

## Rekomendacja nr 56/2021

z dnia 25 maja 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny leku Kanuma (sebelipaza alfa)  
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem  
lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kanuma, Sebelipazum alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, na dotychczas proponowanych warunkach.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii u dzieci i dorosłych opiera się na wynikach porównania sebelipazy alfa (SEB) z placebo na podstawie randomizowanego badania ARISE (LAL-CL02) oraz jednoramiennego badania LAL-CL06.

Bardzo istotny jest fakt, że w badaniach ARISE i LAL-CL06 nie analizowano bezpośrednio wpływu terapii na przeżycie chorych dzieci i dorosłych. Może to sugerować nieznaczny wpływ choroby na długość życia pacjentów z późną postacią LAL-D (niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej, ang. lysosomal acid lipase deficiency). Świadczą o tym również założenia analizy ekonomicznej dla tej postaci choroby (100-letni horyzont czasowy).

Ocenianymi pod względem skuteczności punktami końcowymi były m. in. parametry związane z funkcjonowaniem wątroby, zmiana stężenia lipidów, czy ocena wątroby i śledziony. W badaniu ARISE wykazano przewagę wnioskowanej terapii, m.in. w podgrupach pacjentów w zakresie normalizacji aktywności AlAT (ang. alanine transaminase, aminotransferaza alaninowa), AspAT (ang. aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa), GGT (glutamylotransferaza), zmniejszenia aktywności tych enzymów, zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL czy [redacted]. Terapią ta nie wiąże się więc

z możliwością wyleczenia tych pacjentów i wpływa na zmianę parametrów dotyczących funkcjonowania części organów wewnętrznych.

W ocenie bezpieczeństwa, w fazie zaślepionej badania ARISE u chorych stosujących sebelipazę alfa najczęściej odnotowywano występowanie bólu głowy, gorączki oraz zakażenia górnych oddechowych, biegunki i ból jamy ustnej. Występowanie zapalenia gardła było istotnie statystycznie częstsze u pacjentów z grupy kontrolnej.

Należy zauważyć, że zarówno w obu grupach chorych z badania ARISE, jak i w badaniu LAL-CL06, badani mogli stosować leczenie wspomagające (leki obniżające stężenie lipidów) w czasie ich trwania. Badanie LAL-CL06 oraz fazę przedłużoną badania ARISE charakteryzuje również brak zaślepienia.

Odrębną populację chorych stanowią niemowlęta z szybko postępującą postacią LAL-D. Należy zauważyć, iż u tych pacjentów, objawy są nasilone, a postęp choroby w krótkim czasie może spowodować dysfunkcję narządów i prowadzić do wystąpienia zgonu pacjenta przed ukończeniem pierwszego roku życia.

W populacji niemowląt, skuteczność terapii sebelipazą alfa oparto w dużej mierze na wynikach jednoramiennego badania VITAL (LAL-CL03), które zestawiono względem historycznej grupy kontrolnej nieleczonych chorych z badania LAL-1-NH01, opisującego naturalny przebieg choroby. Zaobserwowano różnice w odniesieniu do przeżycia niemowląt, które wykazywały brak wzrostu lub inne oznaki szybko postępującej choroby w czasie pierwszych 6 m. ż., a ok. 67% chorych stosujących sebelipazę alfa osiągnęło co najmniej 12 miesięcy życia. W historycznej grupie kontrolnej żadne z 21 niemowląt nie dożyło 8 m. ż.

Zaobserwowano również

Zmiany odnotowano już od 1 tygodnia

terapii.

W badaniach nie odnotowano przypadków zgonu, które zostałyby uznane za związane z badanym lekiem. W badaniu VITAL u niemowląt najczęściej występowały takie zdarzenia niepożądane jak: biegunka i wymioty, gorączka, kaszel, katar i zapalenie nosogardzieli. U 4 chorych zaobserwowano łagodne reakcje związane z wlewem. W badaniu LAL-CL08 ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich niemowląt.

W związku z powyższym, wydaje się, iż ewentualnie niemowlęta z wczesną postacią choroby, odniosłyby korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii. Jednakże należy mieć na uwadze ograniczenia związane z czasem obserwacji (okres obserwacji wynosił do 5 lat, występowały różne punkty odcięcia danych) oraz z jednoramiennym badaniem.

Przedstawione w analizie wyniki charakteryzuje duży stopień heterogeniczności ze względu na różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach (m.in. postać choroby, wiek uczestników badania), w związku z powyższym należy zachować znaczną ostrożność przy porównywaniu wyników odnoszących się do oceny poszczególnych parametrów.

