Rekomendacja nr 19/2022

z dnia 7 marca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lamzede (welmanaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- 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

w programie lekowym „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Dowody na efektywność kliniczną pochodzą z dwóch badań klinicznych: rhLAMAN-05 oraz rhLAMAN-10. Na podstawie badania rhLAMAN-05 uzyskano istotny spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i względnych. Po 52 tygodniach w populacji ogólnej (względna [%] różnica MD [95% CI] = -70,47 [-78,35; -59,72], bezwzględna [µmol/l] różnica MD [95% CI] = -3,50 [-4,37; -2,62]) oraz 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]). Ponadto odnotowano istotny wzrost stężenia IgG [g/l] po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej (MD [95% CI] = 3,47 [2,12; 4,81]) u pacjentów stosujących WA w porównaniu z PLC. W zakresie analizowanych punktów końcowych korzystniejsze wyniki obserwowano w subpopulacji pediatrycznej. W fazie przedłużonej badania zaobserwowano

utrzymywanie się efektywności w zakresie wpływu na poziom oligosacharydów w osoczu. Niemniej wyniki te dotyczą drugorzędowych punków końcowych.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie ww. badań wykazała istotnie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (5 zdarzeń, z których jedno uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem) natomiast nie wykazano różnic pod względem działań niepożądanym ogółem. W obu badaniach nie raportowano zgonów.

Na niepewność wnioskowania w obszarze oceny klinicznej wpływa fakt, że w badaniach włączonych do analizy klinicznej brały udział niewielkie populacje pacjentów, a analiza została przeprowadzona w populacji węższej niż wnioskowana, gdyż obejmowała pacjentów między 6. a 35. rokiem życia, natomiast w złożonej propozycji programu lekowego nie zawarto ograniczeń wiekowych. Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących stosowania WA we wnioskowanej populacji, a także brak jest badań dotyczących ocenianej interwencji, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na potwierdzenie wnioskowania.

Pod uwagę wzięto oszacowania przedstawione w analizie ekonomicznej, w której przedstawiono, że WA+BSC w miejsce BSC jest Oszacowany ICUR wyniósł Ww. ograniczenia analizy klinicznej przekładają się także na niepewność wnioskowania w analizie ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Lamzede (welmanaza alfa),

Niemniej należy mieć na względzie, że w analizie wpływu na budżet głównym ograniczeniem jest przyjęta wielkość populacji, ponieważ uwzględniono dane z pojedynczego ośrodka klinicznego, tym samym ich ekstrapolacja na populację kraju stanowi duże ograniczenie.

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne. Rekomendacja negatywna (NICE 2018) zwraca uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym oraz na wysokie koszty terapii lekiem Lamzede. Rekomendacja pozytywna (GBA 2018) i pozytywna warunkowa (HAS 2018) zwracają uwagę na umiarkowaną korzyść kliniczną, umiarkowaną korzyść kliniczną w pozaneurologicznych objawach łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy i niewielką kliniczną wartość dodaną w zakresie stabilizacji choroby a także na wątpliwości dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Lamzede podawanego w cotygodniowym wlewie dożylnym.

Wzięto pod uwagę także fakt, że do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r.

Mając na uwadze powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za niezasadne objęcie refundacją Lamzede (welmanaza alfa) w programie lekowym „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)", w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- 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 –

we wskazaniu: w ramach nowego programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)". Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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

Uznaje się ją za chorobę ultrarzadką, gdyż występuje około 1 raz na 500 000 żywych urodzeń. Wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: typ 1 – łagodny, typ 2 – umiarkowany i typ 3 – ciężki.

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 niesamodzielni. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące długości życia i przyczyn śmierci dotkniętych chorobą osób dorosłych.

Alternatywna technologia medyczna

W populacji wskazanej do leczenia welmanazą alfa (WA), brak jest alternatywnej terapii. W związku z tym, wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Lamzede (welmanaza alfa) wskazał najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC) zaznaczając, iż w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji lek ten będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego BSC.

