



Rekomendacja nr 117/2023

z dnia 2 stycznia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Lamzede (welmanaza alfa)

**we wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego
leczenie, w którym odniósł korzyść**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamzede (welmanaza alfa) we wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść.

Uzasadnienie rekomendacji

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki jednego badania RCT rhLAMAN-05 w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welmanazy alfa (WA) w porównaniu do placebo (PLC). Pod uwagę wzięto również wyniki badań jednoramiennych dotyczących stosowania WA, tj. rhLAMAN-07, rhLAMAN-08 (Guffon 2023), rhLAMAN-09, rhLAMAN-10, indywidualne wyniki pacjenta będącego przedmiotem wniosku oraz opinie ekspertów.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie bezwzględnego zmniejszenia stężenia oligosacharydów w osoczu (różnica istotna klinicznie) oraz wzrostu stężenia IgG. W analizie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania ciężkich działań dla porównywanych grup.

Należy podkreślić, że przy wydawaniu niniejszej rekomendacji uwzględniono zanonimizowane wyniki badań pacjenta uzyskane w trakcie badań rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09. Dla 10-letniego okresu obserwacji od rozpoczęcia terapii, zaobserwowano istotną klinicznie zmianę stężenia oligosacharydów oraz istotną klinicznie poprawę wyniku testu 6MWT (wielokrotnie korzystniejsze wyniki w porównaniu do średniego wyniku z badań klinicznych). Odnotowano również poprawę w zakresie parametrów: 3MSCT, FVC, PEF, FEV1 PP, FEV1 oraz EQ-5D-5L-EQ VAS. Nie przedstawiono informacji o aktualnym stanie klinicznym pacjenta w momencie, gdy prawdopodobnie nie przyjmuje on leczenia.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą od [REDAKTOWANE] dla jednego pacjenta w wieku poniżej 18 lat (odpowiadającego wiekiem pacjentowi dla której złożono wnioski) do [REDAKTOWANE] dla 6 pacjentów.

Wnioskowana populacja dotyczy pacjentów o nieznanym czasie zaprzestania terapii enzymatycznej. W załączonym dokumencie do zlecenia zamieszczono jedynie informację o leczeniu do dnia 26 września 2022 r., co przy wydawaniu niniejszej opinii oznacza 14-miesięczny okres braku informacji o stanie klinicznym pacjenta oraz stosowanym leczeniu.

Na podstawie doświadczeń polskich ekspertów należy stwierdzić, że po kilku miesiącach od nagłego zakończenia terapii welmanazą alfa, co miało miejsce w opiniowanym przypadku, choroba postępuje znacznie szybciej niż przed wprowadzeniem terapii, wobec powyższego nie jest znana skuteczność wznowienia terapii po takim czasie.

Biorąc pod uwagę powyższe, fakt, że wnioskowana populacja nie odpowiada charakterystyce pacjentów rekrutowanych do badań uwzględnionych w analizie klinicznej, wysoki koszt terapii oraz brak możliwości monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym trybie Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamzede w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamzede, velmanase alfa, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa charakteryzująca się niedoborem odporności, nieprawidłowościami 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.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia rozkładu glikoprotein, do którego należy alfa-mannozydoza (ICD-10: E77.1) w latach 2017-2022 wynosiła 6-17 osób w skali roku.

Alternatywna technologia medyczna

Brak jest alternatywnej terapii w populacji wskazanej do leczenia welmanazą alfa (WA).

Eksperci kliniczni wskazują, że aktualnie pacjenci z alfa-mannozydozą są leczeni wyłącznie objawowo. Na wczesnym etapie choroby możliwa jest transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Welmanaza alfa (WA) jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy.