Obecność przeciwciał przeciwko lekowi potwierdzono u części pacjentów z analizowanych badań, a u tych pacjentów z badania LAL-CL08 (6 pacjentów) oraz 2 pacjentów z badania VITAL zaobserwowano również obecność przeciwciał neutralizujących. W związku z obecnością

przeciwciał neutralizujących u 1 chorego wystąpiła nieoptymalna odpowiedź na leczenie (określona w protokole badania LAL-CL08).

W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na brak dostępności innych refundowanych opcji leczenia, które wpływają na zahamowanie progresji choroby.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, stosowanie produktu leczniczego Kanuma w miejsce leczenia wspomagającego jest

Zgodnie z powyższym, wnioskowana technologia

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu wiązałoby się

Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

Uwzględniono również odnalezione rekomendacje refundacyjne. W przypadku rekomendacji negatywnych wskazywano na wysokie koszty wnioskowanej terapii oraz ograniczone dowody na skuteczność kliniczną czy niepewność dotyczącą długoterminowych korzyści płynących z leczenia.

Powyższe dowody naukowe i zebrane dane nie stanowią wystarczających przesłanek za wydaniem pozytywnej rekomendacji.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Kanuma, Sebelipazum alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375, proponowana cena zbytu netto wynosi zł

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej:

### **Problem zdrowotny**

E75.52 – choroba Wolmana;

E75.6 – zaburzenia spichrzania lipidów, nieokreślone

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. lysosomal acid lipase deficiency – LAL-D) jest bardzo rzadko rozpoznawanym schorzeniem, dziedziczącym się autosomalnie recesywnie. Białko LAL jest kodowane przez gen LIPA zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 w pozycji 10q23.31. Mutacja tego genu powoduje deficyt LAL prowadzący do odkładania estrów cholesterolu i triacylogliceroli

m.in. w hepatocytach, śledzionie i makrofagach. Najczęściej mutacją jest c.894G>A stwierdzana u ponad 50% chorych na LAL-D.

W zależności od stopnia deficytu LAL wyróżnia się 2 fenotypy choroby: postać wczesną (dawniej zwaną chorobą Wolmana), występującą w okresie niemowlęcym, charakteryzującą się brakiem lub śladową aktywnością LAL, oraz postać późną (choroba spichrzania estrów cholesterolu, cholesteryl ester storage disease – CESD), zwykle występującą u starszych dzieci, lecz również u dzieci młodszych i dorosłych, charakteryzującą się obniżoną w różnym stopniu aktywnością LAL.

Częstość występowania postaci wczesnej oszacowano na 1:350 -500 tys., a późnej na 1:40 -50 tys.; podkreśla się jednak niską wykrywalność LAL-D, a więc częstość występowania tej choroby może być większa.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej za komparator dla wnioskowanej technologii uznano leczenie BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie wspomagające), czyli leczenie objawowe choroby.

W Polsce brak jest substancji czynnych finansowanych ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualny standard leczenia obejmuje m.in: stosowanie diety wykluczającej produkty bogate w cholesterol i trójglicerydy, leków obniżających stężenie cholesterolu i lipidów, przeszczep komórek krwiotwórczych.

Mając na uwadze powyższe wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką lizosomalną kwaśną lipazą (ang. recombinant human lysosomal acid lipase, rhLAL). Sebelipaza alfa katalizuje zachodzącą w lizosomach hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. Uzupełnienie niedoboru enzymu LAL prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie i aktywności aminotransferaz oraz umożliwia metabolizm estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach, prowadząc do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein, LDL), cholesterolu nie-HDL (ang. non-high-density lipoprotein, non-HDL) i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kanuma (sebelipaza alfa) jest zarejestrowana do stosowania jako:

- długookresowa enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. lysosomal acid lipase, LAL).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **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.*

Populację docelową analizy stanowią chorzy w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania oceniające skuteczność sebelipazy alfa i leczenia wspomagającego (SEB+BSC) w porównaniu z placebo i możliwością stosowania leczenia wspomagającego (PLC+BSC) u dzieci i dorosłych oraz niemowląt.

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie na podstawie danych z badań klinicznych:

- ARISE (LAL-CL02) – (SEB+BSC vs PLC+BSC) (publikacja Burton 2015) podwójnie zaślepione, randomizowane, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie III fazy. Wiek  $\geq 4$  r.ż. Liczba pacjentów: 36 w grupie SEB+BSC, 30 w grupie PLC+BSC.

Okres obserwacji:

Etap I – 20 tyg.

