



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 98/2023 z dnia 4 września 2023 roku
w sprawie oceny leku Strensiq (asfotasum alfa) w ramach programu
lekowego „Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji
dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. Po 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136;*
- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. Po 0,45ml, kod GTIN: 05391527745143;*
- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 1 ml, kod GTIN: 05391527745129;*
- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 12 fiol. Po 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122,*

w ramach programu lekowego „Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada stoi na stanowisku konieczności wdrożenia tego instrumentu celem osiągnięcia efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wzorem innych krajów.

Rada zgłasza nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Hipofosfatazja jest bardzo rzadką, uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową a także potencjalnie śmiertelną chorobą, zaliczaną do grupy zaburzeń metabolizmu i mineralizacji kości, charakteryzującą się deficytem nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (zasadowej) (ALP, ang. alkaline phosphatase). Jej powstanie uwarunkowane jest rzadkim wrodzonym błędem metabolizmu – mutacją w genie ALPL, kodującym tkankowo niespecyficzną fosfatazę alkaliczną (TNAP, ang. tissue-nonspecific ALP), będącą kluczowym regulatorem mineralizacji kości. Leczenie hipofosfatazji opiera się o farmakoterapię stosowaną w połączeniu z systematyczną rehabilitacją i zabiegami, a także

stosowaniem zaopatrzenia ortopedycznego. Podstawę leczenia stanowią kolejno: preparaty wapnia, preparaty witamin D i K, bisfosfoniany i przeciwciała monoklonalne. W przypadku HPP, której przyczyną jest niedobór TNAP, stosowane jest leczenie enzymatyczne – asfotaza alfa (AA).

Asfotaza alfa jest to ludzka, rekombinowana, tkankowo niespecyficzna alkaliczna fosfataza-Fc-dekaasparaginian (białko fuzyjne) posiadająca aktywność enzymatyczną, która wspiera mineralizację kośćca u pacjentów z hipofosfatazją. Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to 2 mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Produkt Strensiq jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.

Dowody naukowe

Odnaleziono 3 wytyczne: polskie PTEiDD 2018 oraz zagraniczne JSPE 2020 i IOFNOF 2019. Wytyczne JSPE 2020 zalecają stosowanie asfotazy alfa w leczeniu chorych z hipofosfatazją, w przypadku których istnieje pewność co do postawionej diagnozy (wykluczono obecność innych chorób, oraz u których obserwuje się niski poziom ALP w surowicy). Bezwzględny wskazaniem do stosowania asfotazy alfa jest postać HPP o niekorzystnym rokowaniu. Oczekuje się, że w przypadku tych chorych leczenie asfotazą alfa wydłuży oczekiwaną długość życia [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].

W przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej (śmiertelnej) oraz niemowlęcej o złym rokowaniu zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie leczenia asfotazą alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].

Populację względnie wskazaną do leczenia asfotazą alfa stanowią chorzy z HPP o stosunkowo korzystnym rokowaniu, w przebiegu której występują objawy kostne choroby i osłabienie mięśni obniżające HRQoL oraz stopień rozwinięcia funkcji motorycznych – oczekuje się, że stopień nasilenia objawów kostnych i mięśniowych powinien zostać zmniejszony na skutek stosowania asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].

W celu poprawy funkcji motorycznych u chorych z HPP JSPE rekomenduje stosowanie asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].

Podobne zalecenia opublikowano w wytycznych PTEiDD 2018, choć nie przedstawiono siły rekomendacji i poziomu dowodów.

Opublikowano 6 pierwotnych badań dotyczących stosowania asfotazy alfa w hipofosfatazji perinatalnej, niemowlęcej i hipofosfatazji dziecięcej. Były to badania jednoramienne, lub z uwzględnieniem historycznej grupy kontrolnej, w której stosowano jako interwencje BSC. Brak jest przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

W opublikowanych badaniach mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie AA nie była możliwa do oszacowania ze względu na fakt, iż w momencie odcięcia danych większość chorych żyła. Z kolei w grupie kontrolnej mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 8,9 mies. (95%CI: 5,1; 14,0). Różnica pomiędzy grupami jest znamienna statystycznie na korzyść chorych leczonych AA ($p < 0,001$). Wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat leczonych AA wyniosły odpowiednio 94,6%, 86,5% oraz 83,8% i były znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z brakiem leczenia przyczynowego (w grupie BSC odsetki wynosiły odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1%). Również odsetek chorych wolnych od wentylacji w grupie leczonych AA wyniósł 76,2%, a w grupie BSC wynosił 5,0%. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u chorych z ciężkimi postaciami HPP. Trzy z nich zostały uznane za możliwie związane z leczeniem. Były to: niewydolność oddechowa (ang. respiratory distress), kraniosynostoza oraz głuchota przewodzeniowa.

W badaniu ENB-010-10 łącznie u 50 spośród 69 chorych (72,5%) wystąpiło 297 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z których większość (286 (96,3%)) została oceniona przez badacza jako niezwiązana lub najprawdopodobniej niezwiązana z leczeniem asfotazą alfa. W dokumencie FDA z 2020 r. w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego ryzyka pojawienia się reakcji nadwrażliwości (ang. hypersensitivity reactions), które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Strensiq. U chorych odnotowano objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu anafilaksji, obejmujące trudności w oddychaniu, uczucie zadławienia, nudności, obrzęk okołoooczodołowy i zawroty głowy. Reakcje te występowały w czasie kilku minut po podskórnym podaniu AA a ich wystąpienie możliwe było u chorych poddawanych leczeniu przez czas dłuższy niż 1 rok.

Oprócz anafilaksji zaobserwowano również inne reakcje nadwrażliwości, w tym: wymioty, gorączkę, ból głowy, zaczerwienienie, drażliwość, dreszcze, rumień skóry, wysypkę, świąd, hipestezję (niedoczulicę) występującą w jamie ustnej. W dokumencie FDA zaznaczono, iż w przypadku pojawienia się ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Strensiq i wdrożyć odpowiednią terapię. Należy także przeanalizować stosunek korzyści do ryzyka w kontekście kontynuowania leczenia produktem leczniczym Strensiq w przypadku poszczególnych chorych, u których odnotowano wystąpienie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Również w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania AA w analizowanej populacji chorych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (248 zdarzeń), badania diagnostyczne (129 zdarzeń) oraz zaburzenia układu nerwowego (114 zdarzeń).

Hipofosfatazja dziecięca jest chorobą rzadką, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie badań klinicznych z jednoczasową grupą kontrolną. Ocena skuteczności AA względem BSC została przeprowadzona na podstawie wyników badań jednoramiennych i porównań z historyczną grupą kontrolną. Wyniki AKL wnioskodawcy wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [REDACTED]. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Również w subpopulacji pacjentów z postacią dziecięcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [REDACTED]. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 PLN/QALY) wynosi [REDACTED] w obu subpopulacjach.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku.

Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest również brak danych epidemiologicznych dla populacji chorych w Polsce.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Strensią jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 5 krajach finansowanie Strensią jest zgodne z ChPL, natomiast w 4 decyzja jest podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta. W 3 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka (Austria, Francja, Finlandia).

Główne argumenty decyzji

1. Choroba ultraradka: rekomendacje JSPE 2020 i PTEiDD 2018.
2. Wyniki dostępnych badań wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej.
3. Brak aktywnego dostępnego komparatora.

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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.27.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Strensiq (asfotasum alfa) we wskazaniu: »Leczenie chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3)«”; data ukończenia: 24.08.2023

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS