p>	<p>Jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy III</p> <p>Okres leczenia: do 48 miesięcy</p> <p>Schemat leczenia: VA podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniach o akronimie rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05, • ciągle przyjmowanie cotygodniowych podań welmanazy alfa, • pisemna zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu oraz przestrzeganie protokołu badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszczep szpiku kostnego, • klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia nerek, wątroby, płuc lub inne poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, • ciąża lub karmienie piersią, • udział w innym badaniu eksperymentalnym, w tym w badaniu o akronimie rhLAMAN-07 lub rhLAMAN-09, • przerwanie leczenia VA przez dwa kolejne tygodnie w okresie poprzedzającego miesiąca. <p>Grupa badana: 33 pacjentów</p>	<p>Zmiana względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenia oligosacharydów w osoczu, • wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT), • wyniku sześciominutowego testu marszu (6MWT), • parametrów oceny funkcji płuc: FVC (natężona pojemność życiowa płuc), FEV1 (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) i PEF (szczytowy przepływ wydechu), • wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2, • wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych, • stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, • wyniku oceny słuchu prowadzonej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			w badaniach audiometrycznych, <ul style="list-style-type: none"> wyniku oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze CHAQ i EQ-5D-5L, farmakokinetyka, ocena profilu bezpieczeństwa.

PLC – placebo, VA – welmanaza alfa, 6MWT (ang. 6-minute walk test) - sześciominutowy test marszu, 3MSCT (ang. 3-minute stair climb test) - trzyminutowy test wchodzenia po schodach, CHAQ (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire) - Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka, EQ-5D-5L (ang. EuroQol five dimensions questionnaire), FVC (ang. forced vital capacity) - natężona pojemność życiowa płuc, FEV1 (ang. forced expiratory volume in 1 second) - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, BOT-2 (ang. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency) - test sprawności motorycznej.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych badań włączonych do analizy. Dla badań RCT oceny dokonano zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane, natomiast dla badań jednoramiennych za pomocą skali NICE.

Wyniki oceny jakości badania rhLAMAN-05 wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
rhLAMAN-05		niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na wiek, zastosowana metoda randomizacji (ze stratyfikacją) stanowi ograniczenie badania.	ukryty przydział kodu leczenia.	podwójne zaślepienie	sponsor i ośrodki kliniczne biorące udział w badaniu zaślepienie w odniesieniu do wyników oceny skuteczności	wszyscy pacjenci ukończyli badanie. Ocena punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzona w populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów, leczonych zgodnie z protokołem	nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników. Przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej	nie zidentyfikowano

Poniżej przedstawiono wyniki oceny jakości badania rhLAMAN-10 zgodnie z kryteriami NICE wg wnioskodawcy.

Tabela 23. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Badanie rhLAMAN-10 [odpowieź/punkty]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)

Oceniane kryterium	Badanie rhLAMAN-10 [odpowiedź/punkty]
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	Brak danych (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt), przeprowadzono analizę ze względu na wiek chorych
Ocena	6 punktów

Ocena jakości powyższych badań została przeprowadzona przez wnioskodawcę w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Wnioskodawca zgłasza ograniczenia obejmujące: niewielkie liczebności pacjentów włączonych do wszystkich zidentyfikowanych badań, brak opublikowania wyników badań rh-LAMAN-04 oraz rh-LAMAN-02 w postaci publikacji pełnotekstowych, cały cykl badań rh-LAMAN miał tego samego sponsora, a w części badań będących cyklem prób klinicznych uczestniczyli ci sami pacjenci, niektóre z ocenianych punktów końcowych (np. stężenie oligosacharydów) były zastępczymi punktami końcowymi (surogatami), jednak ich związek z pierwszorzędowymi punktami końcowymi jest udowodniony.

Ponadto wnioskodawca wskazał, że w badaniach rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05, rhLAMAN-07/ rhLAMAN-09 nie zdefiniowano jednoznacznie stopnia nasilenia alfa-mannozydozy u chorych, jednak uwzględniając fakt, że do wszystkich zidentyfikowanych badań włączano pacjentów w wieku co najmniej 5 lat, którzy byli w wystarczająco dobrym stanie fizycznym i intelektualnym aby uczestniczyć w testach np. badających wydolność, można przyjąć, że w tej populacji znajdowali się jedynie chorzy z łagodną do umiarkowanej alfa mannozydozą (ciężka postać choroby charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym i prowadzi do zgonu w okresie dziecięcym); za powyższą argumentacją przemawia również fakt, że w badaniu o akronimie rhLAMAN-10, w którym dokonano zbiorczej oceny chorych (N=33) uczestniczących wcześniej w badaniach o akronimach: rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05 i będących ich kontynuacją badań o akronimie rhLAMAN-07/ rhLAMAN-09, jak również chorych stosujących lek indywidualnie w ramach programu ang. „compassionate use”, zaznaczono, że u żadnego pacjenta nie rozpoznano ciężkiej postaci (typu 3) alfa-mannozydozy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

Uwagę zwraca fakt, że założeniem autorów badania było wykazanie istotnej różnicy w stężeniu oligosacharydów oraz "trendu" dla poprawy wyników w pozostałych punktach.

Analitycy Agencji zwracają uwagę na przyjęte pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach, w których poza zmianą stężenia oligosacharydów przyjęto zmianę testu wchodzenia po schodach. Zgodnie z najlepszą wiedzą kliniczną wydaje się, że walidacja wyników testu powinna obejmować dokładny opis sposobu i warunków przebiegu badania. Zarówno różnica jak i wyniki bezwzględne i względne dla porównań mogą być nieporównywalne, bez precyzyjnego określenia przebiegu. Nie zidentyfikowano również, jaka jest minimalna różnica istotna klinicznie dla tego punktu końcowego oraz jak przekłada się na funkcjonowanie i jakość życia. Raportowana w raporcie EMA różnica 7 pkt. uznana za MCID (ang. Minimal Clinically Important Difference) nie znajduje uzasadnienia w żadnych publikacjach naukowych. Doniesienia dotyczące wykorzystania 3MSCT obejmują poza badaniami nad alfa-mannozydozą inną chorobę ultraradką – zespół Morquio A (mukopolisacharydoza IV), pojedyncze doniesienia w innych jednostkach chorobach.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

Wnioskodawca zgłosił, że obecnie brak jest badań wtórnych dotyczących stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji. Brak badań (poza abstraktem z opisem 4 przypadków) dotyczących ocenianej interwencji przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania. Zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym welmanazę alfa porównywano z placebo, ponadto w każdym ze zidentyfikowanych źródeł danych włączano niewielkie liczebności pacjentów, co prawdopodobnie wynika to z faktu, że alfa-mannozydoza jest chorobą ultraradką i trudno jest zrekrutować większą liczbę chorych do badań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

Zidentyfikowano nieścisłość między propozycją programu lekowego a dostępnymi dowodami naukowymi dotyczącą wieku potencjalnych pacjentów. Przeprowadzone badania kliniczne obejmowały pacjentów między 6. a 35. rokiem życia, złożona propozycja nie zawiera żadnych ograniczeń wiekowych dla pacjentów. Należy również wskazać, że zespół ekspertów doradzających EMA podczas procesu rejestracji zwrócił uwagę, że efekt kliniczny jest bardziej zaznaczony w populacji pediatrycznej, wręcz oczekiwane jest przeprowadzenie badań w populacji poniżej 6 r.ż.

Kolejną zidentyfikowaną nieścisłością jest brak kryterium wyłączenia związanego z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku. Wszystkie z badań cyklu rhLAMAN zawierały bezwzględne kryterium dyskwalifikujące dla rekrutowanych, którym było przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. W związku z brakiem takiego kryterium w propozycji programu należy wskazać, że wnioskodawca nie dysponuje dowodami skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii po procedurze przeszczepienia typu allo-HSCT zakończonej sukcesem terapeutycznym.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Badanie rhLAMAN-05

Metodologia

Badanie rhLAMAN-05 to wieloośrodkowa, podwójnie zamaskowana, randomizowana próba kliniczna, w której oceniano efektywność kliniczną welmanazy alfa (VA) w porównaniu z placebo (PLC), w populacji pacjentów z alfa mannozydozą. Do badania włączono 25 pacjentów, w wieku od ≥ 5 do ≤ 35 lat, którzy zostali zrandomizowani do grup w stosunku 3:2. W grupie badanej (N=15) pacjenci otrzymywali VA dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. W grupie kontrolnej (N=10) pacjenci otrzymywali PLC. Okres leczenia wyniósł 12 miesięcy.

W publikacji przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych raportowane w 26. i 52. tygodniu leczenia, dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki raportowane dla całego okresu leczenia (52 tygodnie).

Pacjenci stosujący VA po zakończeniu badania mieli możliwość kontynuowania terapii w fazie przedłużonej, pacjenci z grupy PLC w fazie przedłużonej mogli zostać przestawieni na terapię VA. Wyniki analizy skuteczności dla pacjentów kontynuujących terapię w fazie przedłużonej (N=23) przedstawiono z uwzględnieniem danych z ostatniego dostępnego okresu obserwacji (ang. *last observation*; LO)

Charakterystyka populacji

W badaniu udział wzięło 25 pacjentów z alfa mannozydozą, w tym 48% (n=12) stanowili pacjenci pediatryczni, 56% (n=14) pacjenci płci męskiej. Średnia wieku wyniosła 19,0 lat.

W grupie VA (N=15) średnia wieku wyniosła 18,5 lat, mężczyźni stanowili 60% (n=9), ponad 46% (n=7) to pacjenci pediatryczni. W grupie PLC (N=10) średnia wieku wyniosła 19,7 lat, mężczyźni stanowili 50% (n=5), także 50% (n=5) byli to pacjenci pediatryczni.

W badaniu o akronimie rhLAMAN-05 wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego nie byli wcześniej leczeni welmanazą alfa. Wszyscy włączeni pacjenci ukończyli badanie.

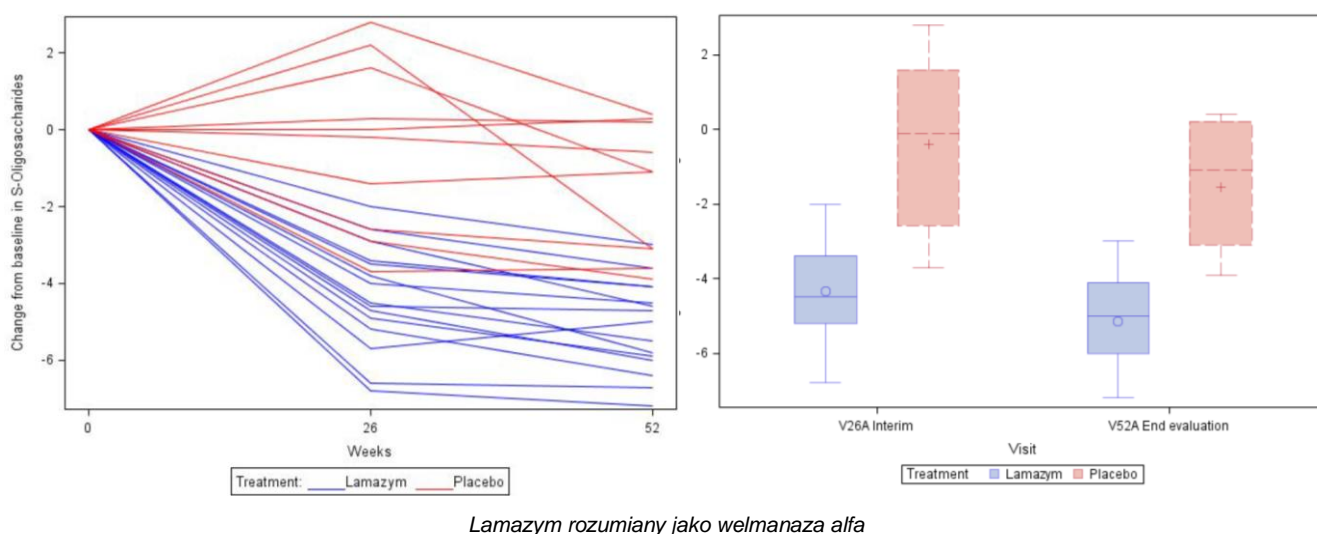
Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki analizy skuteczności klinicznej dla 52 tygodniowego okresu leczenia/obserwacji. Wyniki przedstawiono dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmujących wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Różnice między grupami, w średnich wartościach uzyskanych po okresie leczenia, autorzy badania skorygowali względem wartości początkowej i wieku, dokonując obliczeń z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA.

Pierwszorzędowe punkty końcowe

- zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu, po 52 tygodniach leczenia, względem wartości początkowych. U osób z alfa-mannozydozą, z powodu niedoboru aktywności alfa-mannozydazy, dochodzi do gromadzenia się oligosacharydów w komórkach ciała. Spadek stężenia oligosacharydów pozwala wnioskować o efektywności terapii.



Rysunek 2. Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu - wartość wyjściowa, po 26 oraz po 52 tyg. obserwacji

Z uwagi na wizualizację indywidualnych danych pacjentów należy zauważyć, że efekt „pozytywny” w obniżeniu stężenia obserwowany był również w grupie PLC. Efekt osiągnięty przez pacjentów otrzymujących grupę interwencji zwiększa się w kolejnym okresie obserwacji w porównaniu do analizy śródkresowej. Analiza wykazała, że leczenie VA przez 52 tygodnie prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do PLC, spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, wyrażonego zarówno w postaci bezwzględnej jak i względnej, w stosunku do wartości początkowej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

punkt końcowy	VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
względna zmiana [%]	-77,6 [-81,6; -72,8]	-24,1 [-40,3; -3,6]	-70,47 [-78,35; -59,72]	<0,001
bezwzględna zmiana po [$\mu\text{mol/l}$]	-5,11 [-5,66; -4,56]	-1,61 [-2,28; -0,94]	-3,50 [-4,37; -2,62]	<0,001

Leczenie VA przez 52 tygodnie prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$), spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, w porównaniu do PLC, w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku < 18 jak również ≥ 18 lat.

Tabela 25. Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC w podziale na populację <18 lat i ≥18 lat

punkt końcowy	grupa wiekowa	VA średnia ± SD	PLC średnia ± SD	WMD [95% CI]*	wartość p*
bezwzględna zmiana względem wartości początkowej [μmol/l]	<18 lat	-5,2±1,5 n=7	-0,8±1,7 n=5	-4,4 [-6,22; -2,58]	p<0,05
	≥18 lat	-5,1±1,0 n=8	-2,4±1,4 n=5	-2,7 [-4,00; -1,40]	p<0,05

* wartości oszacowane przez autorów AK

Po 52 tygodniowym okresie leczenia u 13 pacjentów (86,7%) w grupie VA odnotowano redukcje stężenia oligosacharydów w osoczu o co najmniej 70% i u żadnego pacjenta z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. U jednego pacjenta z grupy interwencyjnej odnotowano redukcję stężenia w zakresie 85-90% względem wartości początkowej, u kolejnych dwóch pacjentów wielkość redukcji przekroczyła 90%.

Tabela 26. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie redukcji stężenia oligosacharydów w osoczu, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

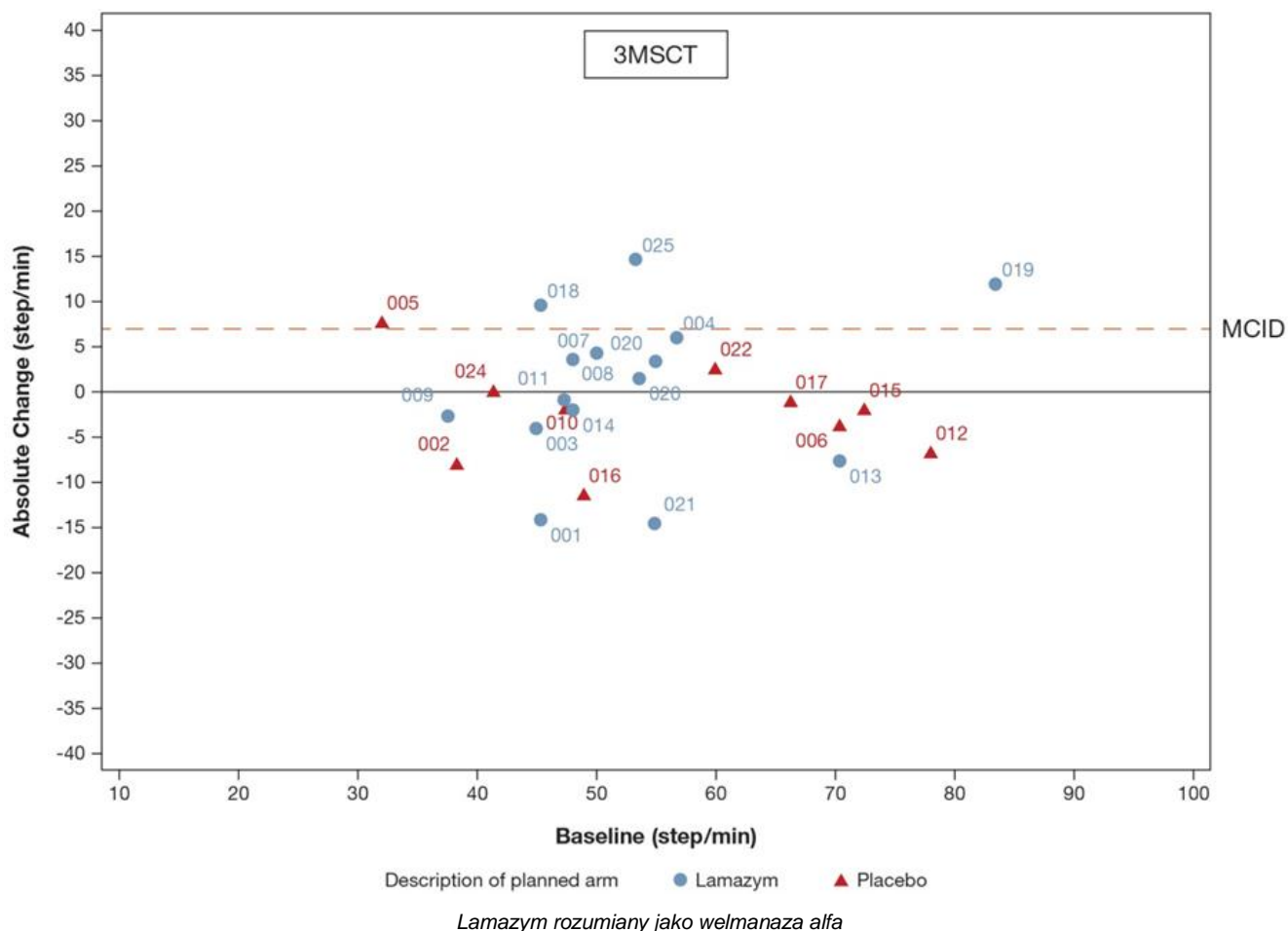
punkt końcowy	VA (n=15) n (%)	PLC (n=10) n (%)	peto OR [95% CI]*	wartość p	
redukcja stężenia oligosacharydów w osoczu	≥70%	13 (86,7)	0 (0)	28,03 [5,84; 134,63]	<0,05** / <0,001*
	≥85%	1 (6,7)	0 (0)	5,29 [0,10; 289,29]	>0,05* / 1,0**
	≥90%	2 (13,3)	0 (0)	5,69 [0,32; 102, 41]	>0,05* / 1,0**

* wartości oszacowane przez autorów AK

** wartość oszacowana przez autorów publikacji

- trzyminutowy test wchodzenia po schodach (3MSCT - ang. 3-minute stair climb test)

Celem testu 3MSCT jest sprawdzenie liczby schodów, które może pokonać pacjent w czasie 3 minut. Zwiększenie liczby schodów pokonanych przez pacjenta oznacza polepszenie jego wydolności.



MCID przyjęta na poziomie 7 pkt, nie odnaleziono żadnego uzasadnienia w dowodach naukowych dla przyjęcia wskazanego poziomu jako istotnej klinicznie różnicy mającej przełożenie na funkcjonowanie pacjentów

Rysunek 3. Zmiana w wyniku testu 3 minutowego wejścia po schodach, zmiana wyrażona w stopniach na minutę

Wizualizacja danych indywidualnych pacjentów pokazuje, że 4 z 33 pacjentów osiągnęli próg istotności klinicznej dla różnicy w teście, przy czym jeden z 4 pacjentów był z grupy placebo. Uwagę zwraca fakt, że wyniki dla podgrup interwencyjnych były niejednorodne pod względem efektu klinicznego, dane nie wskazują na silny kierunek efektu, że stosowanie interwencji przyczynia się do poprawy wyniku 3MSCT. Wydaje się również, że zmiana nie była uzależniona od wartości początkowej (interpretacja: niezależnie od stanu wydolności pacjenta na początku badania, różnica odnotowana na końcu okresu obserwacji była niejednoznaczna). Przez 52 tygodnie leczenia VA nie uzyskano istotnie statystycznych zmian w stosunku do wartości początkowej w teście 3MSCT ($p > 0,05$) w porównaniu do grupy placebo, zarówno dla wartości bezwzględnej jak i względnych. Jednak u pacjentów z grupy kontrolnej nastąpiło pogorszenie wyniku uzyskanego w teście 3MSCT po 12 miesiącach, natomiast u chorych z grupy VA wynik ten uległ niewielkiej poprawie względem wartości początkowej. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Zmiany w wynikach testu 3MSCT, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

punkt końcowy	VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
względna zmiana w wynikach testu 3MSCT [%]	-1,1 [-9,0; 7,6]	4,0 [-13,4; 6,5]	3,01 [-9,86; 17,72]	0,648
bezwzględna zmiana w wynikach testu 3MSCT [stopnie/min.]	0,46 [-3,58; 4,50]	-2,16 [7,12; 2,80]	2,62 [-3,81; 9,05]	0,406

Po 52 tygodniach leczenia nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy grupami VA i PLC, w zakresie bezwzględnej zmiany wyniku uzyskanego w teście 3MSCT w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku <18 jak również ≥ 18 lat.

Analiza wskazuje, że stosowanie VA w grupie pacjentów pediatrycznych prowadzi do poprawy wyników testu 3MSCT. W grupie osób dorosłych lek prowadzi do spowolnienia pogorszenia wydolności funkcjonalnej pacjentów.

Tabela 28. Zmiany w wynikach testu 3MSCT, po 52 tyg. stosowania VA vs. PLC w podziale na populację <18 lat i ≥ 18 lat

punkt końcowy	grupa wiekowa	VA średnia \pm SD	PLC średnia \pm SD	WMD [95% CI]*	wartość p*
bezwzględna zmiana w wynikach testu 3MSCT [stopnie/min]	<18 lat	3,5 \pm 10,0 n=7	-2,3 \pm 5,4 n=5	5,8 [-3,92; 15,52]	$>0,05$
	≥ 18 lat	-1,9 \pm 6,7 n=8	-2,5 \pm 6,2 n=5	0,6 [-6,69; 7,89]	$>0,05$

W odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących poprawę o co najmniej: 0%; 10% lub 15% w teście 3MSCT nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy badanymi grupami, po 52 tygodniach, względem wartości początkowej.

Tabela 29. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

punkt końcowy		VA, N=15 n (%)	PLC, N=10 n (%)	RR [95% CI]*	wartość p*
poprawa wyniku uzyskanego w teście 3MSCT [%]	$\geq 0\%$	8 (53,3)	3 (30,0)	1,78 [0,70; 5,34]	$>0,05$ / 0,414 [^]
	$\geq 10\%$	4 (26,7)	1 (10,0)	2,67 [0,49; 16,75]	$>0,05$ / 0,615 [^]
	$\geq 15\%$	2 (13,3)	1 (10,0)	1,33 [0,20; 9,61]	$>0,05$ / 1,0 [^]