Etap II (otwarta, przedłużona faza badania, stosowanie SEB przez wszystkich pacjentów):

- do 36 tyg. (publikacja Burton 2015)

- do 130 tyg. (publikacja EMA 2015)

- do 52 tyg. (publikacja Wilson 2018)

- do 256 tyg. (NCT01757184)

- LAL-CL06 (SEB+BSC) (abstrakty konferencyjne Burton 2019, Burton 2018, Burton 2017, Goodman 2017a, Friedman 2016, dodatkowe dane z bazy Clinical Trials [NCT02112994] jednoramienne, otwarte badanie fazy II. Wiek powyżej 8 miesiąca życia. Okres obserwacji: do 3 lat (36 mies.). Liczba pacjentów: 31 w grupie SEB+BSC.
- VITAL (LAL-CL03) (SEB+BSC) (publikacja Vijay 2021, Jones 2017, EMA 2015) - badanie jednoramienne, z historyczną grupą kontrolną, otwarte badanie fazy II/III. Wiek poniżej 8 miesiąca życia. Okres obserwacji: do 5 lat. Liczba pacjentów: 9 w grupie SEB+BSC.
- LAL-CL08 (SEB+BSC) (publikacja Vijay 2021, Jones 2018, abstrakty konferencyjne Jones 2017a, Jones 2018a, poster Vijay 2019) - jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II. Wiek poniżej 8 miesiąca życia. Okres obserwacji: do 3 lat ( $\pm 7$  tyg.). Liczba pacjentów: 10 w grupie SEB+BSC.
- LAL-1-NH01 - jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie, które obejmowało populację nieleczonych chorych i stanowiło historyczną grupę kontrolną dla części porównań z badaniem VITAL.

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniu ARISE (LAL-CL02) ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Ocenę jakości włączonych badań jednoramiennych przeprowadzono przy pomocy skali NICE (w każdym badaniu wskazano na brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania):

- LAL-CL06 - 7/8 punktów;
- VITAL (LAL-CL03) - 7/8 punktów;
- LAL-1-NH01 - 6/8 punktów (również brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);
- LAL-CL08 - 7/8 punktów.

### *Skuteczność*

#### **Populacja dzieci i dorosłych**

#### **Porównanie bezpośrednie SEB+BSC vs PLC+BSC (badanie ARISE (LAL-CL02))**

Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwał 20 tygodni.

#### Parametry oceny funkcjonowania wątroby

Różnice istotne statystycznie na korzyść SEB+BSC w porównaniu z PLC+BSC wykazano w ocenie:

1. normalizacji aktywności AIAT (ang. alanine transaminase, aminotransferaza alaninowa) w podgrupach pacjentów ogółem oraz z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania

W 20. tyg. badania normalizację aktywności AIAT odnotowano ogółem u około 31% chorych stosujących SEB oraz u około 7% chorych w grupie kontrolnej. Wartość parametru NNT wyniosła 5.

2. normalizacji aktywności AspAT (ang. aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa) w podgrupach pacjentów ogółem, z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania oraz z AIAT  $\geq$ 3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania

Normalizację aktywności AspAT w badaniu ARISE wykazano ogółem u około 42% chorych stosujących SEB oraz u około 3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a wartość parametru NNT wyniosła 3.

3. normalizacji aktywności GGT (glutamylotransferazy) ogółem
4. zmniejszenia aktywności AIAT względem wartości początkowych
5. zmniejszenia aktywności AIAT
6. zmniejszenia aktywności AspAT

Średnie obniżenie AspAT w grupie badanej wynosiło -41,9 j./l, co odpowiada średniej zmianie względem wartości początkowej o 44%. W grupie kontrolnej stężenie AspAT obniżyło się średnio o 6,3 j./l, co odpowiada średniej zmianie względem wartości początkowej o 7%.

W grupie stosującej SEB odnotowano po 20 tyg. terapii redukcję aktywności AIAT i AspAT średnio o odpowiednio 53% i 44%, tymczasem w grupie kontrolnej średnia zmiana (redukcja) wynosiła odpowiednio 6% i 7%.

#### Parametry oceny dyslipidemii

Różnice istotne statystycznie na korzyść SEB+BSC w porównaniu z PLC+BSC wykazano dla:

1. Zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL
2. Zmniejszenia stężenia cholesterolu nie-HDL
3. Zmniejszenia stężenia triglicerydów w podgrupie pacjentów ogółem
4. Zwiększenia stężenia cholesterolu HDL w podgrupach pacjentów ogółem oraz z AIAT <3xGGN w chwili rozpoczęcia badania

5. zmniejszenia liczby cząstek LDL
6. zmniejszenia stężenia apolipoproteiny B
7. zmniejszenia stężenia apolipoproteiny A1

Istotną poprawę biomarkerów aterogenności (tj. liczby cząstek LDL, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu HDL i cholesterolu nie-HDL) u chorych stosujących SEB obserwowano niezależnie od statusu dotyczącego stosowania leków obniżających poziom lipidów w chwili rozpoczęcia badania.

