



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma (sebelipazum alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”.*

*Równocześnie Rada wskazuje, że można rozważyć refundację leku, w populacji pediatrycznej, z szybko postępującą chorobą, brakiem lub ze śladową aktywnością kwaśnej lipazy lizosomalnej, pod warunkiem bardzo znaczącego obniżenia kosztów terapii, tak aby koszty uzyskania efektywności zdrowotnej były porównywalne z innymi lekami refundowanymi w chorobach rzadkich oraz zastosowaniem cappingu, w celu minimalizacji ryzyka niekontrolowanego wzrostu wydatków całkowitych.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (lysosomal acid lipase deficiency–LAL-D) jest rzadkim schorzeniem, dziedziczącym się autosomalnie recesywnie. Mutacja genu kodującego LAL powoduje deficyt enzymatyczny skutkujący odkładaniem estrów cholesterolu i triacylogliceroli m.in. w hepatocytach, śledzionie i makrofagach. Wyróżnia się 2 fenotypy choroby: postać wczesną, występującą w okresie niemowlęcym z częstością 1:350– 500 tys., charakteryzującą się brakiem lub śladową aktywnością LAL z bardzo ciężkim przebiegiem oraz postać późną, występującą zarówno u dzieci jak i u dorosłych z częstością 1:40-50 tys., charakteryzującą się zróżnicowaną aktywnością LAL i nasileniem objawów chorobowych w zależności od aktywności enzymu. Wyniki badań wskazują jednak, że choroba może być w wielu przypadkach pozostać nierozpoznana. Według oszacowań ekspertów, łączna liczba chorych z mutacją kwaśnej lipazy lizosomalnej w Polsce wynosi od 15 do 25 osób. Aktualnie nie jest dostępna żadna terapia w tym wskazaniu a w leczeniu stosuje*



się postępowanie objawowe, które jednak nie wpływa istotnym stopniu na rokowanie.

### Dowody naukowe

Dostępne dane o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia sebelipazą alfa pochodzą z badań prowadzonych zarówno w populacji dzieci jak i osób dorosłych. W podwójnie zaślepionym badaniu RCT fazy III, ARISE (LAL-CL02) oceniano skuteczność terapii sebelipazą alfa (SEB) u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL (n=36) w porównaniu z leczeniem objawowym (n=30).

oraz AspAT i GGT (punkty drugorzędowe), odpowiednio u 41,7% vs. 3,4% oraz 61,5% vs. 8,3%). W fazie przedłużonej badania ARISE (256 tyg.terapii) osiągnięto normalizację aktywności AlAT i AspAT u 55,6% i 69,4% chorych. Korzystne rezultaty odnotowano w zakresie poprawy parametrów lipidowych krwi (normalizacja poziomu LDL, wzrost poziomu HDL), jak również w odniesieniu do objętości i parametrów zwłóknienia wątroby oraz rozmiaru śledziony. Analiza stopnia stłuszczenia wykazała, że w okresie 20 tyg terapii u 32% leczonych pacjentów dochodzi do obniżenia stopnia stłuszczenia wątroby (vs.4,2% w grupie kontrolnej), jednakże w podgrupie chorych dla których dostępne były wyniki dwóch biopsji, ogółem u 63% chorych stosujących SEB doszło do zmniejszenia stłuszczenia wątroby w porównaniu z 40% u chorych z grupy kontrolnej a różnica nie była jednak statystycznie znamienne.

Również wyniki jednoramiennego badania LAL-CL06 (36 mc-y) przeprowadzonego na populacji dzieci powyżej 8 m.ż oraz osobach dorosłych wykazały, że leczenie SEB skutkuje normalizacją parametrów funkcji wątroby (obniżenie ALAT, AspAT, GGTP), poprawą parametrów lipidowych (obniżenie LDL, podwyższenie HDL), a także zmniejszenia stłuszczenia i wielkości wątroby oraz śledziony. U żadnego z leczonych pacjentów nie zaobserwowano pogorszenia wydolności wątroby ocenianej w klasyfikacji Child-Pugh.