BSC nie jest typową opcją alternatywną, ponieważ nie będzie zastępowane przez WA a uzupełniane o stosowanie tego enzymu, niemniej jednak wybór tego komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Welmanaza alfa (WA) jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy. Sekwencja aminokwasowa białka monomerycznego jest identyczna jak w naturalnie występującym enzymie ludzkim, alfa-mannozydazie. WA 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Lamzede (welmanaza alfa; WA) jest wskazany w leczeniu objawów poza neurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Wskazanie refundacyjne leku Lamzede wnioskowane w proponowanym programie lekowym „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)" obejmuje leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy, czyli jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym tego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania randomizowane:
  - rhLAMAN-05 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy porównujące stosowanie welmanazy alfa (WA) vs. placebo (PLC). Liczba pacjentów ogółem N=25 (WA n=15; PLC n=10), wiek pacjentów od ≥5 do ≤35 lat. Okres obserwacji 52 tygodnie. Ponadto wzięto pod uwagę kluczowe wyniki dla fazy przedłużonej badania (opisane jako badanie rhLAMAN-07 oraz rhLAMAN-09), w których analizie poddano grupę pacjentów kontynuujących leczenie WA oraz grupę pacjentów, którzy po 12 miesiącach stosowania PLC rozpoczęli aktywne leczenie WA. Liczba pacjentów kontynuujących terapię w fazie przedłużonej N=23;
  - rhLAMAN-03 – badanie II fazy dotyczące bezpośredniego porównania WA podawanej dożylnie raz na tydzień w dawkach: 25 j./kg lub 50 j./kg. Liczba pacjentów ogółem N=10 (WA1 n=5; WA2 n=5), wiek pacjentów ≥5 do ≤21 lat. Okres obserwacji 12 miesięcy.
- 4 prospektywne badania nierandomizowane:
  - rhLAMAN-10 - jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy III dotyczące długoterminowej oceny efektywności leczenia WA. Liczba pacjentów ogółem N=33. Okres obserwacji 48 miesiące;
  - rhLAMAN-04 – wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy IIb, będące przedłużoną fazą badania RCT rhLAMAN-03. Liczba pacjentów ogółem N=9, wiek pacjentów ≥5 do ≤21 lat. Okres obserwacji 6 miesięcy.
  - rhLAMAN-02 –
  - rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 -

W Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) zostały przedstawione najważniejsze wyniki dla badania rhLAMAN-05, gdyż jest to jedyne badanie RCT III fazy badanie rejestracyjne oraz dla badania rhLAMAN-10 ponieważ dokonano w nim 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".

W przypadku badania rhLAMAN-05 ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration dla większości analizowanych domen określono jako niskie, jedynie dla obszaru procedura randomizacji – przypisano nieznane ryzyko błędu.

Badanie rhLAMAN-10 oceniano za pomocą skali NICE i uzyskało 6/8 punktów (punkty odjęto w zakresie: *Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe)* oraz *Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania*).

Skuteczność

Badanie rhLAMAN-05

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotnie statystyczną przewagę WA nad PLC dla następujących punktów końcowych:

- zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu - leczenie WA vs PLC prowadzi do:
  - spadku stężenia oligosacharydów w osoczu w stosunku do wartości początkowej:
    - względna zmiana [%] MD=-70,47 [95% CI: -78,35; -59,72; p<0,001],
    - bezwzględna zmiana po [µmol/l] MD=-3,50 [95% CI: -4,37; -2,62; p<0,001];
  - spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku <18 jak również ≥18 lat. Bezwzględna zmiana po [µmol/l] w przypadku:
    - pacjenci <18 lat - MD=-4,4 [95% CI: -6,22; -2,58; p<0,05],
    - pacjenci ≥18 lat - MD=-2,7 [95% CI: -4,00; -1,40; p<0,05];
  - redukcji stężenia oligosacharydów w osoczu o co najmniej 70% w grypie WA u 13 pacjentów (86,7%) i u żadnego z grupy PLC. peto OR=28,03 [95% CI; 5,84; 134,63; p<0,05/p<0,001];
- zmiana stężenia IgG - leczenie WA vc PLC prowadzi do wzrostu stężenia IgG w osoczu, wyrażonego w postaci bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości początkowej. MD=3,47 [95% CI: 2,12; 4,81; p<0,0001].

W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki analizy skuteczności wskazują na nieistotną statystycznie przewagą WA vs PLC 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 w populacji ogólnej pozostałych parametrów oceny funkcji płuc [natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), w tym wyrażonej również jako % wartości należnej (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.

Badanie rhLAMAN-05 - faza przedłużona badania

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie WA prowadzi do istotnego statystycznie:

- obniżenia stężenia oligosacharydów w osoczu, wyrażonego w postaci względnej zmiany, zarówno w populacji pacjentów:
  - z kontynuacją leczenia WA, średnia=-62,9 [95% CI: -85,9; -40,0],
  - przestawionych z PLC na terapię WA, średnia=-55,7 [95% CI: -76,4; -34,9];
- poprawy wartości FVC%, wyrażonych w postaci bezwzględnej zmiany, w populacji pacjentów z kontynuacją leczenia WA, średnia=12,4 [95% CI: 2,3; 22,5];
- wzrostu stężenia IgG w osoczu, wyrażonego w postaci względnej zmiany, zarówno w populacji pacjentów:
  - z kontynuacją leczenia WA, średnia=47,2 [95% CI: 30,2; 64,3],
  - przestawionych z PLC na terapię WA, średnia=37,3 [95% CI: 24,9; 49,7].