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

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 analizy włączono:

badanie RCT

- rhLAMAN-05 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo welmanazy alfa (WA) w porównaniu do placebo (PLC). Do badania włączono 25 pacjentów w wieku 5-35 lat ze zdiagnozowaną alfa mannozydozą, z tego 15 do grupy WA i 10 do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie;

jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WA stosowanego u pacjentów z alfa-mannozydozą:

- rhLAMAN-07 – do badania włączono 13 pacjentów po zakończeniu udziału w badaniach rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, rhLAMAN-08. Okres obserwacji to 8 lat;
- rhLAMAN-08 (Guffon 2023) – badanie II fazy, do którego włączono 5 pacjentów w wieku poniżej 6 r. ż. Okres obserwacji wynosił 109 tygodni dla 4 pacjentów i 170 miesięcy dla jednego pacjenta;
- rhLAMAN-09 – do badania włączono 8 pacjentów po zakończeniu udziału w badaniu rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05. Okres obserwacji to 10 lat;
- rhLAMAN-10 – badanie III fazy, do którego włączono 33 pacjentów po zakończeniu udziału w badaniach rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05. Wszystkich pacjentów objęto 12-miesięcznym okresem obserwacji, z czego 9 pacjentów obserwowano do 48 miesięcy.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badań pacjentki uzyskane w ramach rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09, które zostały załączone do zlecenia MZ.

Skuteczność i bezpieczeństwo

rhLAMAN-05 (badanie RCT)

Wyniki badania wskazują na istotnie statystyczną korzyść stosowania WA w porównaniu do PLC dla następujących punktów końcowych:

- zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu:

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu w stosunku do wartości początkowej:
 - względna zmiana (%) MD=-70,47 (95% CI: -78,35; -59,72);
 - bezwzględna zmiana ($\mu\text{mol/l}$) MD=-3,50 (95%CI: -4,37; -2,62);
 - spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, w stosunku do wartości początkowej w grupie pacjentów w wieku <18 i ≥ 18 lat. Bezwzględna zmiana [$\mu\text{mol/l}$]:
 - pacjenci <18 lat - MD=-4,4 (95% CI: -6,22; -2,58),
 - pacjenci ≥ 18 lat - MD=-2,7 (95% CI: -4,00; -1,40);
- zmiana stężenia IgG - wzrost stężenia IgG w osoczu, wyrażonego w postaci bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości początkowej: MD=3,47 (95% CI: 2,12; 4,81).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika w grupie WA w porównaniu do PLC (RR=0,065 [95%CI: 0,006; 0,730]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych.

rhLAMAN-07

Dostępne dane wspólne dla populacji ogólnej wykazały poprawę wyników dla większości parametrów w porównaniu do wartości początkowej: stężenie oligosacharydów w osoczu, 3MSCT, 6MWT, FVC PP, FVC, FEV1, FEV1 PP, PEF i stężenie IgG.

Zmiany istotne klinicznie dotyczyły jedynie zmniejszenia stężenia oligosacharydów w osoczu:

- o $5,267 \pm 1,193$ (492-516 tygodni) w populacji pediatrycznej (n=9; t=10 lat);
- o $5,250 \pm 1,909$ (444-468 tygodni) w populacji pediatrycznej (n=9; t=8 lat);
- o $4,667 \pm 0,208$ (444-468 tygodni) w populacji dorosłych (n=4; t=8 lat);
- o $4,900 \pm 1,017$ (444-468 tygodni) w populacji całkowitej (n=13; t=8 lat).

Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się poważnych działań niepożądanych u 6 z 13 pacjentów (4 pediatrycznych i 2 dorosłych), z czego stwierdzono wystąpienie działań ubocznych 3 razy. Nie zanotowano przypadku zgonu pacjenta. U 6 pacjentów zaobserwowano reakcje związane z infuzją (u 4 pediatrycznych i 2 dorosłych). Pod koniec badania, u 11 z 13 pacjentów wykazało obecność przeciwciał anty-lek (ADA, ang. *anti-drug antibodies*).

rhLAMAN-09

Dla dostępnych danych wspólnych dla populacji ogólnej zaobserwowano poprawę wyników w porównaniu do wartości początkowej dla parametrów: stężenie oligosacharydów w osoczu (492-516 tygodni), stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo rdzeniowym (2,2 roku) 3MSCT, 6MWT, FVC PP, FVC, FEV1, PEF.