#### Ocena parametrów związanych z funkcjonowaniem narządów

Różnice istotne statystycznie na korzyść SEB+BSC w porównaniu z PLC+BSC wykazano dla:

1. zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie

Średnia zmiana (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie wynosiła w populacji ogólnej, w grupie badanej 32% a w grupie kontrolnej 4,2%.

2. zmniejszenia objętości wątroby w podgrupach pacjentów ogółem oraz z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania
3. zmniejszenia rozmiaru śledziony względem wartości początkowych

Odnotowano zmniejszenie rozmiaru śledziony względem wartości początkowych (o 6,8%). W grupie kontrolnej wykazano zaś wzrost rozmiaru śledziony o 5,8%.

#### Jakość życia

#### Długookresowa ocena skuteczności SEB na podstawie fazy przedłużonej badania ARISE (publikacja Burton 2015, Wilson 2018)

Przedstawiono wyniki dla dodatkowych 16 tygodni terapii w ramach fazy przedłużonej (Burton 2015). Dane do 52 tygodni pochodziły z publikacji Wilson 2018 i abstraktu konferencyjnego Goodman 2016, a dla 256 tygodni z bazy The U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials).

W czasie 256 tyg. normalizację aktywności AIAT i AspAT u chorych kontynuujących stosowanie SEB odnotowano odpowiednio u 55,6% i 69,4% chorych.

U chorych kontynuujących stosowanie SEB w czasie 52 tyg. terapii zmniejszenie stłuszczenia wątroby ocenianego morfometrią o  $\geq 5$  pkt odnotowano u 58,3% chorych. Odnotowana średnia zmiana

objętości wątroby w badaniu MRI wynosiła po 20 tyg. terapii -10,3% w grupie stosującej SEB i -2,7% w grupie kontrolnej. Wg wyników dla fazy przedłużonej badania ARISE w czasie 256 tyg. średnia zmiana objętości wątroby w badaniu MRI wynosiła -24,0%. W badaniu wykazano także iż u 12 chorych kontynuujących stosowanie SEB, u których wykonano biopsję wątroby w chwili rozpoczęcia badania i w tyg. 52., u 50% wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o  $\geq 2$  stopnie, a u 16,7% chorych wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień.

#### **Ocena skuteczności SEB (badanie LAL-CL06)**

Wyniki badania LAL-CL06 pochodzą z bazy ClinicalTrials.gov (NCT02112994) (dane do 144 tygodni obserwacji (36 mies.)), z abstraktu konferencyjnego Burton 2019 (do 144 tyg. obserwacji), z abstraktu konferencyjnego Goodman 2017a, Burton 2017 i Burton 2018 (do 96 tyg. obserwacji tj. 24 mies.).

Odsetek chorych ze stwierdzoną aktywnością AlAT oraz AspAT  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  wynosił w badaniu odpowiednio 84,2% i 94,7% po 36 mies. terapii SEB. Wyniki badania wskazują, iż stosowanie SEB skutkowało obniżeniem aktywności transaminaz w 36. mies. badania o odpowiednio -43,2% i -32,7% dla AlAT i AspAT oraz obniżeniem aktywności GGT o 34,3%.

Wartości stężeń cholesterolu LDL i nie-HDL w 24. mies. badania uległy obniżeniu o 28,0% względem wartości początkowych. Wartość stężenia cholesterolu HDL w tym samym punkcie czasowym uległa zwiększeniu o 31% względem wartości na początku badania. W 36. mies. badania obserwowano dalsze zmiany stężeń lipidów. Dla cholesterolu LDL, HDL i całkowitego cholesterolu zmiany te wynosiły kolejno -34,3%, 30,3% i -24,4%, natomiast dla triglicerydów -19,4%.

W badaniu oceniano także odsetek chorych z zaobserwowaną zmianą wyniku w klasyfikacji Child-Pugh (skalę wykorzystano w celu oceny wpływu sebelipazy alfa na czynność wątroby). Im wyższa wartość, tym wyższa klasa w skali Child-Pugh i gorszy stan wątroby chorego. U większości chorych nie zaobserwowano pogorszenia czynności wątroby w 36. mies. badania względem wartości otrzymanej na początku badania a u 1 (5,6%) chorego stwierdzono obniżenie wyniku w klasyfikacji Child-Pugh z klasy A na klasę B.