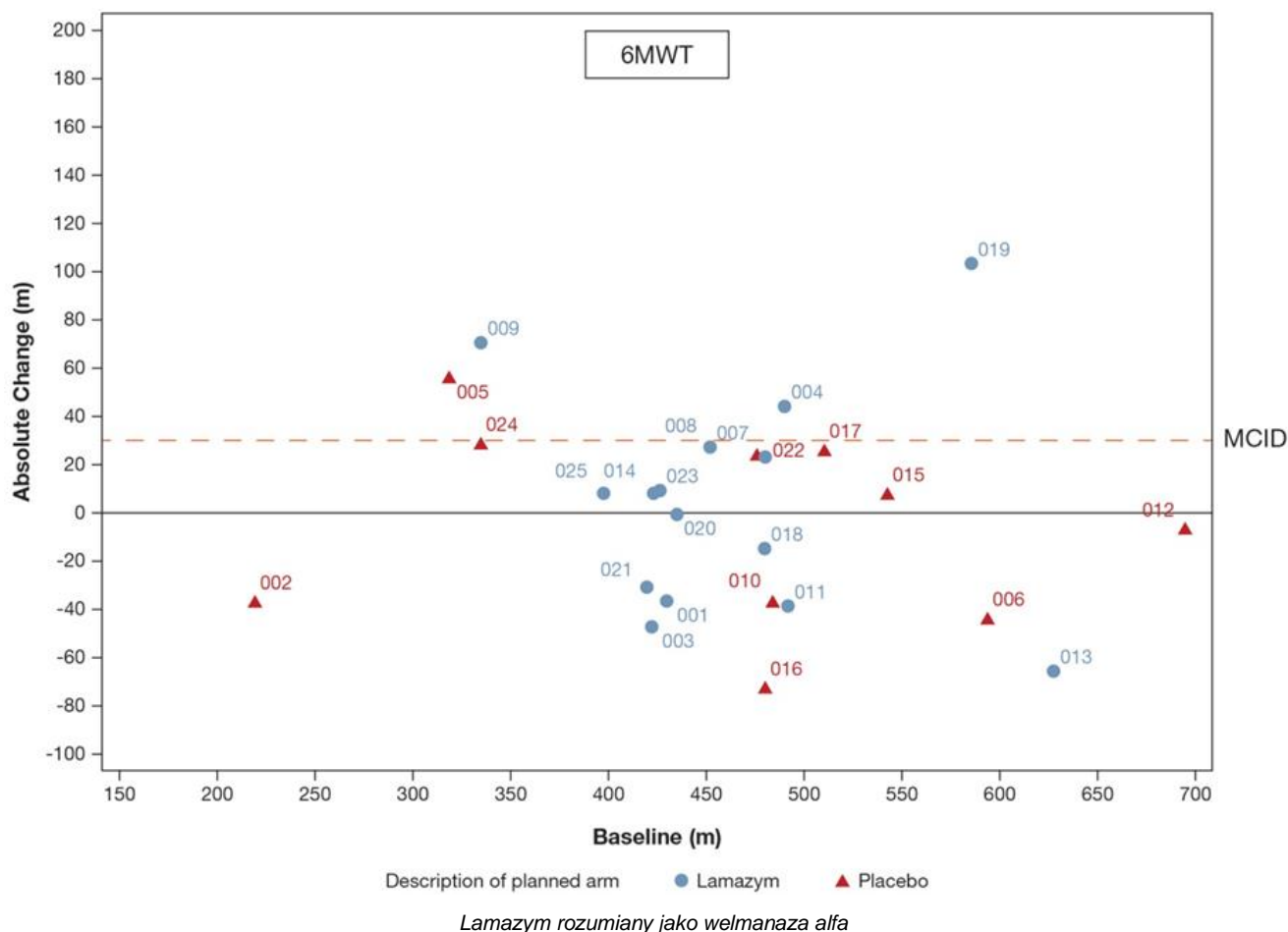
* oszacowania autorów AK

[^] dane z publikacji

Drugorzędowe punkty końcowe

- test 6MWT - sześciominutowy test marszu (6MWT - ang. 6-minute walk test)

Test polega na ocenie dystansu marszu w swobodnym dla pacjenta tempie. Wydłużenie przebytego przez pacjenta dystansu wskazuje na poprawę wydolności wysiłkowej.



MCID przyjęta na poziomie 30 m, w związku z przeprowadzonym przeglądem systematycznym dla tego parametru poziom wydaje się poprawnie uzasadniony, mający odniesienie w literaturze i dowodach naukowych

Rysunek 4. Zmiana wyniku 6-minutowego testu chodu u pacjentów wyrażona w metrach

W związku z brakiem odniesienia autorów badania, głównej publikacji jak i autorów analizy klinicznej wnioskodawcy do różnic istotnych klinicznie dla testu 6MWT, analitycy Agencji przeprowadzili przegląd medycznych baz informacji. Odnaleziono publikację Bohannon 2016, będącą systematycznym przeglądem literatury. Badane w ramach przeglądu populacje obejmowały pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, rakiem płuc, chorobą wieńcową, rozlaną mięszkową chorobą płuc i rozstrzeniemiem oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy oraz osoby dorosłe z obawą przed upadkiem. Średnie wyjściowe wartości 6MWT wahały się od 295 m do 551 m, przez co były dość dobrze dopasowane do populacji badania rhLAMAN-05 – 462,04 m. Na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy wykazali, że zmiana o 14,0 do 30,5 m może być klinicznie istotna w wielu grupach pacjentów. Mając na uwadze powyższe uznano, że różnica efektów osiągnięta przez leczenie welmanazą alfa w porównaniu do grupy kontrolnej placebo nie jest istotna klinicznie.

Przez 52 tygodnie leczenia VA nie uzyskano istotnie statystycznych zmian w stosunku do wartości początkowej w teście 6MWT ($p > 0,05$) w porównaniu do grupy PLC, zarówno dla wartości bezwzględnej jak i względnych. Jednak u pacjentów z grupy kontrolnej nastąpiło pogorszenie wyniku uzyskanego w teście 6MWT po 12 miesiącach, natomiast u chorych z grupy VA wynik ten uległ niewielkiej poprawie względem wartości początkowej. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Zmiany w wynikach testu 6MWT, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

punkt końcowy	VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
bezwzględna zmiana w wynikach testu 6MWT [m]	3,7 [-20,3; 27,8]	-3,6 [-33,1; 25,9]	7,35 [-30,76; 45,46]	0.692
względna zmiana w wynikach testu 6MWT [%]	0,6 [-4,74; 6,32]	-1,2 [7,63; 5,68]	1,9 [-6,6; 11,1]	0,66

Po 52 tygodniach leczenia nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami VA i PLC, w zakresie bezwzględnej oraz względnej zmiany wyniku uzyskanego w teście 6MWT w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku < 18 jak również ≥ 18 lat.

Analiza wskazuje, że stosowanie VA w grupie pacjentów pediatrycznych prowadzi do poprawy wyników testu 6MWT. W grupie osób dorosłych lek prowadzi do spowolnienia pogorszenia wydolności funkcjonalnej pacjentów.

Tabela 31. Zmiany w wynikach testu 6MWT, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC w podziale na populacje < 18 lat i ≥ 18 lat

punkt końcowy	grupa wiekowa	VA średnia \pm SD	PLC średnia \pm SD	WMD [95% CI]*	Wartość p*
bezwzględna zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT, względem wartości początkowej [m]	< 18 lat	12,3 \pm 43,2 n=7	3,6 \pm 43,0 N=5	8,7 [-40,79; 58,19]	$> 0,05$
	≥ 18 lat	-2,5 \pm 50,4 n=8	-12,8 \pm 41,6 N=5	10,3 [-42,65; 63,25]	$> 0,05$
względna zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT, względem wartości początkowej [%]	< 18 lat	2,0 \pm 7,8 N=7	1,2 \pm 9,4 N=5	0,8 [-8,93; 10,53]	$> 0,05$
	≥ 18 lat	0,4 \pm 11,7 n=8	-2,8 \pm 12,8 N=5	3,2 [-10,33; 16,73]	$> 0,05$

* wartości oszacowane przez autorów AK

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących poprawę o co najmniej: 0%; 10% lub 15%, w wynikach testu 6MWT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

punkt końcowy		VA, N=15 n (%)	PLC, N=10 n (%)	RR [95% CI]*	wartość p*
Poprawa wyniku uzyskanego w teście 6MWT, względem wartości początkowej [%]	$\geq 0\%$	9 (60,0)	5 (50,0)	1,20 [0,60; 2,74]	$> 0,05$ / 0,697 [^]
	$\geq 10\%$	2 (13,3)	1 (10,0)	1,33 [0,20; 9,61]	$> 0,05$ / 1,0 [^]
	$\geq 15\%$	2 (13,3)	1 (10,0)	1,33 [0,20; 9,61]	$> 0,05$ / 1,0 [^]

* wartości oszacowane przez autorów AK

- parametr FVC% - ocena funkcji płuc

Przez 52 tygodnie leczenia VA nie uzyskano istotnie statystycznych zmian w stosunku do wartości początkowej zmian wartości FVC% ($p > 0,05$) w porównaniu do grupy PLC, zarówno dla wartości bezwzględnej jak i względnych. Leczenie VA wpłynęło na poprawę funkcji płuc mierzoną wartością natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej.

Tabela 33. Ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC%, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

Punkt końcowy	VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
bezwzględna zmiana wartości FVC% [% wartości należnej]	8,2 [1,8; 14,6]	2,3 [-6,2; 10,8]	8,40 [-6,06; 25,08]	0,269
względna zmiana wartości FVC% [%]	10,1 [1,32; 19,7]	1,6 [-9,5; 14,0]	5,91 [-4,78; 16,60]	0,278

Po 52 tygodniach leczenia nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami VA i PLC, w zakresie bezwzględnej oraz względnej zmiany wartości FVC% w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku < 18 jak również ≥ 18 lat. Stosowanie VA w grupie pacjentów pediatrycznych prowadzi do większej poprawy wartości FVC% niż w grupie osób dorosłych.

Tabela 34. Ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC%, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC w podziale na populację < 18 lat i ≥ 18 lat

Punkt końcowy	Grupa wiekowa	VA średnia \pm SD	PLC średnia \pm SD	WMD [95% CI]*	Wartość p*
bezwzględna zmiana wartości FVC% [% wartości należnej]	< 18 lat	14,2 \pm 8,7 N=6	8,0 \pm 4,2 N=4	6,2 [-3,09; 15,49]	$> 0,05$
	≥ 18 lat	2,2 \pm 7,2 N=6	-2,8 \pm 15,5 N=5	5 [-8,82; 18,82]	$> 0,05$
bezwzględna zmiana wartości FVC% [% wartości należnej]	< 18 lat	20,5 \pm 11,2 N=6	9,5 \pm 5,6 N=4	11,00 [-1,01; 23,01]	$> 0,05$
	≥ 18 lat	2,3 \pm 7,5 N=6	-4,1 \pm 18,7 N=5	6,4 [-9,82; 22,62]	$> 0,05$

- zmiana stężenia IgG

Oznaczenie poziomu IgG w surowicy pacjentów z alfa-mannozydozą ma na celu ocenę niedoborów odporności i jest uznany za zastępczym punktem końcowym w chorobach przebiegających z niedoborem przeciwciał. Zgodnie z wynikami analizy leczenie VA przez 52 tygodnie prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo, wzrostu stężenia IgG w osoczu, wyrażonego w postaci bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości początkowej.

Tabela 35. Zmiana stężenia IgG w osoczu po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

Punkt końcowy	VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
bezwzględna zmiana stężenia IgG [g/l]	3,59 [2,75; 4,43]	0,12 [-0,91; 1,16]	3,47 [2,12; 4,81]	$< 0,0001$

- wybrane pozostałe punkty końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych pozostały punktów końcowych z badania rhLAMAN-05, min. pozostałe parametry oceny funkcji płuc, wyniki testu BOT-2¹, wyniki testu Leiter-R², ocena stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym, ocena słuchu.

W żadnym z poniższych punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między grupą VA i PLC, w średnich zmianach poszczególnych parametrów po 52 tygodniach leczenia, względem wartości początkowych.

Tabela 36. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych, po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

Punkt końcowy		VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
ocena funkcji płuc					
bezwzględna zmiana parametru	FVC [l] #	0,40±0,41	0,11±0,5	0,27 [-0,14; 0,68]	0,202
	FEV1 [l] #	0,32±0,34	0,2±0,12	0,06 [-0,18; 0,31]	0,608
	FEV1% [%] #	6,50±8,66	4,44±4,69	1,77 [-5,20; 8,74]	0,618
	PEF [l/s] #	1,00±0,9	0,68±0,87	0,09 [-0,73; 0,90]	0,837
ocena funkcji motorycznych					
bezwzględna zmiana wyniku w teście BOT-2 ogółem [punkty]		6,4±13,38	-0,33±9,59	4,54 [-4,86; 13,94]	0,344
względna zmiana wyniku w teście BOT-2 po 52 tygodniach [%]		12,2±20,6	3,5±14,2	8,7 [-5,99; 23,99]**	>0,05**
ocena funkcji poznawczych					
bezwzględna zmiana wyniku w teście Leiter-R	całkowita równoważność wieku w zakresie uwagi i pamięci [lata]	0,02±1,41	0,11±1,02	-0,18 [-1,09; 0,73]	0,681
	całkowita równoważność wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania	0,17±0,71	0,16±0,65	-0,04 [-0,57; 0,48]	0,864
ocena stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym					
bezwzględna zmiana stężenia w płynie mózgowo- rdzeniowym	oligosacharydów [μmol/l]	-0,4±1,2	-0,5±0,9	0,06 [-0,82; 0,93]	0,897
	białka tau [ng/l]	-61±117,5	-60,1±70,2	32,48 [-39,01; 103,96]	0,356
	białka neurofilamentu (NFLp) [ng/l]	-15,3±87,2	-112±598	-35,09 [-188,3; 118,09]	0,639
	kwaśnego białka włóknikowego (GFAP) [ng/l]	107,3±187,6	141±231,9	-46,85 [-218,1; 124,38]	0,575
ocena słuchu					
bezwzględna zmiana wartości w zakresie	przewodnictwa powietrznego lewego ucha	0,95±8,03	0,76±7,83	1,44 [-4,62; 7,50]	0,626

¹ Test *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency* (BOT-2) pozwala na ocenę poziomu koordynacji motorycznej. W czterech domenach ocenia się małą motorykę oraz dużą motorykę. Wyniki uzyskane w poszczególnych podtestach są sumowane i podawane jako wynik dla poszczególnych domen. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji motorycznych (źródło: AK wnioskodawcy).

