



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie 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 ramach programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa, charakteryzująca się niedoborem odporności, dysmorfią 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. Alfa-mannozydoza jest uznawana za chorobę ultraradką. Występuje około 1 raz na 500 000 żywych urodzeń. Rokowanie długoterminowe określone jest jako złe. Postępujące zwyrodnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe prowadzi do uzależnienia od wózka inwalidzkiego.*

*Welmanaza alfa jest lekiem stanowiącym enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ) w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą typu 1 i 2 (łagodną do umiarkowanej). Według szacunków, na terenie Polski może żyć aktualnie kilku pacjentów z rozpoznaniem alfa mannozydazy.*



### Dowody naukowe

Dowody na efektywność kliniczną pochodzą z dwóch badań klinicznych: rhLAMAN-05 oraz z badania rhLAMAN-10. Badanie rhLAMAN-05 to wieloośrodkowa, podwójnie zamaskowana, randomizowana próba kliniczna, w której oceniano, w okresie 12 miesięcy, efektywność kliniczną welmanazy alfa (VA) (n=15) w porównaniu z placebo (PLC) (n=10), w populacji pacjentów z alfa mannozydozą w wieku od  $\geq 5$  do  $\leq 35$  lat.

W wyniku terapii uzyskano istotny spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i względnych, jak również istotny wzrost stężenia IgG [g/l]. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między grupami (w tym dla drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiany wyniku w teście wchodzenia po schodach 3MSCT), w teście 6MWT, pod względem zmiany wartości FVC% ( $p > 0,05$ ). W zakresie analizowanych punktów końcowych korzystniejsze wyniki obserwowano w subpopulacji pediatrycznej. W fazie przedłużonej badania dodatkowo zaobserwowano utrzymywanie się efektywności w zakresie wpływu na poziom oligosacharydów w osoczu oraz osiągnięto istotną zmianę w zakresie wartości FVC% w grupie kontynuujących leczenie. W długoterminowym badaniu otwartym rhLAMAN-10 wykazano natomiast, że leczenie VA pacjentów z alfa-mannozydozą, prowadzi między innymi do istotnego spadku stężenia oligosacharydów, poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, poprawy FVC%, FVC, FEV1 oraz PEF, poprawy funkcji poznawczych oraz jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L).

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wymienionych 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 niepożądanych ogółem. W obu badaniach nie raportowano zgonów.

### Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie WA+BSC w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

[redacted] Analiza wpływu na budżet wykazała z kolei, że objęcie refundacją leku Lamzede będzie się wiązało [redacted]

Rekomendacje refundacyjne są rozbieżne. Agencja niemiecka GBA (2018) wydała rekomendację pozytywną, francuska HAS (2018) warunkowo pozytywną, a brytyjska NICE (2018) negatywną. W pozytywnych opiniach wskazuje się na dodatkową korzyść związaną z terapią, jednakże zwraca się uwagę na ograniczone dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa.

*NICE 2018 zwróciło uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności związane z modelem ekonomicznym i wysokie koszty terapii.*

**Główne argumenty decyzji**

*Dowody kliniczne wskazują na umiarkowaną skuteczność terapii substytucyjnej w zakresie ocenianych punktów końcowych, z nieco wyższą efektywnością w młodszej subpopulacji. Ultra-rzadki charakter choroby powoduje, że przeprowadzenie odpowiednich badań wysokiej jakości jest trudne, niemniej do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań, wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r.*

*Efektywność kosztowa leczenia jest [redacted]. Ze względu na bardzo ograniczoną populację docelową, obciążenie budżetu płatnika publicznego jest umiarkowane.*

*W związku z powyższym, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.56.2019 „Lamzede (welmanaza alfa) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”. Data ukończenia: 24.02.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 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 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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