Obniżenie o  $\geq 2$  punkty w skali dla stłuszczenia mikropęcherzykowego oraz dla zapalenia komórek zrazikowych zaobserwowano u 26,7% chorych i 6,7% chorych. Wzrost wyniku o  $\geq 2$  punkty zaobserwowano u 6,7% chorych dla zapalenia komórek zrazikowych. Na początku badania u 20 chorych stwierdzono zwłóknienie wątroby a u 8 marskość.

Zwłóknienie wątroby w 24. miesiącu badania stwierdzono u 12 chorych, a marskość wątroby u 4 chorych.

W badaniu odnotowano obniżenie objętości [redacted] i śledziony względem wartości obserwowanych na początku badania [redacted] i śledziony. [redacted] i -16,8% odpowiednio dla objętości [redacted] i śledziony.

#### **Populacja niemowląt**

#### **Ocena skuteczności SEB (badanie VTAL (LAL-CL03))**

W badaniu wykazano istotny klinicznie wpływ SEB na poprawę przeżycia u niemowląt z niedoborem LAL, które wykazywały brak wzrostu lub inne oznaki szybko postępującej choroby w czasie pierwszych 6 mies. życia. Około 67% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 12 m.ż., a około 56% chorych



przeżyło do  $\geq 60$ . m.ż. Mediana wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat. W historycznej grupie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż.

W badaniu u chorych stosujących SEB odnotowano poprawę wskaźnika WFA (wskaźnik masy ciała w zależności od wieku) i LFA (wskaźnik długości ciała w zależności od wieku) na siatce centylowej w czasie terapii SEB. Według danych z publikacji EMA 2015 w historycznej grupie kontrolnej w badaniu LAL-1-NH01, obserwowano spadek WFA i LFA w miarę upływu czasu.

W chwili rozpoczęcia badania odsetek chorych spełniających kryteria niedożywienia (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi) wynosił odpowiednio 50%, 25% i 25%. Wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii SEB odnotowano zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia. W 12. mies. badania tylko u 1 chorego odnotowano zahamowanie wzrostu (u żadnego chorego nie wykazano wyniszczenia lub niedowagi). W badaniu VITAL do 60 mies. terapii u wszystkich chorych stosujących SEB występował brak zahamowania wzrostu, wyniszczenia czy niedowagi.

W badaniu VITAL wykonano przesiewowy test rozwoju Denver II, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. W analizie wykonanej dla chorych którzy osiągnęli  $\geq 24$  m.ż. czterech z pięciu chorych uzyskało wynik „normalny” w testowanych kategoriach. Wynik dla 1 chorego oceniono jako „normalny” w trzech z czterech kategorii (sklasyfikowany jako „podejrzany” pod względem językowym). Najstarszy pacjent w badaniu poszedł do przedszkola w wieku 3 lat i uczęszczał do szkoły bez żadnych trudności w porównaniu z rówieśnikami.

#### **Ocena skuteczności SEB (LAL-CL08)**

Badanie obejmowało niemowlęta (do 8 m.ż.) z szybko postępującą postacią LAL-D.

W badaniu LAL-CL08 odsetek chorych, którzy osiągnęli 12. mies. życia wynosił 90,0%, natomiast do 18. i 24. mies. przeżyło po 80,0% chorych. Odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. mies. życia w badaniu wynosił 75,0%. W publikacji Vijay 2021 wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%. Mediana wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 lat (2,3; 3,4). W badaniu odnotowano 2 zgony, które zostały uznane jako niezwiązane z badanym lekiem. Mediana wieku w momencie zgonu wynosiła 9,33 (zakres: 4,9; 13,8) miesięcy.

U chorych uczestniczących w badaniu odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych. Na początku badania wskaźnik WFA był niski (mediana percentyli WFA wynosiła 1,059), a następnie obserwowano wzrost wyniku wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia (po 39 mies. mediana percentyli WFA wynosiła 76,143).

W badaniu oceniano odsetek chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą. Odnotowano poprawę w analizowanych parametrach po 39 mies. terapii. Odsetek chorych zmniejszył się z 44,4% na początku badania [redacted] w przypadku parametru zahamowanie rozwoju. Biorąc pod uwagę punkty końcowe dotyczące wyniszczenia organizmu i niedowagi, zaobserwowano obniżenie [redacted] z wartości, odpowiednio, 55,6% i 60,0% na początku badania. Zahamowania rozwoju, wyniszczenia czy niedowagi nie odnotowano u żadnego z chorych już po 12 mies. terapii SEB.