² Test Leiter-R. to niewerbalny test inteligencji. Skala ta jest przydatna do badania dzieci, z którymi kontakt werbalny jest utrudniony lub niemożliwy. Test dzieli się na dwie główne części: ocena uwagi i pamięci (ang. attention and memory) służąca oszacowaniu całkowitego ilorazu inteligencji oraz ocena wizualizacji i rozumowania (ang. visualization and reasoning) służąca oszacowaniu całkowitej inteligencji. Skala Leitiera składa się z 52 zadań uporządkowanych według stopnia trudności. Badany ma odtworzyć, przy pomocy klocków, układ określony przez informacje zawarte we wzorze narysowanym na pasku kartonu. Wyższy wyn k testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji poznawczych (źródło: AK wnioskodawcy).

Punkt końcowy		VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
	przewodnictwa powietrznego prawego ucha	1,94±11,34	-1,89±8,99	4,58 [-4,64; 13,81]	0,313
	przewodnictwo kostne lepszego ucha	2,36±5,21 N=14	0,13±5,89 N=10	2,87 [-1,68; 7,42]	0,217

liczebność grup VA= 12, PLC = 9

* oszacowania autorów AK

- jakość życia

W ocenie jakości życia wykorzystano kwestionariusze CHAQ³ i EQ-5D-5L. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie VA a stosowaniem PLC, w zakresie zmiany oceny jakości życia przeprowadzonej w oparciu o kwestionariusz CHAQ i EQ-5D-5L, w stosunku do wartości początkowej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku EQ-5D-5L i CHAQ po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC

Punkt końcowy		VA (n=15) średnia [95% CI]	PLC (n=10) średnia [95% CI]	MD [95% CI]	wartość p
Ocena według kwestionariusza CHAQ	wskaźnik niesprawności	-0,01 ± 0,32 n=15	0,18 ± 0,36 n=10	-0,19 [-0,46; 0,08]	>0,05
	ocena bólu w skali VAS	0,19 ± 0,69 n=14	0,15 ± 0,71 n=9	0,04 [-0,54; 0,62]	>0,05
	ocena ogólna w skali VAS	0,51 ± 0,93 n=14	0,44 ± 0,62 n=10	0,07 [-0,59; 0,73]	>0,05
Ocena według kwestionariusza EQ-5D-5L	ocena w skali VAS	2,0 ± 17,95 n=14	3,7 ± 15,71 n=10	-1,7 [-15,55; 12,15]	>0,05
	wskaźnik EQ-5D-5L	0,04 ± 0,09 n=14	0,03 ± 0,16 n=8	0,01 [-0,09; 0,11]	>0,05

- faza przedłużona badania rhLAMAN -05

Po 52 tygodniowym okresie leczenia, pacjentów włączono do fazy przedłużonej w ramach badań rhLAMAN-07 oraz rhLAMAN-09. W grupie kontynuującej leczenie VA (n = 13) w ostatnim dostępnym okresie obserwacji (ang. last observation; LO) względną zmianę stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowych, wyniosła -62.9% (95% CI: -85.8 to -40.0). Natomiast w grupie pacjentów, u których w fazie przedłużonej zmieniono podawanie PLC na aktywne leczenie VA (n=9), w ostatnim dostępnym okresie obserwacji zmiana wyniosła - 55.7% (95% CI: -76.4 to -34.9). W obu grupach uzyskane różnice były istotnie statystyczne względem wartości początkowych.

Istotnie statystycznie różnice względem wartości początkowych w ostatnim dostępnym okresie obserwacji odnotowano także dla bezwzględnej zmiany wartości FVC% w grupie kontynuującej leczenie VA, a także dla względnej zmiany stężenia IgG [%] w obu analizowanych grupach.

³ Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka CHAQ (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire) zawiera dwa wskaźniki: dyskomfortu i niepełnosprawności. Wskaźnik niepełnosprawności składa się z 30 pytań zgrupowanych w 8 domen, w których przynajmniej jedno pytanie odnosi się wyłącznie do dzieci. Niepełnosprawność oceniana jest w dziedzinach: ubieranie, chodzenie, jedzenie, higiena, aktywność, chwytanie, zasięg i łapanie. Na każde pytanie są cztery warianty odpowiedzi punktowane od 0 do 3, gdzie 0 oznacza wykonanie czynności bez problemu, 3 – niezdolność do wykonania czynności. Wskaźnik jest wyliczany jako średnia z 8 najwyższych ocen z każdej kategorii (źródło: AK wnioskodawcy)

Tabela 38. Wyniki analizy skuteczności dla fazy przedłużonej w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (LO), względem wartości początkowej

Punkt końcowy	VA średnia [95% CI]	VA po uprzednim stosowaniu PLC średnia [95% CI]
względna zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu [%]	-62,9 [-85,9; -40,0] n=13	-55,7 [-76,4; -34,9] n=9
względna zmiana wyniku w teście 3MSCT [%]	3,9 [-5,5; 13,2] n=13	9,0 [-10,3; 28,3] n=9
względna zmiana wyniku w teście 6MWT [%]	0,7 [-5,9; 7,3] n=13	2,2 [-7,8; 12,3] n=9
bezwzględna zmiana wartości FVC% [% wartości należnej]	12,4 [2,3; 22,5] n=10	4,0 [-13,7; 21,7] n=8
względna zmiana stężenia IgG [%]	47,2 [30,2; 64,3] n=14	37,3 [24,9; 49,7] n=9

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie we wnioskowanej populacji VA, w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji 52 tygodni. Parametr NNH wyniósł 3, co oznacza, że stosowanie VA zamiast PLC spowoduje, że u 1 pacjenta na 3 chorych wystąpi ciężkie zdarzenie niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń lub działań niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych. Nie raportowano zgonów, zdarzeń/działania niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

W badaniu wystąpiło 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych, do których należały: sepsa, obrzęk stawu, zniekształcenie stawu kolanowego i zespół Sjogrena uznane za niezwiązane ze stosowanym lekiem oraz ostra niewydolność nerek o umiarkowanym nasileniu, która została uznana jako działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.

Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC – ogólny profil bezpieczeństwa

Punkt końcowy	VA n=15 n (%)	PLC n=10 n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
zdarzenia niepożądane ogółem	15 (100)	9 (90)	1,11 [0,82; 1,63]	>0,05	-
działania niepożądane ogółem (ang. <i>treatment-related</i>)	7 (46,7)	5 (50)	0,93 [0,42; 2,24]	>0,05	-
zgony / zgony związane z leczeniem	0 (0)	0 (0)	-	-	-
ciężkie zdarzenia niepożądane	5 (33,3)	0 (0)	Peto OR = 7,389 [1,041; 52,455]	<0,05	3 [1; 102]
ciężkie działania niepożądane	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR = 5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
poważne zdarzenia niepożądane	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR = 5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0)	0 (0)	-	-	-
działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0)	0 (0)	-	-	-

* oszacowania autorów AK

Leczenie VA prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika ogółem, w okresie 52 tygodni. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że stosowanie welmanazy alfa zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na 4 chorych nie wystąpią zaburzenia ucha i błędnika, w okresie

obserwacji 52 tygodni. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych.

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa po 52 tygodniach stosowania VA vs. PLC - poszczególne zdarzenia/działania niepożądane raportowane w trakcie leczenia

Punkt końcowy	VA N=15; n (%)	PLC placebo N=10; n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
infekcje i zarażenia pasożytnicze	13 (86,7)	7 (70,0)	1,24 [0,81; 2,23]	>0,05	-
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 (60,0)	8 (80,0)	0,75 [0,43; 1,34]	>0,05	-
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 (40,0)	7 (70,0)	0,57 [0,26; 1,22]	>0,05	-
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 (46,7)	5 (50,0)	0,93 [0,42; 2,24]	>0,05	-
zaburzenia układu nerwowego	6 (40,0)	5 (50,0)	0,80 [0,34; 1,99]	>0,05	-
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	-
zaburzenia układu immunologicznego	2 (13,3)	2 (20,0)	0,67 [0,13; 3,42]	>0,05	-
zaburzenia ucha i błędnika	0 (0)	3 (30,0)	0,065 [0,006; 0,730]	<0,05	4 [2; 20]

Podsumowanie wyników badania rhLAMAN-05

W badaniu porównano VA (n=15) względem PLC (n=10). Pacjenci otrzymywali VA podawaną dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. lub placebo, przez 52 tygodnie.

Wyniki wskazują, że leczenie VA pacjentów z alfa mannozydozą, względem PLC, wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05):

- względny i bezwzględny spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowej, po 52 tygodniach w populacji ogólnej oraz bezwzględny spadek po 52 tygodniach w populacji w wieku <18 lat i ≥18 lat,
- bezwzględny wzrost stężenia IgG po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej,
- redukcją stężenia oligosacharydów w osoczu o co najmniej 70% po 52 tygodniach leczenia VA,

Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między grupami. Należy mieć na uwadze niewielką liczebność pacjentów zrandomizowanych do grup (15 vs 10), co utrudnia uzyskanie istotnych różnic pomiędzy grupami. Wyniki analizy skuteczności wskazują na nieistotną statystycznie przewagę VA nad PLC (p>0,05) po 52 tygodniach, względem wartości początkowych, w zakresie:

- względnej i bezwzględnej poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, w populacji ogólnej i w populacji w wieku <18 lat (w przypadku populacji ≥18 lat, w obydwu ramionach badawczych raportowano pogorszenie wyniku, jednak w mniejszym stopniu w grupie leczonej aktywnie),
- względnej i bezwzględnej poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT, w populacji ogólnej oraz w populacji w wieku <18 lat (w przypadku populacji ≥18 lat, w obydwu ramionach badawczych raportowano pogorszenie wyniku, jednak w mniejszym stopniu w grupie leczonej aktywnie),
- względnej i bezwzględnej poprawy parametru FVC%, w populacji ogólnej oraz w populacji w wieku <18 lat i ≥18 lat,
- bezwzględnej poprawy po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej pozostałych parametrów oceny funkcji płuc [natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), w tym wyrażonej również jako % wartości należytnej (FEV1%) i szczytowego przepływu wydechowego (PEF)],
- poprawy w populacji ogólnej wyniku testu BOT-2 oceniającego funkcje motoryczne, testu Leiter-R oceniającego funkcje poznawcze, zmiany stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz oceny słuchu, zmiany oceny jakości życia przeprowadzonej w oparciu o kwestionariusz CHAQ i EQ-5D-5L

W fazie przedłużonej badania rhLAMAN-05 przedstawiono wyniki skuteczności po 12-18 miesiącach dla osób otrzymujących wcześniej PLC i 24-36 miesiącach dla pacjentów stosujących VA od początku, w ramach badania. Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie VA prowadzi do istotnego/-ej statystycznie ($p < 0,05$) (w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, względem wartości początkowej):