Badanie rhLAMAN-10

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

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu
  - bezwzględna zmiana średnia ± SD=-4,59±3,23 (p<0,001),
  - względna zmiana średnia ± SD=-62,8±33,61 [95% CI -74,7; -50,8; p<0,001];
- poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT
  - bezwzględna zmiana średnia ± SD=6,38±10,54 (p=0,001),
  - względna zmiana średnia ± SD=13,77±25,83 [95% CI: 4,61; 22,92; p=0,004];
- poprawy natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (FVC%)
  - bezwzględna zmiana średnia ± SD=8,1±14,8 [95% CI: 2,4; 13,7; p=0,007],
  - względna zmiana średnia ± SD=10,5±20,9 [95% CI: 2,6; 18,5; p=0,011];
- poprawy funkcji płuc mierzonej zmianą w momencie ostatniej obserwacji:
  - natężonej pojemności życiowej płuc (FVC),
    - bezwzględna zmiana średnia ± SD=0,58±0,70 [95% CI: 0,3; 0,9; p<0,001],
    - względna zmiana średnia ± SD=28,38±37,79 [95% CI: 14,0; 42,8; p<0,001];
  - natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)
    - bezwzględna zmiana średnia ± SD=0,40±0,62 [p=0,002],

  - względna zmiana średnia ± SD=21,31±35,71 [p=0,003];
- szczytowego przepływu wydechowego (PEF)
  - bezwzględna zmiana średnia ± SD=1,16±1,73 [p=0,001],
  - względna zmiana średnia ± SD=32,24±56,08 [p=0,004];

- poprawy funkcji motorycznych mierzonych względną zmianą w momencie ostatniej obserwacji test BOT-2 względna zmiana średnia ± SD=13,0±33,9 [95% CI: 1,0; 25,0; p=0,035];
- poprawy funkcji poznawczych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania
  - bezwzględna zmiana średnia ± SD=0,27±0,64 [p=0,023],
  - względna zmiana średnia ± SD=5,34±10,45 [p=0,006];
- bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha, bezwzględna zmiana średnia ± SD=-2,83±7,14 [p=0,03];
- zmiany stężenia IgG
  - bezwzględna zmiana średnia ± SD=3,1±1,6 [p<0,001],
  - względna zmiana średnia ± SD=44,1±27,2 [95% CI: 32,6; 55,6; p<0,001];
- względnej zmiany oceny jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L), średnia ± SD=11,23±24,72 [95% CI: 0,790; 1,668; p=0,0036].

W przypadku poniższych punktów końcowych wyniki analizy nie były istotne statystycznie:

- poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT,
- poprawy wartości FEV_1% (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.

Bezpieczeństwo

Badanie rhLAMAN-05

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem WA a PLC, z wyjątkiem znamiennie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie WA, Peto OR = 7,389 [95% CI: 1,041; 52,455; p<0,05]. Jednocześnie stosowanie WA w porównaniu z PLC prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika NNH=4 [95% CI: 2; 20; p<0,05].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem; działania niepożądane ogółem (ang. treatment-related); ciężkie działania niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; infekcje i zarażenia pasożytnicze; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; zaburzenia układu nerwowego; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; zaburzenia układu immunologicznego.

Badanie rhLAMAN-10

Do najczęstszych (u ponad 25% chorych) zdarzeń niepożądanych podczas leczenia WA 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, sepsę; każde z tych zdarzeń wystąpiło u 1. pacjenta.

Więcej działań niepożądanych raportowano u pacjentów pediatrycznych, którzy były dłużej leczeni wnioskowaną terapią.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Lamzede (welmanaza alfa, WA) najczęściej występującymi 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 WA w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lamzede na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex.

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Lamzede. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 25 pacjentów, pochodzących z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w roku 2021 – 14. Najwięcej zgłaszano w grupie wiekowej 5 – 11 lat (40%). Do zgłaszanych działań niepożądanych należą: zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania (gorączka, zaostrzenie choroby), zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy), Zaburzenia psychiatryczne (pobudzenie), Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, rumień)

Na stronach FDA, URPL i Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Lamzede (welmanaza alfa, WA).