#### ***Bezpieczeństwo***

#### ***Populacja dzieci i dorosłych***

#### **Bbadanie ARISE (LAL-CL02)**

W czasie 20 tygodni w fazie przedłużonej badania nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 2,8% chorych w grupie badanej, natomiast nie zaobserwowano ich u chorych w grupie kontrolnej. Działania niepożądane odnotowano u 13,9%

chorych w grupie badanej i u 20,0% chorych w grupie kontrolnej. W fazie otwartej był spójny z profilem ustalonym w czasie fazy podwójnie zaślepionej. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 5,6% chorych w grupie badanej i u 3,3% chorych w grupie kontrolnej, a o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano u 8,3% chorych w grupie badanej i 3,3% chorych w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

U chorych kontynuujących stosowanie SEB w fazie przedłużonej ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 16,7% chorych. Poszczególne zdarzenia występowały jedynie u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 5,6%).

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 20 tyg. odnotowano u około 86% chorych w grupie badanej i u około 93% chorych w grupie kontrolnej. Jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Większość odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie. U chorych kontynuujących stosowanie SEB w badaniu ARISE w fazie przedłużonej zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 97,2% chorych (większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych także miała nasilenie łagodne lub umiarkowane). Żaden chory nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych w fazie zaślepionej badania u chorych stosujących SEB najczęściej występował ból głowy (27,8% chorych), gorączka (19,4% chorych) oraz zakażenie górnych oddechowych, biegunka i ból jamy ustnej (każde u 16,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej odnotowywano ból głowy, krwawienie z nosa, zakażenie górnych oddechowych, gorączkę (każde u 20% chorych).

Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść badanej interwencji) odnotowano dla częstości występowania zapalenia gardła. Dla żadnego z pozostałych odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W fazie przedłużonej badania u chorych najczęściej występował ból głowy (52,8% chorych), zapalenie nosogardzieli (47,2% chorych), gorączka (41,7% chorych), kaszel (33,3% chorych) i zakażenie górnych dróg oddechowych/ból nadbrzusza (po 27,8% chorych).

W czasie 20 tyg. leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej  $\geq 1$  pozytywny wynik testu ELISA na obecność ADA (ang. anti-drug antibodies – przeciwciała skierowane przeciwko lekowi) odnotowano u 5 (14,3%) chorych stosujących SEB. Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwałe, a obecność przeciwciał nie miała wpływu na wyniki bezpieczeństwa czy skuteczności

#### **Badanie LAL-CL06**

Nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu. Ciężkie działania niepożądane stwierdzono u 1 chorego, a działań niepożądanych doświadczyło 8 (25,8%) chorych. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia (TEAE, ang. treatment emergent adverse event) zaobserwowano u 1 chorego z podgrupy wiekowej  $2 \leq 4$  lat i u 1 chorego z podgrupy chorych od 4-18 r.ż. W podgrupie chorych  $>18$  lat zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasileniu powstałe w czasie leczenia stwierdzono u 2 chorych.

W badaniu LAL-CL06 w przypadku chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (raz na 2 tygodnie), częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 96,8% (30 chorych), natomiast w podgrupach chorych stosujących SEB w dawkach 3,0 mg/kg QOW i 3,0 mg/kg QW (raz w tygodniu) częstości te wynosiły kolejno 90,9 i 100,0% (odpowiednio 10 i 4 chorych). Zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=15, 48,4% chorych), zapalenie nosogardzieli w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=13, 41,9% chorych) oraz biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=12, 38,7% chorych). Reakcje związane z infuzją w 24. mies. badania zaobserwowano

u 9,7% chorych, przy czym u 2 chorych stwierdzono, iż nasilenie IAR było co najwyżej łagodne, a u 1 chorego określono je jako umiarkowane.

Odsetek chorych, u których potwierdzono obecność ADA w 36. mies. badania wynosił 6,5%. U żadnego chorego nie zaobserwowano występowania przeciwciał neutralizujących.

### **Populacja niemowląt**

#### **Badanie VTAL (LAL-CL03)**

W badaniu VITAL w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 1 chorego (reakcje związane z wlewem), a działania niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (66,7%) chorych (głównie reakcje związane z wlewem).

W badaniu VITAL zdarzenia niepożądane wystąpiły w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji u wszystkich chorych, w tym u 88,9% chorych w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych u chorych najczęściej występowały biegunka i wymioty (każde u 66,7%), gorączka, kaszel, katar i zapalenie nosogardzieli (każde u 55,6% chorych). U 4 chorych zaobserwowano łagodne reakcje związane z wlewem. U 1 chorego stwierdzono zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, które jednak wystąpiło jednocześnie z istotnymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem. Wszystkie reakcje związane z wlewem skutecznie wyleczono przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające.