Ocenę efektywności i bezpieczeństwa leku w populacji niemowląt z szybko postępującą postacią choroby (n=9), przeprowadzono w jednoramiennym badaniu LAL-CL03 (VITAL) z historyczną grupą kontrolną. Wykazano, że około 67% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 12m.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 żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż. U niemowląt, u których stosowano SEB zaobserwowano redukcję ryzyka zahamowania wzrostu, niedożywienia i niedowagi. U chorych stosujących SEB obserwowano szybką redukcję stężenia AlAT, AspAT, bilirubiny i GGT od 1. tyg.

terapii. W kolejnych miesiącach stężenie AlAT, AspAT, bilirubiny i GGT utrzymywało się na stabilnym poziomie. Poprawę zaobserwowano także w odniesieniu do TFHN, parametrów lipidowych, oraz objętości wątroby i śledziony.

Skuteczność SEB u niemowląt do 8 m.ż (n=10) z szybko postępującą postacią choroby została również oceniona w jednoramiennym, otwartym badaniu LAL-CL08 (Vijay 2021). Odsetek chorych, którzy osiągnęli 12 miesiąc życia wynosił 90,0%, natomiast do 18. i 24. mies. przeżyło po 80,0% chorych. Medianę przeżycia oszacowano na 3,2 lat. U chorych uczestniczących w badaniu odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych. Oceniano także odsetek pacjentów z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą. Wyjściowo zaburzenia te obserwowano u około połowy chorych. Po 12 miesiącach terapii SEB u żadnego z chorych nie odnotowano Zahamowania rozwoju, wyniszczenia czy niedowagi. Ponadto u większości pacjentów odnotowano normalizację parametrów wątrobowych, lipidowych, hematologicznych, jak również zmniejszenie objętości wątroby i śledziony.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie dostępnych badań wykazała zadowalający profil bezpieczeństwa leku. Większość odnotowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u chorych stosujących SEB były bóle głowy, gorączka oraz zakażenie górnych oddechowych, biegunka i ból jamy ustnej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w grupie leczonej i kontrolnej. W przypadku niemowląt do 8 m.ż. stosowanie SEB częściej wiązało się z występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zaburzeń krążeniowych, oddechowych oraz posocznic.

Eksperti kliniczni popierają finansowanie leku wskazując, że jest jedynym środkiem o potwierdzonej skuteczności w tym schorzeniu.

#### Problem ekonomiczny

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego w 2-letnim horyzont czasowy obejmujący lata 2021-2022 wykazała,

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

*Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (kanadyjskie: CADTH 2018c, francuskie: HAS 2017 oraz niemieckie G-BA 2018) oraz 2 rekomendacje negatywne (irlandzkie: NCPe 2018 oraz brytyjskie: NICE 2017)*

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

#### Główne argumenty decyzji

*Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą rzadką. W chwili obecnej nie jest dostępne żadne przyczynowe leczenie tej wady metabolicznej, której konsekwencje mogą być bardzo poważne.*

*Przedstawione dane wskazują, że w wyniku stosowania wnioskowanego leku u pacjentów z niedoborem enzymu dochodzi do poprawy parametrów funkcji wątroby, lipidogramu zarówno w populacji osób dorosłych jak i u dzieci. Jednoramienne badanie z historyczną grupą kontrolną wskazało, że stosowanie leku w populacji niemowląt prowadzi do wydłużenia przeżycia oraz poprawy wskaźników antropometrycznych. Równocześnie brak jest danych dotyczących wpływu leczenia na przeżycie całkowite, w populacji starszych dzieci i dorosłych. Należy także zauważyć, że koszty dla płatnika publicznego kilkudziesięciokrotnie przekraczają przyjęty próg efektywności kosztowej a obciążenia budżetowe są bardzo wysokie.*

*Równocześnie Rada wskazuje, że można rozważyć refundację leku, szczególnie w populacji pediatrycznej, z szybko postępującą chorobą, pod warunkiem bardzo znaczącego obniżenia kosztów terapii.*

#### **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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”, data ukończenia: 14 maja 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Alexion Europe.*

**Zakres wyłączenia jawności:** *dane objęte oświadczeniem Alexion Europe 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:** *Alexion Europe.*