W populacji pediatrycznej odnotowano istotne klinicznie:

- zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu:
 - o $7,300 \pm 0,141$ (588-612 tygodni) [n=9; t=12 lat];
 - o $5,354 \pm 3,106$ (492-516 tygodni) [n=5; t=10 lat];

- poprawę wyniku testu 3MSCT¹ o $14,67 \pm 0,94$ [n=9; t=12 lat];
- poprawę wyniku testu 6MWT²:
 - o $112,5 \pm 27,6$ [n=9; t=12 lat];
 - o $103,5 \pm 61,5$ [n=5; t=10 lat].

Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się 2 poważnych zdarzeń niepożądanych, które jednakże nie były spowodowane przyjmowaniem WA. Po zakończeniu badania wykryto ADA u 7 z 8 pacjentów.

rhLAMAN-10

Wyniki badania wykazały istotną statystycznie poprawę parametrów:

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu:
 - względna zmiana średnia \pm SD= $-62,8 \pm 33,61$ (95% CI -74,7; -50,8);
 - bezwzględna zmiana średnia ($\mu\text{mol/l}$) \pm SD= $-4,59 \pm 3,23$ (zmiana istotna klinicznie);
- poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT:
 - względna zmiana średnia \pm SD= $13,77 \pm 25,83$ (95% CI: 4,61; 22,92);
 - bezwzględna zmiana średnia \pm SD= $6,38 \pm 10,54$;
- poprawy natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (FVC%):
 - względna zmiana średnia \pm SD= $28,38 \pm 37,79$ (95% CI: 14,0; 42,8);
 - bezwzględna zmiana średnia \pm SD= $8,1 \pm 14,8$ [95% CI: 2,4; 13,7];
- natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) - bezwzględna zmiana średnia \pm SD= $0,58 \pm 0,70$ (95% CI: 0,3; 0,9);
- natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1):
 - względna zmiana średnia \pm SD= $21,31 \pm 35,71$;
 - bezwzględna zmiana średnia \pm SD= $0,40 \pm 0,62$;
- szczytowego przepływu wydechowego (PEF):
 - względna zmiana średnia \pm SD= $32,24 \pm 56,08$;
 - bezwzględna zmiana średnia \pm SD= $1,16 \pm 1,73$;
- poprawy funkcji motorycznych mierzonych względną zmianą w momencie ostatniej obserwacji testem BOT-2³- względna zmiana średnia \pm SD= $13,0 \pm 33,9$ (95% CI: 1,0; 25,0);

¹ 3MSCT (ang. *3-minute stair climb test*) - trzypięciominutowy test wchodzenia po schodach. Wydłużenie przebytego przez pacjenta dystansu wskazuje na poprawę wydolności wysiłkowej.

² 6MWT (ang. *6-minute walk test*) - sześciominutowy test marszu. Zwiększenie liczby schodów pokonanych przez pacjenta oznacza korzystniejsze wyniki wydolności wysiłkowej.

³ BOT-2 (ang. *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*) - test służący ocenie funkcji motorycznych. Wyniki uzyskane w poszczególnych podtestach są sumowane i podawane jako wynik dla poszczególnych domen. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji motorycznych.

- poprawy funkcji poznawczych mierzonych w teście Leiter-R⁴ w zakresie wizualizacji i rozumowania:
 - względna zmiana średnia \pm SD=5,34 \pm 10,45;
 - bezwzględna zmiana średnia \pm SD=0,27 \pm 0,64;
- bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha, bezwzględna zmiana średnia \pm SD=-2,83 \pm 7,14;
- zmiany stężenia IgG:
 - względna zmiana średnia \pm SD=44,1 \pm 27,2 (95%CI: 32,6; 55,6);
 - bezwzględna zmiana średnia \pm SD=3,1 \pm 1,6;
- względnej zmiany oceny jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L), średnia \pm SD=11,23 \pm 24,72 (95% CI: 0,790; 1,668; p=0,0036)