Przeciwciała przeciwko lekowi w teście ELISA odnotowano u 4 (66,7%) chorych (w tym u 2 chorych wykazano występowanie przeciwciał neutralizujących). U większości chorych wystąpienie ADA miało miejsce w czasie pierwszych 2 miesięcy ekspozycji na lek.

#### **Badanie LAL-CL08**

Nie odnotowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 50,0% uczestników badania, a zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane lub prawdopodobnie związane z zastosowaną interwencją, obserwowano u 80,0% chorych (najczęściej: tachykardia i gorączka).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych biorących udział w badaniu. Zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: niżyty żołądka i jelit w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 7 zdarzeniach), gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 12 zdarzeniach) oraz wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=5, przy 8 zdarzeniach), wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg (n=4, przy 8 zdarzeniach) i biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=4, przy 6 zdarzeniach).

W badaniu LAL-CL08 częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w czasie leczenia analizowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia te odnotowano u 7 (70,0%) chorych.

Zdarzenia niepożądane w czasie 39 mies. wystąpiły u wszystkich uczestników badania, przy czym 30% tych zdarzeń charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych ogółem najczęściej odnotowano gorączkę (100,0% chorych), biegunkę i wymioty (po 90,0% chorych) oraz tachykardię (80,0%).

Większość IAR ustąpiła po zmniejszeniu/przerwaniu/przerwaniu całkowitym wlewu i/lub po zastosowaniu terapii konwencjonalnej.

Obecność ADA w 39 miesiącu badania potwierdzono u 60,0% chorych. Wykryto u nich również obecność przeciwciał neutralizujących. Nie wykazano, by powstanie ADA wpływało na bezpieczeństwo terapii, jednak u 3 chorych odnotowano wpływ neutralizujących ADA na odpowiedź kliniczną na leczenie.

### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z metaanalizą, jak i jej niezawierających, oraz badań efektywności rzeczywistej odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej w populacji docelowej pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie względem wybranego komparatora.
- Chorzy w trakcie trwania badań mogli stosować leczenie wspomagające, np. leki obniżające stężenie lipidów.
- Brak wyników z wysokiej jakości badań klinicznych dla długich okresów obserwacji. W związku z powyższym do analizy klinicznej włączono badania o niższym stopniu wiarygodności (badania jednoramienne LAL-CL06, VITAL (LAL-CL03) oraz LAL-CL08).
- Część wyników badania ARISE i VITAL nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane m.in. przedstawione w abstraktach konferencyjnych, w bazie The U.S. National Institutes of Health oraz przekazane od Wnioskodawcy. Sytuacja ta zachodzi również dla badań LAL-CL06 i LAL-CL08 (nie zostały dotychczas opublikowane formy pełnotekstowe). Część danych analizowano na podstawie informacji odczytanych z wykresów.
- Nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników z uwagi na różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia chorych w badaniach jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej.
- W fazie przedłużonej badania ARISE oraz w badaniach VITAL, LAL-CL06 i LAL-CL08 nie zastosowano zaślepienia (wszyscy chorzy otrzymywali terapię SEB). Należy jednak podkreślić, iż wiedza na temat stosowanego leczenia nie mogła wpływać na większość ocenianych punktów końcowych, ze względu, iż ocenie podlegały parametry laboratoryjne, m.in. funkcjonowania wątroby, parametry hematologiczne, parametry oceny dyslipidemii, przeżycie chorych czy też wyniki biopsji wątroby.
- Ocena bezpieczeństwa w rozpatrywanych badaniach prowadzona była przez niezależny komitet oceniający.
- W przypadku niektórych porównań nie przedstawiono wartości p-value, podano jedynie czy różnica była istotna statystycznie.