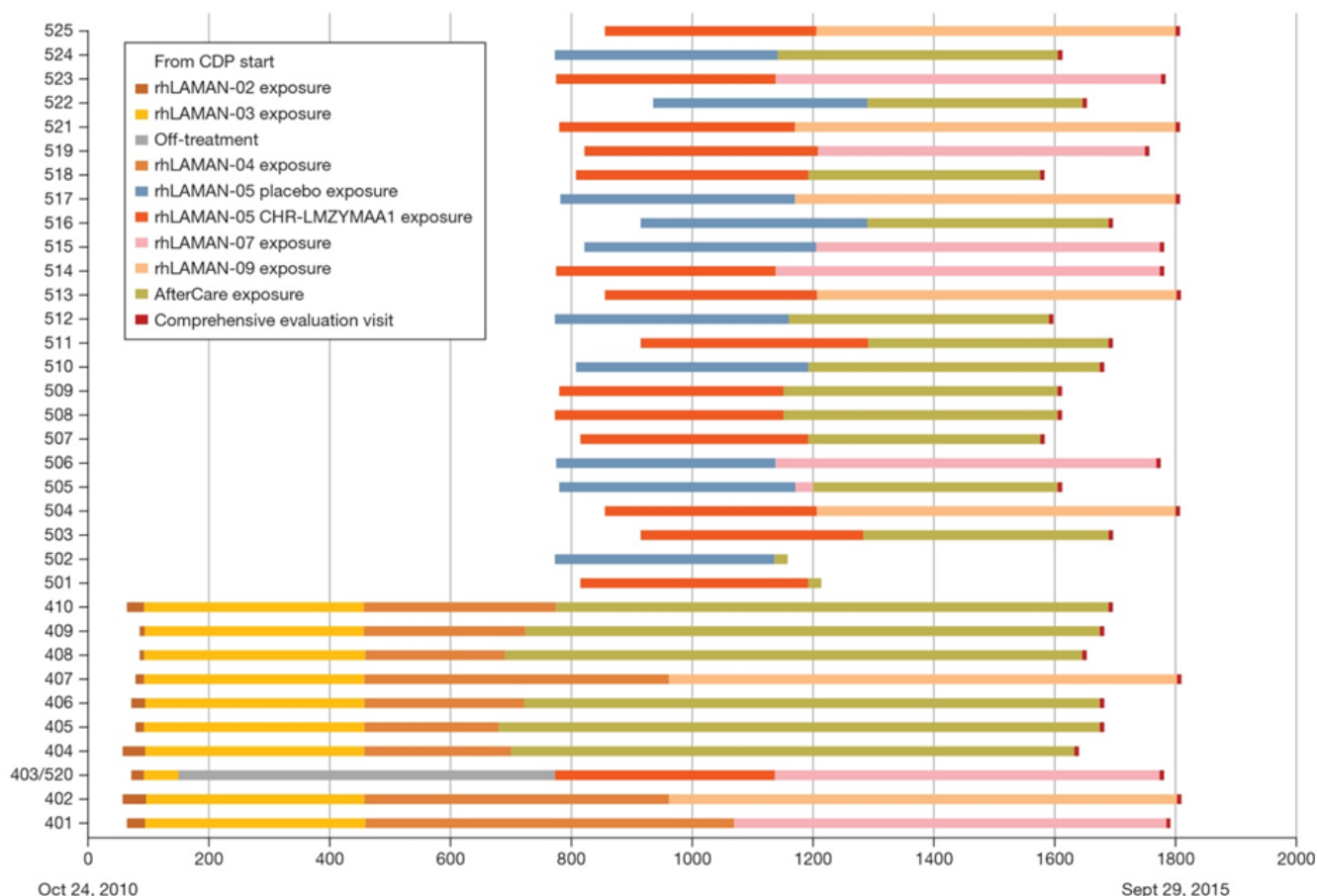
- obniżenia stężenia oligosacharydów w osoczu, wyrażonego w postaci względnej zmiany, zarówno w populacji pacjentów leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia PLC na terapię VA (okres leczenia 12-18 miesięcy),
- poprawy wartości FVC%, wyrażonych w postaci bezwzględnej zmiany, w populacji pacjentów, leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy),
- wzrostu stężenia IgG w osoczu, wyrażonego w postaci względnej zmiany, zarówno w populacji pacjentów leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem VA a PLC, za wyjątkiem znamienne zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie welmanazy alfa. Jednocześnie stosowanie VA prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika oraz bólu głowy, w porównaniu z PLC.

4.2.1.2. Badanie rhLAMAN-10

Metodologia

Badanie rhLAMAN-10 to nierandomizowana, otwarta próba kliniczna, w której oceniano długofalową efektywność kliniczną welmanazy alfa (VA). Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniach fazy I i II (badania o akronimie rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04; N=9) leczeni byli welmanazą alfa przez okres do 48 miesięcy, natomiast chorzy uczestniczący w badaniu III fazy o akronimie rhLAMAN-05 leczeni byli przez okres od 12 do 36 miesięcy (N=24).



Rysunek 5. Metodologia oceny pacjentów w badaniu rhLAMAN-10 obejmującego dane pacjentów z różnych prób klinicznych [02, 03, 04, 05, 07, 09] oraz programu compassionate use

Charakterystyka populacji

Do badania włączono 33 pacjentów, w tym 19 z nich to pacjenci pediatryczni. Były to osoby, które uczestniczyły we wcześniejszych badaniach rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05. Średni wiek pacjentów wyniósł 17 lat, 60,6% stanowili mężczyźni.

Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki długookresowej analizy skuteczności klinicznej dla momentów ostatniej odnotowanej obserwacji, w porównaniu do wartości początkowych.

Tabela 41. Wybrane wyniki długookresowej analizy skuteczności klinicznej odnotowane dla ostatniej obserwacji

punkt końcowy	n	bezwzględna zmiana średnia \pm SD [95% CI]	wartość p	względna zmiana średnia [%] \pm SD [95% CI]	wartość p	
Pierwszorzędowe punkty końcowe						
stężenie oligosacharydów w osoczu [μ mol/l]	33	-4,59 \pm 3,23	<0,001	-62,8 \pm 33,61 [-74,7; -50,8]	<0,001	
teście 3MSCT [stopnie/min.]	33	6,38 \pm 10,54	0,001	13,77 \pm 25,83 [4,61; 22,92]	0,004	
Drugorzędowe punkty końcowe						
test 6MWT [m]	bd	22,4 \pm 63,2 [0,0; 44,8]	0,05	7,1 \pm 22,0 [-0,7; 14,9]	0,071	
FVC% [% wartości należnej]	29	8,1 \pm 14,8 [2,4; 13,7]	0,007	10,5 \pm 20,9 [2,6; 18,5]	0,011	
FVC [l]	29	0,58 \pm 0,70 [0,3; 0,9]	<0,001	28,38 \pm 37,79 [14,0; 42,8]	<0,001	
FEV1 [l]	29	0,40 \pm 0,62	0,002	21,31 \pm 35,71	0,003	
FEV1% [% wartości należnej]	29	3,7 \pm 16,2	0,226	5,1 \pm 22,9	0,241	
PEF [l/s]	29	1,16 \pm 1,73	0,001	32,24 \pm 56,08	0,004	
test BOT-2 [punkty]	33	5,1 \pm 23,9 [-3,4; 13,6]	0,230	13,0 \pm 33,9 [1,0; 25,0]	0,035	
test Leiter-R [lata]	całkowita równoważność wieku w zakresie uwagi i pamięci	24	0,16 \pm 1,5	0,619	9,35 \pm 32,48	0,172
	całkowita równoważność wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania	33	0,27 \pm 0,64	0,023	5,34 \pm 10,45	0,006
zakres przewodnictwa powietrznego lewego ucha [%]	33	-2,83 \pm 7,14	0,03	-3,79 \pm 10,7	0,05	
zakres przewodnictwa powietrznego prawego ucha [dBHL]	33	-1,41 \pm 10,31	0,44	-0,54 \pm 20,19	0,88	
stężenie IgG [g/l]	24	3,1 \pm 1,6	<0,001	44,1 \pm 27,2 [32,6; 55,6]	<0,001	

Poniżej przedstawiono wyniki dla długookresowej oceny jakości. Istotną statystycznie względną zmianę względem wartości początkowych odnotowano dla wyników kwestionariusza EQ-5D-5L. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki długookresowej oceny jakości życia dla populacji ogólnej, względem wartości początkowej, odnotowane dla ostatniej obserwacji

punkt końcowy	n	bezwzględna zmiana średnia ± SD	wartość p [95% CI]	względna zmiana średnia [%] ± SD	wartość p [95% CI]
Ocena według kwestionariusza CHAQ					
wskaźnik niesprawności [punkty]	33	-0,13*±0,44	0,095 [-0,29; 0,02]	-2,41±45,03	0,768 [-18,9; 14,11]
ocena bólu w skali VAS [punkty]	32	-0,173±0,647	0,139 [-0,407; 0,060]	-17,0*±109,8	0,485 [-67,0; 32,94]
ocena ogólna w skali VAS [punkty]	32	-0,068±0,621	0,543	-10,36±73,63	0,471
Ocena według kwestionariusza EQ-5D-5L					
EQ-5D-5L [wynik]	24	0,05±0,135	0,08 [0,0066; 0,1075]	11,23±24,72	0,0036 [0,790; 1,668]

* minimalna klinicznie istotna różnica $\geq 0,13$ dla wskaźnika niesprawności kwestionariusza CHAQ, minimalna klinicznie istotna różnica $\geq 8,0\%$ dla oceny bólu w skali VAS kwestionariusza CHAQ;

- profil bezpieczeństwa w analizie długookresowej

Do najczęstszych (u ponad 25% chorych) zdarzeń niepożądanych podczas leczenia VA należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, wymioty, biegunka i kaszel. Około połowa chorych (51,5%) doświadczyła działań niepożądanych, do których należały: wzrost masy ciała, gorączka, wymioty, biegunka, ból głowy, ból stawów, dreszcze, nadwrażliwość, wzrost apetytu i ból w kończynach (wszystkie te działania niepożądane raportowano u ponad jednego chorego). Wszystkie raportowane działania niepożądane ustąpiły.

Nie odnotowano zgonów, tylko jeden pacjent przerwał leczenie na początkowym etapie we wczesnej fazie badania II fazy, jednak został on ponownie zrekrutowany do badania III fazy. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: omdlenie, uraz czaszkowo-mózgowy, deformację kolana, zespół Sjogrena-Larssona, utratę przytomności, senność, złe wchłanianie z miejsca podania, ostrą niewydolność nerek, zapalenie stawów, obrzęk stawów, infekcje związane z urządzeniem (ang. *device related infection*), infekcje ucha, sepsy; każde z tych zdarzeń wystąpiło u 1. pacjenta.

Więcej działań niepożądanych raportowano u pacjentów pediatrycznych, którzy byli dłużej leczeni wnioskowaną terapią (średni czas ekspozycji na lek w grupie pediatrycznej i grupie dorosłych wyniósł: 1 085,9 dnia vs 625,4 dnia).

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania VA

Punkt końcowy	VA n (%)		
	<18 lat N=19	≥18 lat N=14	ogółem N=33
zdarzenia niepożądane ogółem	17 (89,5)	12 (85,7)	29 (87,9)
działania niepożądane ogółem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)	12 (63,2)	5 (35,7)	17 (51,5)
ciężkie zdarzenia niepożądane	7 (36,8)	5 (35,7)	12 (36,4)
ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - ogółem (ang. <i>treatment-related</i>)	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
poważne zdarzenia niepożądane	2 (10,5)	1 (7,1)	3 (9,1)
zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Podsumowanie badania rhLAMAN-10

W badaniu rhLAMAN-10, oceniano długoterminową (do 48 miesięcy) efektywność kliniczną VA. Do badania włączono 33 pacjentów w wieku 6-35 lat, uczestniczących wcześniej w cyklu badań fazy I, II i III o akronimie rhLAMAN lub przyjmujących lek indywidualnie w ramach programu ang. „*compassionate use*”.

Wyniki badania wskazują, że leczenie welmanazą alfa pacjentów z alfa-mannozydozą, prowadzi do istotnego/ej statystycznie:

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu,
- poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT,
- poprawy natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (FVC%),
- poprawy funkcji płuc mierzonej zmianą w momencie ostatniej obserwacji: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) oraz szczytowego przepływu wydechowego (PEF),
- poprawy funkcji motorycznych mierzonych względną zmianą w momencie ostatniej obserwacji,
- poprawy funkcji poznawczych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania
- bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha,
- zmiany stężenia IgG,
- względnej zmiany oceny jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L),

Wszystkie powyższe zmiany zostały ocenione względem wartości początkowej, w momencie ostatniej obserwacji.

Leczenie VA pacjentów z, prowadzi do nieistotnego/ej statystycznie ($p>0,05$):

- poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT,
- poprawy wartości FEV₁% (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej),
- poprawy funkcji motorycznych mierzonych bezwzględną zmianą wyniku w teście BOT-2,
- poprawy funkcji poznawczych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie uwagi i pamięci,
- zmiany przewodnictwa powietrznego prawego ucha,
- bezwzględnej zmiany oceny jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L) oraz oceny jakości życia według kwestionariusza CHAQ.