Analiza w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że u 12 z 33 pacjentów zaobserwowano poważne zdarzenia niepożądane, z czego 2 (1 w populacji pediatrycznej i 1 w populacji osób dorosłych) były związane z przyjmowaniem leków. Nie zanotowano przerwania leczenia oraz zgonów spowodowanych leczeniem.

rhLAMAN-08 (Guffon 2023)

Przedstawione wyniki badań miały charakter opisowy. Po 24 miesiącach, u wszystkich dzieci zaobserwowano poprawę w jednym lub więcej wskaźniku związanym ze skutecznością leczenia. Poziom oligosacharydów zmniejszył się u wszystkich pacjentów o 32-88%. Poprawę wytrzymałości i funkcjonowania fizycznego określono za pomocą 6MWT i 3MSCT. Średnie wyniki dla czasu 0 oraz 24 miesiące wyniosły odpowiednio dla 6MWT 295,8 m (SD=68,4) i 317 m (SD=105,1), natomiast dla 3MSCT 138,8 kroków (30,1) i 114,0 kroków (58,6). Testy badające słuch zostały przeprowadzone u 4 pacjentów metodą audiometrii po 12 miesiącach oraz u 2 pacjentów po 24 miesiącach stosowania WA. Po 12 miesiącach zaobserwowano poprawę u 3 pacjentów w przynajmniej 1 uchu. Po 24 miesiącach 3 pacjentów wykazało zmniejszenie progu słyszenia wyznaczonego na podstawie fali V o 20 dB nHL. Poziom IgG, IgA i IgM został zmierzony i dla czasu 0 wyniósł odpowiednio 6,1 g/l (SD=0,6), 1,0 g/l (0,2) i 0,6 g/l (0,1), natomiast po 24 miesiącach 9,6 g/l (2,5), 1,5 g/l (0,6) i 0,6 g/l (0,3). Zaobserwowano trend wzrostowy stężenia IgG u wszystkich pacjentów, IgA u 4 pacjentów oraz IgM spadkowy u 4 pacjentów i wzrostowy u 1. Do oceny jakości życia użyto kwestionariusza PEDI (pediatryczny kwestionariusz jakości życia, ang. *pediatric evaluation of disability inventory*) w 12 i 24 miesiącu (oraz w 40 miesiącu u 1 pacjenta). Zauważono poprawę wyników u wszystkich pacjentów we wszystkich domenach.

Pod względem bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas stosowania leku, z czego 107 łagodnych, 76 umiarkowanych i jedno poważne (niezwiązane z leczeniem). Zanotowano 16 działań ubocznych stosowania VA, z czego 12 było związanych z infuzją. U 4 pacjentów zaobserwowano ADA i 3 wytworzyło przeciwciała neutralizujące.

Wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie wyników badań załączonych do zlecenia MZ

⁴ Test Leiter-R jest wykorzystywany do oceny zdolności intelektualnych, pamięci i uwagi i dzieli się na dwie główne części: ocena uwagi i pamięci (ang. *attention and memory*) służąca oszacowaniu całkowitego ilorazu inteligencji oraz ocena wizualizacji i rozumowania (ang. *visualization and reasoning*) służąca oszacowaniu całkowitej inteligencji. Skala Leitera składa się z 52 zadań uporządkowanych według stopnia trudności ustalonego w badaniach standaryzacyjnych. Zadania pogrupowane są po cztery, tworząc serie od A do M. Badany ma odtworzyć, przy pomocy klocków, układ określony przez informacje zawarte we wzorze narysowanym na pasku kartonu. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji poznawczych. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji poznawczych.