- W badaniu VITAL (LAL-CL03) część wyników dla SEB zestawiano z danymi historycznej grupy kontrolnej o charakterystyce klinicznej zbliżonej do grupy stosującej SEB w badaniu. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem rozwoju z badania LAL-1-NH01 opisującego naturalny przebieg choroby. Jak wskazano w publikacji Jones 2017 szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych z niedoborem LAL wykluczył w tym przypadku możliwość zastosowania grupy kontrolnej stosującej placebo w tym badaniu.
- W badaniach ARISE i LAL-CL06 nie analizowano bezpośrednio wpływu terapii na przeżycie chorych (populacja dzieci i dorosłych). Należy wspomnieć, że ryzyko zgonu jest największe w przypadku niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D.
- W badaniu ARISE pierwszorzędnym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy „odsetek chorych z normalizacją stężenia AIAT”.
- W badaniu LAL-CL08 chorzy rasy białej stanowili tylko 10,0% badanych.
- W jednoramiennych badaniach LAL-CL06 i LAL-CL08 nie wykonano porównawczej oceny stosowanej interwencji, w związku z tym na podstawie tych badań nie było możliwe wykonanie obliczeń statystycznych.
- W badaniu VITAL stosowano SEB w dawce 0,35 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień, z możliwym zwiększeniem dawki do 3 mg/kg mc., którego dokonywano na podstawie obserwowanej odpowiedzi klinicznej na leczenie. Dalsze zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. było możliwe w tych przypadkach, w których odpowiedź kliniczna u chorych z potencjalnie neutralizującymi przeciwciałami przeciwko lekowi była niewystarczająca. Należy jednak zauważyć, iż u 7 z 9 włączonych do badania chorych zastosowano SEB w dawce 1 mg/kg co tydzień (zgodnie z zapisem dawkowania umieszczonym w ChPL leku).
- W badaniach włączonych do analizy część wyników analizowano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych (np. zmiany stężenia apolipoprotein B i A1 względem wartości początkowych w badaniu ARISE).
- Badania dotyczą chorób rzadkich, dlatego liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka (dotyczy to zwłaszcza populacji niemowląt).
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### **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 155 514 zł (3 x 51 838 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.*

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania sebelipazy alfa (Kanuma) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA) oraz kosztów-efektywności w 6-letnim horyzoncie czasowym dla pacjentów z szybko postępującą postacią LAL-D (rozpoznanie u niemowląt < 6 miesięcy życia) oraz 100-letnim w przypadku pacjentów z późną, wolniej postępującą postacią LAL-D (rozpoznanie u dzieci > 6 miesięcy życia lub dorosłych) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent). Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono koszty medyczne, w tym m.in.: koszty leków i ich podania (sebelipazy alfa), kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego, hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, zwłóknienia i marskości wątroby (koszty stanów zdrowia), przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych czy leczenia przetoczeniami krwi.

Stosowanie sebelipazy alfa (SEB) porównano ze stosowaniem różnych schematów najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w zależności od postaci choroby.



W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę deterministyczną i probabilistyczną. W analizie jednokierunkowej testowano m.in.: parametry związane z użytecznościami, kosztami, horyzontem czasowym czy stopami dyskontowymi.



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano parametry związane ze skutecznością leczenia. Na podstawie tej analizy

#### Ograniczenia

- Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ m.in. następujące aspekty modelu ekonomicznego: parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA) oraz analizie efektywności kosztów.

#### **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 wskazaniem wyższości terapii sebelipazy alfa (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad komparatorem (BSC) w odnalezionym badaniu ARISE (LAL-CL02), w opinii Agencji 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 w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków

w dwuletnim horyzoncie czasowym



(obejmującym lata 2021-2022). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma wiązać się będzie z [redacted]

### Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- Założenia dotyczące liczebności populacji zostały oparte o [redacted]
- Wnioskodawca przyjął osiągnięcie w analizowanym horyzoncie rozpowszechnienia terapii na poziomie 100% w populacji chorych z diagnozą LAL-D, ze względu na brak alternatywnej technologii refundowanej (rozumianej jako aktywne leczenie) w rozważanym wskazaniu. W jednej z opinii ekspertów oszacowano udziały w rynku na niższe niż założono w analizie wpływu na budżet.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

### Uwagi do programu lekowego

Proponuje się następujące zmiany do zapisów proponowanego programu:

- Ze względu, iż termin „znaczną progresją”, który jest jednym z kryteriów wyłączenia z programu, został przedstawiony ogólnie, użyte określenie wymaga doprecyzowania.

### 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.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach uzgodnionego programu lekowego.



## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

### Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2018c, francuskie: la Haute Autorité de santé - HAS 2017 oraz niemieckie: Der Gemeinsame Bundesausschuss G-BA 2018) i 2 rekomendacje negatywne (brytyjskie: The National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2017 oraz irlandzkie: National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2018).

W rekomendacjach pozytywnych zwracano głównie uwagę na brak alternatywnych metod leczenia, niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną i możliwą poprawę w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. W rekomendacjach negatywnych wskazywano na wysoki koszt terapii oraz ograniczone dowody z badań.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Kanuma

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.781.2020.11.PB) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- Kanuma (sebelipaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, 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 56/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Kanuma (sebelipazum alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Kanuma (sebelipazum alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”.
2. Raport nr: OT.4231.7.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14 maja 2021 r.