Wszystkie powyższe zmiany zostały ocenione względem wartości początkowej, w momencie ostatniej obserwacji.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie masy ciała (18%), reakcje związane z infuzją (9%), biegunka (12%), ból głowy (9%), ból stawów (9%), zwiększenie łaknienia (6%) i ból kończyn (6%). Wszystkie działania niepożądane nie były ciężkie. Zaobserwowano łącznie 2 ciężkie działania niepożądane (utrata przytomności u 1 pacjenta i ostra niewydolność nerek u 1 pacjenta). Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące u 33 pacjentów narażonych na działanie welmanazy alfa, podawanej w badaniach klinicznych. Częstość występowania jest określona jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 44. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą leczonych welmanazą alfa na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	często
	reakcja rzekomoanafilaktyczna	często
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększone łaknienie	często
zaburzenia psychiczne	splątanie	często
	utrata przytomności	często
	omdlenie	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	drżenie	często
	zawroty głowy	często
	ból głowy	często
zaburzenia oka	podrażnienie oka	często
	obrzęk powieki	często
	przekrwienie gałki ocznej	często
zaburzenia kardiologiczne	bradykardia	często
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienia z nosa	często
zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często
	ból brzucha	często
	ból w nadbrzuszu	często
	nudności / wymioty	często
	refluksowe zapalenie żołądka	często
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka	często
	nadmierne pocenie się	często
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	często
	ból pleców	często
	szttywność stawów	często
	ból mięśni	często
	ból kończyny	często
zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek	często
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	bardzo często
	ból w miejscu wprowadzenia cewn ka	często
	dreszcze	często
	uczucie gorąca	często
	zmęczenie	często
	złe samopoczucie	często
badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała	bardzo często
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	ból głowy po zabiegu	często

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Lamzede. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 25 pacjentów. Wszyscy pochodzili z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w roku 2021 – 14. Najwięcej zgłaszano w grupie wiekowej 5 – 11 lat (40%).

Tabela 45. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Lamzede wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania	8
gorączka	4
zaostrzenie choroby	2
Zaburzenia układu nerwowego	7
zawroty głowy	2

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia psychiatryczne		7
	pobudzenie	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		5
	wysypka	3
	rumień	2

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

Na dzień 21.02.2022 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamzede.

5. Ocena analizy ekonomicznej

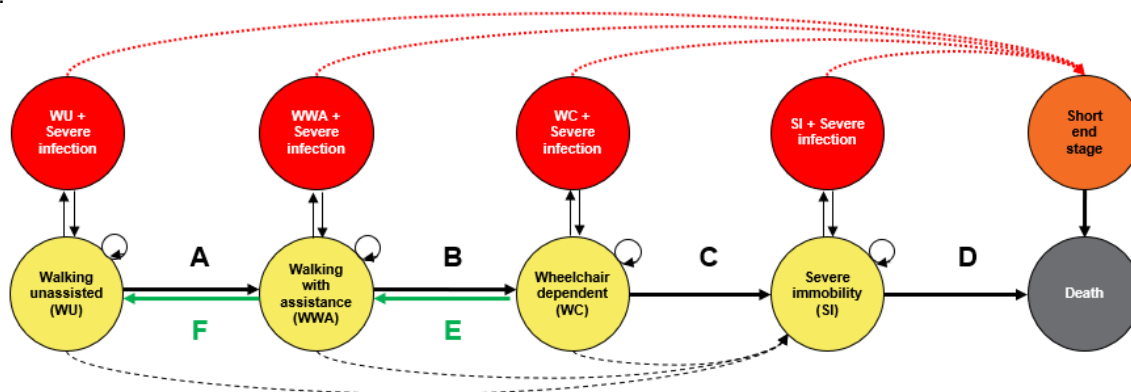
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lamzede (welmanazy alfa, WA) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą.

WA+BSC porównano z BSC w ramach analizy użyteczności kosztów. Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), w dożywotnym horyzoncie czasowym (100-letnim). Model Markowa ze stanami czterema stanami opisującymi stan pacjenta, stanem zgon oraz pomocniczymi stanami tunelowymi. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Each health state accounts for the key drivers of disutility and cost across three clinical features: hearing impairment, cognitive impairment and pain

- Tunnel state: accounts for the cost, disutility and mortality risk associated with a severe infection
- Short end stage: patients can only transition to short end stage from a severe infection tunnel state
- ← Green arrow designates a disease improvement transition due to treatment with velmanase alfa
- Primary health state: patients start in the model in one of the four primary health states
- Death: patients can transition to death due to background mortality from any state, and from any primary state due to surgical mortality
- - - Dashed arrow designates a transition to severe immobility as a result of a post-surgical complication
- - - Dashed arrow designates a transition to short end stage as a result of a severe infection that leads to death

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badanie rhLAMAN-10 i panelu ekspertów.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych, podania i diagnostyki, BSC oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie nieopublikowane badania Chiesi, badania rhLAMAN-10 i panelu ekspertów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	WA+BSC	BSC
Efekt [QALY]	[Redacted]	[Redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[Redacted]	
Koszt leczenia [zł]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[Redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[Redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WA+BSC w miejsce BSC jest [Redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [Redacted]. Wartości te należy porównać z progiem opłacalności, które wynosi obecnie 166 758 zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted text]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednej fiołki Lamzede 10 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [Redacted].

Progowe ceny zbytu netto opakowania Lamzede 5 fiołek à 10 mg wynoszą [Redacted]. Z kolei progowe ceny zbytu netto opakowania Lamzede 10 fiołek à 10 mg wynoszą [Redacted].

W związku z przedstawieniem badania RCT rhLAMAN-05 dowodzącego wyższości WA+BSC nad BSC, **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

⁴ 166 758 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano takie wiek początkowy pacjentów, koszty czy użyteczności (łącznie 386 scenariuszy). Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. 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?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	perspektywa NFZ
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	horyzont dożywotni (100-letni)
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	zgodnie z wytycznymi AOTMiT. 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, założenia i struktura modelu prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Należy jednak mieć na uwadze, że do analizy ekonomicznej stosują się wszystkie ograniczenia analizy klinicznej, z której pochodzą dane wejściowe. Biorąc pod uwagę oceniane wskazanie oraz [redacted] podejście analityczne wnioskodawcy wydaje się zasadne.

[redacted]

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych ani badań długoterminowych umożliwiających przeprowadzenie odpowiednio walidacji konwergencji i walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Brak konieczności przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii enzymatycznej welmanazą alfa w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego, wykazano nieistotny udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorcę.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z alfa-mannozydozą odbywa się w ramach standardowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (wyłącznie BSC). Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji welmanazy alfa w ramach programu lekowego.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla wielkości populacji docelowej oraz parametrów kosztowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o opinię eksperta klinicznego, wielkość populacji zawężono o odsetek pacjentów, których prawdopodobnie nie będzie się kwalifikować do leczenia welmanazą alfa z powodu niskiej aktywności choroby i/lub zadowalających wyników zdrowotnych standardowej opieki (np. przeszczepu komórek hematopoetycznych przeprowadzonym we wczesnym wieku, zazwyczaj do 5. roku życia). Przyjęto założenie, że u pacjentów w wieku poniżej 6 lat wnioskowana technologia nie będzie stosowana.

Wnioskodawca przyjął, że aktualnie w Polsce żyje [] chorych na mannozydozę-alfa, zgodnie z opinią eksperta klinicznego (maksymalny zakres: od [] do [] pacjentów). Ekspert wskazał również, że około [] wymagać będzie stosowania welmanazą alfa. Zgodnie z niepublikowanymi wynikami badania kwestionariuszowego ekspertów klinicznych z Europy, zapadalność może wynieść około []. Oszacowano docelową populację na poziomie [] pacjentów (zakres: []) w 1. roku, oraz [] pacjentów w latach kolejnych.

Mając na uwadze wyniki badania przeprowadzonego przez analityków Agencji roczna liczba pacjentów nowo diagnozowanych sprawozdawanych przez NFZ wyniosła 1,3 pacjenta rocznie. Całkowita liczba populacji prawdopodobnie spełniającej kryteria wnioskowanego programu wynosi 12 pacjentów. Należy również zwrócić uwagę na zidentyfikowane ograniczenia wynikające z metodologii gromadzenia danych sprawozdawczych oraz kod ICD-10 nie precyzujący analizowanego problemu zdrowotnego. W związku z czym szacunki wnioskodawcy należy uznać za wiarygodne, mimo zidentyfikowanej [] zapadalności.

Udziały

Z uwagi na ograniczoną populację pacjentów w Polsce oraz brak opcji alternatywnych przyjęto przejście 100% udziałów wnioskowanej technologii.

Koszty

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej określono średnie koszty nieuwzględniające kosztów bezpośrednio związanych ze stosowaniem wnioskowanej interwencji (koszt substancji, podania, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych), rozumianych jako BSC. Oszacowanie uwzględnia zabiegi chirurgiczne oraz koszty stanów zależne od obecności zakażenia oraz wieku pacjenta (hospitalizacje, preparaty witaminowe, rehabilitacja, fizjoterapia, koszty wyrobów medycznych). Zgodnie z obliczeniami obecnie na każdego pacjenta ponoszone są koszty w wysokości [redacted] zł. W przypadku stosowania wnioskowanej technologii koszt BSC zmniejsza się do poziomu [redacted] zł.

Koszty podania i diagnostyki przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego na poziomie odpowiednio: [redacted] zł (jak w innych programach lekowych) oraz [redacted] zł (jako najwyższa kwota ryczałtu za diagnostykę w programach uwzględniających enzymatyczne terapie zastępcze).

Analiza danych dla wyselekcjonowanych w trakcie badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji pacjentów wykazała, że prawdopodobne średnie obciążenie budżetu NFZ kosztami leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą wynosi 18 795,32 zł (95% CI: 4,8; 23,6 [tys. zł]). Należy jednak zwrócić uwagę na rozbieżności w podejściu do szacowania kosztów BSC przez wnioskodawcę a kosztów sprawozdawanych w bazach NFZ i uwzględnionych w obliczeniach analityków.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów			
Pacjenci rozpoczynający leczenie w scenariuszu nowym			

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
Scenariusz nowy						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
Koszty inkrementalne						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

Przyjęte oszacowanie wydatków w scenariuszu istniejącym wyniosło w pierwszym analizowanym roku oraz odpowiednio w latach kolejnych. Wyniki badania Agencji wskazują, że dla zidentyfikowanych i wyselekcjonowanych pacjentów rozpoznanych w kodzie E77.1 wydatki poniesione przez NFZ wahają się od kilkuset do kilkunastu tysięcy złotych, jednak z uwagi na brak możliwości zidentyfikowania kodu ICD-10 ograniczonego do analizowanego problemu zdrowotnego oraz niewielką liczbę rozpoznań w bazie NFZ wnioskowanie odnośnie oszacowań jest ograniczone.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Lamzede spowoduje kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W wariantcie łączne wydatki w populacji docelowej

Z uwagi na fakt, że koszty technologii wnioskowanej będą ponoszone z kategorii programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, perspektywa wspólna została uznana za nieistotną dla wnioskowania. Dopłata przez pacjentów ponoszona jest z tytułu refundacji aptecznej w ramach standardu postępowania zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. 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?	?	założenia przyjęte przez wnioskodawcę zostały przyjęte na podstawie opinii pojedynczego eksperta, wskazującego doświadczenia pojedynczego ośrodka, które zostały ekstrapolowane na krajową populację brak specyficznych danych epidemiologicznych, brak również specyficznego kodu diagnostycznego (E77.1 obejmuje: aspartyloglukozaminurię, sialozę [mukolipidoza I], fukozydozę oraz mannozydozę)
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?	?	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych, dane kosztowe dotyczące wartości prawdopodobnie finansowanych świadczeń zostały przyjęte w sposób prawidłowy, aczkolwiek wnioskodawca nie przedstawił analizy obciążenia płatnika publicznego kosztami refundacji produktów leczniczych
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	wydarza się, że przyjęty odsetek kwalifikowalności pacjentów nie został uzasadniony we właściwy sposób – założenia nie zostały odzwierciedlone w projekcie programu lekowego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	komparatorem jest nieokreślona szczegółowo aktualna praktyka postępowania
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ nie pozwala na wnioskowanie odnośnie analizowanej populacji pacjentów z uwagi na kodowanie oraz bardzo rzadkie występowanie choroby dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy nie są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zgodnie z wynikami analizy zużytych zasobów w roku I szacuje się wykorzystanie [] fiolek, łączna sumowana liczba fiolek dla wniosków obejmujących trzy opakowania (1, 5, 10 fiolek) wynosi [], co wielokrotnie przewyższa szacunki
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analizy wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca wskazuje, że niepewność oszacowań wpływu na budżet jest obarczona ograniczeniami analizy klinicznej i ekonomicznej. Wnioskodawca zgłasza również, że zasadniczym ograniczeniem jest wielkość populacji, uwzględniono dane pozyskane od jednego eksperta klinicznego, wobec braku alternatywnych, wiarygodnych źródeł informacji o możliwym rozpowszechnieniu mannozydozy w Polsce.