Dołączono zanonimizowane wyniki badań pacjentki uzyskane w ramach rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09. W momencie dołączenia do badania rhLAMAN-05, pacjentka była w wieku 5 lat, miała 20,5 kg i wzrost 112 cm. Uczestniczyła w programie od 25 lutego 2013 do 26 września 2022 r., gdzie była leczona welmanazą alfa w dawce 1 mg/kg m.c. Po 52 tygodniach pacjentka przeszła z badania rhLAMAN-05 do badania rhLAMAN-09, gdzie kontynuowała leczenie do 2022 roku. Dla 10-letniego okresu obserwacji od rozpoczęcia terapii, zaobserwowano u pacjentki istotną klinicznie zmianę stężenia oligosacharydów (-5,35 $\mu\text{mol/l}$) i wynik testu 6MWT (147 m). Zaobserwowano też poprawę następujących parametrów: 3MSCT, FVC, PEF, FEV1 PP, FEV1 oraz EQ-5D-5L EQ VAS.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Lamzede najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie masy ciała (15%), reakcje związane z infuzją (13%), biegunka (10%), ból głowy (7%), ból stawów (7%), zwiększenie łaknienia (5%) i ból kończyn (5%).

Ograniczenia analizy

Ze względu na niewielkie liczby pacjentów i wysoką heterogeniczność choroby, wydaje się zasadne ostrożne podchodzenie do wyników analizy statystycznej przedstawionych badań, szczególnie w konkretnych subpopulacjach (dane dla badań rhLAMAN-05 i rhLAMAN-10).

Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych opisujących badania rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 oraz opracowania statystycznego raportowanych wyników ww. badań długoterminowych, w związku z czym w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane surowe.

Ponadto dostępne opracowanie Guffon 2023 dotyczące badania rhLAMAN-08 przedstawia wyniki w formie statystyki opisowej, jednak nie przedstawiono analizy statystycznej względem wartości początkowych dla mierzonych punktów końcowych.

Jednym z głównych ocenianych punktów końcowych jest stężenie oligosacharydów w osoczu, które jest zastępczym punktem końcowym (surogatem).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 190 380 zł (3 x 63 460 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Obecnie nie wydano zgód na finansowanie produktu leczniczego Lamzede we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Lamzede nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

W 2022 r. średnia kwota refundacji substancji czynnych dostępnych w programach lekowych dotyczących chorób ultraradzikich przypadająca na pacjenta wynosiła od 10 460,25 zł do 1 443 282,82 zł.

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 2023 r. poz. 826, 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.

Nie dotyczy.

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.

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania produktu leczniczego Lamzede, z perspektywy NFZ, wyniesie:

- ██████████ w skali roku dla jednego pacjenta w wieku poniżej 18 lat (odpowiadającego wiekiem osoby dla której złożono wniosek).
- ██████████ w skali roku dla ogólnej populacji 6 pacjentów.

Dodatkowo oszacowano wpływ na budżet z wykorzystaniem modelu ekonomicznego przedstawionego w AWA Lamzede. Wyniki analizy wskazują, że refundacja leku Lamzede, w ramach importu docelowego

dla 6 pacjentów będzie się wiązała wydatkami wynoszącymi [REDAKOWANE] w skali roku z perspektywy płatnika publicznego. Komparatorem w analizie jest najlepsza opieka wspomagająca (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Ograniczenia analizy

Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej. Obecnie wniosek dotyczy jednej osoby, niemniej w oszacowaniach uwzględniono również opinie eksperta klinicznego, który wskazał, że próbom klinicznym z zastosowaniem powyższego preparatu poddano kilka osób (6 osób).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

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

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje, tj. SMC 2022, HAS 2022, GBA 2018 oraz 1 negatywną rekomendację NICE 2022.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2022 odniesiono się do zgody na przepisywanie welmanazy alfa w ramach trybu ultrasierocego. W rekomendacji pozytywnej HAS 2022 i GBA 2018 zwrócono uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Negatywna rekomendacja NICE 2022 wskazuje na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokie koszty terapii lekiem Lamzede.

Ze względu na negatywną rekomendację NICE 2018 organizacja AWMSG w 2018 r. odmówiła przeprowadzenia oceny leku Lamzede.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 21.06.2023 r. (znak pisma: PLD.45340.3741.2022.10.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności

wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamzede, velmanase alfa, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 116/2023 z dnia 2 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamzede (welmana alfa) we wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2023 z dnia 2 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamzede (welmana alfa) we wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Lamzede (welmana alfa) we wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść. Nr: OT.4211.11.2023. Data ukończenia: 28 września 2023 r.