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej związane są w szczególności z następującymi aspektami:

- brak badań wtórnych dotyczących stosowania WA we wnioskowanej populacji;
- odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym WA porównywano z PLC;

- niewielkie liczebności pacjentów w odnalezionych badaniach, co prawdopodobnie wynika to z faktu, że alfa-mannozydoza jest chorobą ultrarzadką i trudno jest zrekrutować większą liczbę chorych do 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)
- przeprowadzone badania kliniczne obejmowały pacjentów między 6. a 35. rokiem życia, a złożona propozycja programu lekowego 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.;
- wszystkie badania z 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;
- jednym z przyjętych punktów końcowych 3MSCT. 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 ultrarzadką – zespół Morquio A (mukopolisacharydoza IV), pojedyncze doniesienia w innych jednostkach chorobach;
- brak sprecyzowanego kodu ICD-10 na wnioskowane wskazanie. Kod E77.1. obejmuje łącznie 4 jednostki chorobowe, wszystkie będące ultrarzadkimi schorzeniami o zbliżonym obrazie klinicznym. Są to choroby genetyczne, charakteryzujące się wadami rozwojowymi oraz zaburzeniami rozwoju psychoneurologicznego.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Lamzede (welmanaza alfa; WA) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności-kosztów (ang. Cost Utility Analysis, CUA). W analizie przyjęto:

- komparator: najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjenta). Przyjęto, że wyniki z obydwu perspektyw są tożsame;
- horyzont czasowy: dożywotni (100 letni);
- kategorie kosztowe: koszty substancji czynnych, podania i diagnostyki, BSC oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Jednocześnie należy podkreślić, że dokonywano porównania WA+BSC vs. BSC.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WA+BSC w miejsce BSC jest Oszacowany ICUR wyniósł

Przy wartości ICUR określonej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- - Lamzede 10 mg à 1 fiolka;
- - Lamzede 5 fiolek à 10 mg;
- - Lamzede 10 fiolek à 10 mg.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- deterministyczną analizę wrażliwości (DEA) –
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) –

Ograniczenia

Ograniczeniami w analizie ekonomicznej są wszystkie ograniczenia zidentyfikowane w analizie klinicznej, z której pochodzą dane wejściowe do obliczeń.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

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

W związku z wykazaniem wyższości stosowania welmanaza alfa (WA) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) nad BSC w badaniu RCT (rhLAMAN-05), nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lamzede (welmanaza alfa) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)".

Założenia analizy:

- perspektywa: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. 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.

- horyzont czasowy: 3-letni;
- uwzględnione kategorie kosztowe jak w analizy ekonomicznej;
- liczebność populacji w:
  - I roku
  - II roku
  - III roku

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Lamzede (welmaza alfa; WA) spowoduje

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości uwzględniając alternatywne scenariusze dla danych dotyczących chorobowości i danych dotyczących zapadalności. 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%).

Obliczenia własne Agencji

W 2020 roku funkcjonowało łącznie 8 programów lekowych, które dotyczyły rozpoznań sklasyfikowanych w kodzie E – *zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej*. W ramach tych programów leczono łącznie 251 pacjentów i wydatkowano kwotę 129,6 mln zł.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest przyjęta wielkość populacji, ponieważ uwzględniono dane pozyskane od jednego eksperta klinicznego, działającego w pojedynczym ośrodku klinicznym, przez co ekstrapolacja tych doświadczeń na populację kraju stanowi ograniczenie.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do programu lekowego

W oparciu o odnalezione dowody naukowe oraz uwagi zgłoszone przez ekspertów EMA w trakcie procesu rejestracji zasadne wydaje się wskazanie w kryterium kwalifikacji

Ponadto program nie powinien być kierowany do pacjentów po . Wydaje się również, że celem zapewnienia odpowiedniej jakości udzielanych świadczeń, niezbędne jest sprecyzowanie postaci łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy.

Ankietowani eksperci zwrócili uwagę na doprecyzowanie kryterium kwalifikacji, rozszerzenie pakietu diagnostycznego oraz dodanie kryteriów wyłączenia związanych .

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia alfa-mannozydozy.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 3 agencji HTA, w tym:

- pozytywna (Niemcy, GBA 2018) - zwraca się uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą;
- pozytywna warunkowo (Francja, HAS 2018) – wskazuje się na umiarkowaną korzyść kliniczną w pozaneurologicznych objawach łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy i niewielką kliniczną wartość dodaną w zakresie stabilizacji choroby a także na wątpliwości dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Lamzede podawanego w cotygodniowym wlewie dożylnym;
- negatywna (Wielka Brytania, 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.

Ponadto walijska organizacja AWMSG w 2018 r. z uwagi na negatywną rekomendację NICE 2018 odmówiła przeprowadzenia oceny leku Lamzede.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Lamzede (welmanaza alfa)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.09.2019 r, Ministra Zdrowia znak: (PLR.4600.676.2019, PLR.4600.675.2019, PLR.4600.674.2019), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761; proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754; proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747 w ramach programu lekowego: „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 17/2022 z dnia 7 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Lamzede (welmanaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)"

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2022 z dnia 7 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Lamzede (welmanaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)"
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.56.2019 „Lamzede (welmanaza alfa) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)". Data ukończenia: 24 lutego 2022 r.