Ograniczenia wskazane przez analityków:

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest przeprowadzone przez wnioskodawcę oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. Analizując dane pozyskane od NFZ odnośnie pacjentów z rozpoznaniem E77.1 można uznać, że prawdopodobnie pacjentów z mannozydozą może być kilku. Wnioskodawca wykorzystał dane pozyskane wyłącznie od jednego eksperta działającego w pojedynczym ośrodku klinicznym, przez co ekstrapolacja tych doświadczeń na skalę krajową stanowi pewne ograniczenie.

Kolejnym ograniczeniem jest oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika z tytułu BSC. Ze zgromadzonych danych w toku postępowania należy uznać, że z uwagi na zakres zmienności danych między pacjentami, wartość powinna być przetestowana w ramach analiz wrażliwości. Jednocześnie analitycy Agencji zwracają uwagę, że zważywszy na wielkość inkrementalną wpływu na budżet koszty BSC są kwestią nie mającą znaczenia dla wnioskowania.

Za poboczne ograniczenia należy uznać również, że w analizie podstawowej wnioskodawca uwzględniła odsetek pacjentów którzy będą się kwalifikować do leczenia, przyjmując założenia, że program właściwie nie jest skierowany do dzieci poniżej 6 roku życia z uwagi na możliwość zastosowania procedury przeszczepienia komórek macierzystych, nie odniesiono się do osób w wieku powyżej 35 roku życia.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- danych dotyczących chorobowości (informacje ze stowarzyszenia, Norweskiej bazy przypadków, badania przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wśród Europejskich ekspertów klinicznych);
- danych dotyczących zapadalności (badania kubańskie, ze Zjednoczonych Emiratów Arabskich, dane szwedzkie, niderlandzkie, portugalskie i czeskie).

Najwyższy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów z alfa-mannozydozą żyjących w Polsce (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -27% do +100%).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wskazuje na ograniczenia, które mogłyby wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji między innymi w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia zostały skonstruowane prawidłowo, na tyle na ile było to możliwe.

Uznano za zasadne uzupełnienie analizy wpływu na budżet o aspekty aktualnie funkcjonujących pozytywnych decyzji refundacyjnych odnośnie finansowania terapii działających przyczynowo w chorobach ultrarazadkich. W tym celu postanowiono przeprowadzić pełny przegląd bazy NFZ pod kątem obowiązywania w 2020 roku programów lekowych nadzorowanych przez powołany przez NFZ Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarazadkich. Szczególnie istotnym jest wizualizacja danych dotyczących rzeczywistych kwot ponoszonych z tytułu finansowania średnich rocznych terapii w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta.

Wykazano, że w 2020 roku funkcjonowało łącznie 8 programów lekowych spełniających zadane kryteria. Wszystkie programy dotyczyły rozpoznania sklasyfikowanych w kodzie E – *zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej*. Szczegółowe dane dotyczące sprawozdań za rok 2020 – z uwagi na pełne raportowanie na dzień sporządzania niniejszej analizy, zostały uzupełnione o wyniki niniejszej analizy dla Lamzede w celu zwizualizowania wielkości populacji oraz średnich wydatków na pacjenta.

Tabela 51. Zestawienie kosztów refundowanych terapii w chorobach ultraradkich, dane za 2020 rok

PL	Nazwa programu, rozpoznanie	Substancja czynna	I.pacj.	Wartość rozliczona	Średnia kwota refundacji	min	max
B.21	leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1)	<i>betainum anhydricum</i>	18	201 712,00 zł	11 206,00 zł	4 665,60 zł	15 984,00 zł
B.22	leczenie choroby Pompego (ICD-10 E74.0)	<i>alglucosidasum alfa</i>	48	31 621 744,00 zł	658 786,00 zł	40 691,56 zł	1 367 527,07 zł
B.23	leczenie choroby Gauchera typu I oraz III (ICD-10 E75.2)	<i>imiglucerasum; eliglustatum</i>	87	49 253 761,00 zł	639 659,00 zł	129 800,00 zł	1 439 600,00 zł
B.24	leczenie choroby Hurler (ICD-10 E76.0)	<i>laronidasum</i>	12	11 968 032,00 zł	997 336,00 zł	43 678,95 zł	1 901 074,30 zł
B.25	leczenie mukopolisacharydozy typu II (ICD-10 E76.1)	<i>idursulfasum</i>	21	26 894 967,00 zł	1 280 713,00 zł	347 663,98 zł	3 367 992,48 zł
B.61	leczenie chorych na wczesnodziecięcą postać cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72.0)	<i>cysteamini bitartras</i>	6*	71 147,00 zł	11 858,00 zł	9 468,00 zł	18 936,00 zł
B.76	leczenie tyrozyinemii typu 1 (ht-1) (ICD-10 E70.2)	<i>nitisinonum</i>	17	2 476 527,00 zł	145 678,00 zł	31 564,08 zł	243 312,66 zł
B.104	leczenie choroby Fabry'ego (ICD 10 E75.2)	<i>agalsidasum alfa; agalsidasum beta</i>	48	7 158 029,00 zł	149 126,00 zł	4 zł	342 479,53 zł

* - dane dotyczące programu B.61 pochodzą z roku 2018, w latach późniejszych nie sprawozdano żadnego pacjenta w tym programie, zgodnie z produktem rozliczeniowym

Na stronie Agencji właściwej do zamieszczania dokumentacji <https://bipold.aotm.gov.pl/> odnaleziono analizy wraz z wynikiem postępowania dla wszystkich zidentyfikowanych programów poza laronidazą (program B.24), włączoną do refundacji przed wejściem w życie ustawy oraz trybu wnioskowego. W ciągu roku 2020 w ramach 8 programów lekowych leczono łącznie 251 pacjentów (bez uwzględnienia pacjentów z programu B.61) za kwotę 129,6 mln zł.

Dane zgromadzone z powyższej tabeli uzupełniono o wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet, a następnie przedstawiono na poniższym wykresie. Z uwagi na obecną tajemnicę przedsiębiorstwa dotyczącą szacunku populacji oraz wielkości proponowanej ceny w przeliczeniu na rok stosowania poniższe porównanie wyłączono z jawności.



Rysunek 6. Aktualna średnia kwota refundacji w chorobach ultrazadkich (rok 2020), w porównaniu do technologii wnioskowanej – Lamzede

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lamzede spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analicyści Agencji zgłaszają, że w oparciu o odnalezione dowody naukowe oraz uwagi zgłoszone przez ekspertów EMA w trakcie procesu rejestracji zasadne wydaje się wskazanie w kryterium kwalifikacji [REDACTED].

Ponadto program nie powinien być kierowany do pacjentów po [REDACTED].

[REDACTED]. Wydaje się również, celem zapewnienia odpowiedniej jakości udzielanych świadczeń, że niezbędne jest sprecyzowanie postaci łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy.

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi ankietowanych ekspertów klinicznych.

Tabela 52. Uwagi ekspertów do zaproponowanego programu lekowego

Zapis programu	prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	prof. dr hab. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Warszawie
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED] 2)	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED] 7)	[REDACTED] 7)
Monitorowanie leczenia	[REDACTED] 8)	[REDACTED] 5)
Czas leczenia w programie	1	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia	[REDACTED]	[REDACTED] 3)

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lamzede we wskazaniu leczenia łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy 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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.02.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Lamzede* i *welmanase alfa*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację niemieckiej organizacji GBA, 1 rekomendację pozytywną warunkową francuskiej organizacji HAS i 1 negatywną rekomendację NICE. W rekomendacji pozytywnej GBA 2018 zwraca się uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. W warunkowo pozytywnej rekomendacji HAS 2018 zwrócona uwagę na umiarkowaną korzyść kliniczną w pozaneurologicznych objawach łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy i niewielką kliniczną wartość dodaną w zakresie stabilizacji choroby. Zwrócono uwagę również na wątpliwości dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Lamzede podawanego w cotygodniowym wlewie dożylnym. W rekomendacji negatywnej NICE 2018 zwraca się uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokie koszty terapii lekiem Lamzede.

Ze względu na negatywną rekomendację NICE 2018 walijska organizacja AWMSG w 2018 r. odmówiła przeprowadzenia oceny leku Lamzede.

Ponadto w wyniku wyszukiwania odnaleziono protokół ZIN 2018 dotyczący zarządzania lekami sierocymi w którym zaznaczono, że włączanie leków sierocych do refundacji wiąże się z wysokimi kosztami lub niekorzystną efektywnością kosztową.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla Lamzede (welmanaza alfa)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	Enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą	Rekomendacja negatywna Z uwagi na brak wystarczających dowodów skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokich kosztów terapii NICE nie rekomenduje stosowania welmanazy alfa (Lamzede) w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.
GBA 2018 (Niemcy)		Rekomendacja pozytywna Komitet G-BA wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Zaznaczono, iż istnieje niewymierna dodatkowa korzyść ze stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów nieneurologicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018 (Francja)	Enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>HAS wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. W rekomendacji zwrócono uwagę na umiarkowaną korzyść kliniczną w pozaneurologicznych objawach łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy i niewielką kliniczną wartość dodaną w zakresie stabilizacji choroby. Skuteczność Lamzede przewyższa skuteczność placebo w zakresie zmniejszenia stężenia oligosacharydów w surowicy po roku leczenia.</p> <p>Wyniki badań sugerują stabilizację progresji choroby po zastosowaniu Lamzede w porównaniu z pogorszeniem obserwowanym po zastosowaniu placebo.</p> <p>Zwrócono uwagę również na wątpliwości dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Lamzede podawanego w cotygodniowym wlewie dożylnym.</p>
ZIN 2018 (Holandia)		<p>Protokół dotyczący zarządzania lekami sierocymi w Holandii</p> <p>Lamzede (welmanaza alfa) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE jako lek sierocy do leczenia objawów nieneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Wczesne wyniki leczenia wykazują pozytywną odpowiedź biochemiczną (redukcja oligosacharydów w surowicy), ale zmienne efekty kliniczne. Instytut zaznaczył, iż ważne jest odpowiedzialne włączenie leków sierocych do pakietu podstawowego, wiąże się to jednak z wysokimi kosztami lub niekorzystną efektywnością kosztową.</p>
AWMSG 2018 (Walia)		<p>AWMSG nie przeprowadzi oceny welmanazy alfa (Lamzede) we wnioskowanym wskazaniu, z uwagi na ocenę przeprowadzaną przez NICE (2018).</p>

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, GBA – Gemeinsame Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ZIN – Zorginstituut Nederland

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania leku Lamzede (welmanaza alfa) ze środków publicznych w krajach UE, EFTA i UK

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lamzede [redacted]
[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.09.2019 r., znak: PLR.4600.676.2019, PLR.4600.675.2019, PLR.4600.674.2019 (data wpływu do AOTMiT 25.09.2019 r., 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. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie:

- Lamzede (welmana alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761
- Lamzede (welmana alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754
- Lamzede (welmana alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.10.2019 r., znak OT.4331.56.2019.OZ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia uzupełnień. Postępowanie zostało zawieszona i ponownie podjęte przez MZ na wniosek wnioskodawcy w dniach 6.11.2019 – 12.01.2022 r. Agencja pismem z dnia 02.02.2022 r., znak OT.4331.56.2019.OZ_AZa_PK.20, ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia uzupełnień. W dniu 24.02.2022 r. otrzymano uzupełnienia.

Problem zdrowotny

Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa charakteryzująca się niedoborem odporności, nieprawidłowościami twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną. Wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: typ 1 – łagodny, typ 2 – umiarkowany i typ 3 – ciężki. Niektóre dzieci z alfa-mannozydozą rodzą się ze stopami końsko-szpotaowymi, w ciągu pierwszego roku życia dochodzi do rozwoju wodogłowia. Do głównych objawów alfa-mannozydozy należy niedobór odporności (objawiający się nawracającymi infekcjami, szczególnie w pierwszej dekadzie życia), nieprawidłowości w budowie szkieletu (łagodne do umiarkowanego mnogie wadliwe kostnienie, skolioza i zniekształcenie mostka), upośledzenie słuchu (umiarkowana do ciężkiej czuciowo-nerwowa utrata słuchu), stopniowe upośledzenie funkcji intelektualnych i mowy oraz często napady psychozy. Zaburzenia funkcji motorycznych obejmują: osłabienie mięśni, nieprawidłowości stawów i ataksję. U pacjentów z alfa-mannozydozą występuje dysmorfia twarzy w postaci dużej głowy z wydatnym czołem, zaokrąglonymi brwiami i spłaszczonym grzbietem nosa, dużym językiem z szeroko rozsuniętymi zębami i prognatyzmem. Często występuje nieznaczny zez.

Rokowanie długoterminowe określane jest jako złe. Zwyródnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe postępuje niezwykle powoli, przez dekady, prowadząc ostatecznie do uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Pacjenci chorzy na alfa-mannozydozę są niesamodzielni. Wielu pacjentów przeżywa powyżej 50 roku życia

Alternatywne technologie medyczne

W analizach przyjęto BSC zaznaczając, iż w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji lek Lamzede będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia objawowego (BSC). W związku z czym BSC nie jest typową opcją alternatywną bo nie będzie zastępowane przez welmazy alfa a uzupełniane o stosowanie tego enzymu.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Wnioskowanie odnośnie liczebności populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem jest znacznie ograniczone, głównie ze względu na fakt niespecyficznego kodu ICD-10 obejmującego łącznie 4 jednostki chorobowe, wszystkie będące ultraradkimi schorzeniami o zbliżonym obrazie klinicznym. Są to choroby genetyczne, charakteryzujące się wadami rozwojowymi oraz zaburzeniami rozwoju psychoneurologicznego, w związku z czym na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto że standard postępowania w ramach finansowanych opcji terapeutycznych ze środków publicznych jest zbliżony. Zidentyfikowano, że z alfa mannozydozą może żyć w Polsce kilku pacjentów, 13 pacjentów z zadanymi kryteriami w kodzie E77.1. Wśród pacjentów było 8 kobiet, 5

mężczyzn. U jednego z pacjentów (M 49 lat), zdiagnozowanego w 2017 roku odnotowano zgon 10.12.2020 r. przez co prawdopodobna populacja obejmuje 12 pacjentów.

Analiza danych wykazała, że leczenie polskich pacjentów z alfa mannozydozą lub innym zaburzeniem sprawozdawanym w kodzie klasyfikacji ICD-10 jako E77.1 przebiega zgodnie ze spektrum objawów charakterystycznych dla obrazu klinicznego tych jednostek chorobowych. Dane sprawozdawcze pokazują, że jest to grupa pacjentów dotknięta wielochorobowością, szczególną uwagę zwraca wykorzystanie środków zwalczających zakażenia i infekcje oraz do stosowania w stanach zapalnych. Pacjenci mogą doświadczać również problemów kardiologicznych oraz innych zaburzeń endokrynologicznych w tym niedoczynności tarczycy oraz niewydolności trzustki – cukrzyca. Pacjenci korzystają również ze świadczeń leczenia szpitalnego oraz rehabilitacji leczniczej. Powyższa analiza stanowi pierwszą próbę charakterystyki pacjentów ze wskazaniem szerszym niż określone we wniosku.

Oszacowano wartość średnią rocznej refundacji, która wyniosła 18 795,32 zł z odchyleniem standardowym 40916,696, skonstruowano 95% przedział ufności, który zawiera się między 4 835,12 zł a 23 630,43 zł. Mediana rocznej kwoty refundacji wyniosła 904,38 zł.

Analiza skuteczności

Badanie rhLAMAN-05 + faza przedłużona

Badanie rhLAMAN-05 to wieloosrodkowa, podwójnie zamaskowana, randomizowana próba kliniczna, w której oceniano efektywność kliniczną welmanazy alfa (VA) w porównaniu z placebo (PLC), w populacji pacjentów z alfa mannozydozą. Do badania włączono 25 pacjentów (w tym 12 dzieci), w wieku od ≥ 5 do ≤ 35 lat. W grupie badanej (N=15) pacjenci otrzymywali VA dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. W grupie kontrolnej (N=10) pacjenci otrzymywali PLC. Okres leczenia wyniósł 12 miesięcy.

Wyniki wskazują, że leczenie VA pacjentów z alfa mannozydozą, względem PLC, wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$):

- spadkiem stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowej, po 52 tygodniach w populacji ogólnej (względna [%] różnica MD [95% CI] = -70,47 [-78,35; -59,72], bezwzględna [$\mu\text{mol/l}$] różnica MD [95% CI] = -3,50 [-4,37; -2,62]) oraz bezwzględnym spadkiem po 52 tygodniach w populacji w wieku < 18 lat i ≥ 18 lat (kolejno WMD [95% CI] = -4,4 [-6,22; -2,58], WMD [95% CI] = -2,7 [-4,00; -1,40]),
- redukcją stężenia oligosacharydów w osoczu o co najmniej 70% po 52 tygodniach leczenia VA,
- bezwzględnym wzrostem stężenia IgG [g/l] po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej (MD [95% CI] = 3,47 [2,12; 4,81]),

Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między grupami (w tym dla drugiego pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany wyniku w teście wchodzenia po schodach 3MSCT. Analiza wskazuje, że stosowanie VA w grupie pacjentów pediatrycznych prowadzi do poprawy wyników testu 3MSCT. W grupie osób dorosłych lek prowadzi do spowolnienia pogorszenia wydolności funkcjonalnej pacjentów).

Należy mieć na uwadze niewielką liczebność pacjentów zrandomizowanych do grup (15 vs 10), co utrudnia uzyskanie istotnych różnic pomiędzy grupami. Przez 52 tygodnie leczenia VA nie uzyskano IS zmian w stosunku do wartości początkowej:

- w teście 6MWT ($p > 0,05$) w porównaniu do grupy PLC. Jednak u pacjentów z grupy kontrolnej nastąpiło pogorszenie wyniku, natomiast u chorych z grupy VA wynik ten uległ niewielkiej poprawie względem wartości początkowej,
- w zmianach wartości FVC% ($p > 0,05$) w porównaniu do grupy PLC. Leczenie VA wpłynęło na poprawę funkcji płuc mierzoną wartością natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej, szczególnie w populacji pediatrycznej,

Po 52 tygodniowym okresie leczenia, pacjentów włączono do fazy przedłużonej. W grupie kontynuującej leczenie VA (n = 13) w ostatnim dostępnym okresie obserwacji (ang. last observation; LO) względną zmianę stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowych, wyniosła -62.9% (95% CI: -85.8 to -40.0). Natomiast w grupie pacjentów, u których w fazie przedłużonej zmieniono podawanie PLC na aktywne leczenie VA (n=9), w ostatnim dostępnym okresie obserwacji zmiana wyniosła - 55.7% (95% CI: -76.4 to -34.9). W obu grupach uzyskane różnice były istotnie statystyczne względem wartości początkowych. Istotnie statystycznie różnice względem wartości początkowych w ostatnim dostępnym okresie obserwacji odnotowano także dla bezwzględnej zmiany wartości FVC% w grupie kontynuującej leczenie VA, a także dla względnej zmiany stężenia IgG [%] w obu analizowanych grupach.

Badanie rhLAMAN-10

Badanie rhLAMAN-10 to nierandomizowana, otwarta próba kliniczna, w której oceniano długofalową efektywność kliniczną welmanazy alfa (VA) u 33 włączonych pacjentów. Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniach fazy I i II (rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04; N=9) leczeni byli welmanazą alfa przez okres do 48 miesięcy, natomiast chorzy uczestniczący w badaniu III fazy o akronimie rhLAMAN-05 leczeni byli przez okres od 12 do 36 miesięcy (N=24).

Wyniki badania wskazują, że leczenie VA pacjentów z alfa-mannozydozą, prowadzi do istotnego/ej statystycznie:

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT,
- poprawy natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (FVC%),
- poprawy funkcji płuc mierzonej zmianą w momencie ostatniej obserwacji: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) oraz szczytowego przepływu wydechowego (PEF),
- poprawy funkcji motorycznych mierzonych względną zmianą w momencie ostatniej obserwacji (BOT – 2),
- poprawy funkcji poznawczych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania
- bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha,
- zmiany stężenia IgG,
- względnej zmiany oceny jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L),

Wszystkie powyższe zmiany zostały ocenione względem wartości początkowej, w momencie ostatniej obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie rhLAMAN-05

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie we wnioskowanej populacji VA, w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji 52 tygodni (33,3% vs 0%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń lub działań niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych. Nie raportowano zgonów, zdarzeń/działania niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

W badaniu wystąpiło 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych, do których należały: sepsa, obrzęk stawu, zniekształcenie stawu kolanowego i zespół Sjogrena uznane za niezwiązane ze stosowanym lekiem oraz ostra niewydolność nerek o umiarkowanym nasileniu, która została uznana jako działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.

Leczenie VA prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika ogółem (0% vs 30,0%). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych poszczególnych zdarzeń/działania niepożądanych.

Badanie rhLAMAN-10

Zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie 88% pacjentów, działania niepożądane u 51,5%, w tym wzrost masy ciała, gorączka, wymioty, biegunka, ból głowy, ból stawów, dreszcze, nadwrażliwość, wzrost apetytu i ból w kończynach. Wszystkie raportowane działania niepożądane ustąpiły. Ciężkie zdarzenia niepożądane u 36,4%, w tym omdlenie, uraz czaszkowo-mózgowy, deformację kolana, zespół Sjogrena-Larssona, utratę przytomności, senność, złe wchłanianie z miejsca podania, ostrą niewydolność nerek, zapalenie stawów, obrzęk stawów, infekcje związane z urządzeniem (ang. device related infection), infekcje ucha, sepsę. Nie odnotowano żadnego zgonu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WA+BSC w miejsce BSC jest [redacted].
Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Wartości te należy porównać z progiem opłacalności, które wynosi obecnie 166 758 zł. [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przyjęte oszacowanie wydatków w scenariuszu istniejącym wyniosło [redacted] w pierwszym analizowanym roku oraz odpowiednio [redacted], [redacted] w latach kolejnych. Wyniki badania Agencji wskazują, że dla zidentyfikowanych i wyselekcjonowanych pacjentów rozpoznanych w kodzie E77.1 wydatki poniesione przez NFZ wahają się od kilkuset do kilkunastu tysięcy złotych, jednak z uwagi na brak możliwości zidentyfikowania kodu ICD-10 ograniczonego do analizowanego problemu zdrowotnego oraz niewielką liczbę rozpoznań w bazie NFZ wnioskowanie odnośnie oszacowań jest ograniczone.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Lamzede spowoduje [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W wariantcie [redacted] łączne wydatki w populacji docelowej [redacted]

[redacted] Z uwagi na fakt, że koszty technologii wnioskowanej będą ponoszone z kategorii programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, perspektywa wspólna została uznana za nieistotną dla wnioskowania. Dopłata przez pacjentów ponoszona jest z tytułu refundacji aptecznej w ramach standardu postępowania zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację niemieckiej organizacji GBA, 1 rekomendację pozytywną warunkową francuskiej organizacji HAS i 1 negatywną rekomendację NICE. W rekomendacji pozytywnej GBA 2018 zwraca się uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. W warunkowo pozytywnej rekomendacji HAS 2018 zwrócona uwagę na umiarkowaną korzyść kliniczną w pozaneurologicznych objawach łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy i niewielką kliniczną wartość dodaną w zakresie stabilizacji choroby. Zwrócono uwagę również na wątpliwości dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Lamzede podawanego w cotygodniowym wlewie dożylnym. W rekomendacji negatywnej NICE 2018 zwraca się uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokie koszty terapii lekiem Lamzede.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

W analizach wnioskodawcy nie zidentyfikowano niezgodności względem wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy były ostatecznie zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r. w zakresie do którego odnosi się ocena.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

rhLAMAN-05	<p>Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y i wsp. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i>, 2018, 41(6): 1215-1223.</p> <p>Harmatz P, Cattaneo F, Ardigo D i wsp. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. <i>Mol Genet Metab</i>. 2018;124(2):152-160.</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01681953, listopad 2021.</p> <p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000979-17/DE, listopad 2021.</p>
rhLAMAN-10	<p>Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y i wsp. Health Related Quality of Life, Disability, and Pain in Alpha Mannosidosis: Long-Term Data of Enzyme Replacement Therapy With Velmanase Alfa (Human Recombinant Alpha Mannosidase). <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i> 2018; 6:1-12.</p> <p>Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F i wsp. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. <i>J Inher Metab Dis</i>. 2018;41(6):1225-1233.</p>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

GBA 2018	Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Velmanase alfa Vom 20. Dezember 2018
HAS 218	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY – LAMZEDE (velmanase alfa), enzyme, RARE DISEASE New medicinal product December 2018
NICE 2018	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Evaluation consultation document, Velmanase alfa for treating alpha-mannosidosis, Issue date: May 2018
ZIN 2018	Proposal for Managed Access Protocol for Lamzede (velmanase alfa) in the Netherlands,
AWMSG 2018	velmanase alfa (Lamzede) 2291 Excluded due to NICE appraisal, 08/02/2018

Pozostałe publikacje

ChPL Lamzede	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_pl.pdf
Orpha 61	https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=PL&Expert=61