



**KANUMA® (SEBELIPAZA ALFA)
DO STOSOWANIA W DŁUGOOKRESOWEJ ENZYMATYCZNEJ
TERAPII ZASTĘPCZEJ U PACJENTÓW
Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY,
W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, maj 2024

Odpowiedzi na uwagi/niezgodności dotyczące analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma®, sebelipazum alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 10 ml, GTIN: 05391527744375 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).

Uwagi AOTMiT:

I. Uwaga do całości analiz:

1. Treść uwagi 1: „Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego. Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: październik 2023 r., przeszukanie baz danych w analizie klinicznej: data odcięcia 23.08.2023 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: 29.03.2024 r.), w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w:

§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

W aktualnym PL m.in. doprecyzowano kryteria kwalifikacji, dodano kryteria oceny skuteczności leczenia i wyłączenia.

Ponadto Wnioskodawca w analizach odnosi się do nieobowiązującego (na dzień składania wniosku) rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, należy zauważyć, że od 1 listopada 2023 r. obowiązuje rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów."

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane z uwzględnieniem ostatecznie uzgodnionego programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.

Na uwagę zasługuje, że przytoczone przez Agencję zmiany w opisie programu lekowego nie miały istotnego wpływu na założenia i wyniki analizy klinicznej, ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Z uwagi na charakter analizowanego schorzenia program lekowy umożliwia zindywidualizowane leczenie pacjenta z LAL-D. W analizach uwzględniono kontynuację leczenia wnioskowaną technologią u wszystkich pacjentów, co odzwierciedlało wyniki badań klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej.

W przypadku wczesnej postaci LAL-D zaobserwowano, że dyskontynuacja leczenia sebelipazą alfa w badaniach VITAL i LAL-CL08 dotyczyła wyłącznie zmarłych pacjentów (4 w badaniu VIATAL oraz 2 pacjentów w badaniu LAL-CL08).

W przypadku późnej postaci LAL-D zaobserwowano możliwość dyskontynuacji leczenia z innych przyczyn niż zgon. Niemniej jednak najczęstszym powodem wykluczenia z leczenia lub badania były: wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, przejście na leczenie komercyjne, czy zmiana ośrodka medycznego. W badaniu ARISE wykazano, że spośród 66 pacjentów 65 ukończyło 20-tygodniową fazę zaślepioną i rozpoczęło udział w fazie przedłużonej (1 pacjent, który w grupie otrzymującej sebelipazę alfa przerwał leczenie w fazie RCT po wystąpieniu ciężkiej, atypowej reakcji związanej z infuzją, został później włączony do fazy przedłużonej po przejściu procedury odczulania). Spośród 63 pacjentów, którzy ukończyli 130-tygodniową fazę przedłużoną, 47 przystąpiło do trwającego 104 tygodnie rozszerzonego okresu badania; 43 pacjentów ukończyło okres rozszerzony, a 59 ukończyło badanie (11 pacjentów, którzy przeszli na produkt komercyjny i 5, którzy zapisali się do ośrodka, który nie brał udziału w 104-tygodniowym rozszerzonym okresie otwartym, uznano za osoby, które ukończyły badanie). Z dostępnych informacji wynika, że 4 pacjentów, którzy nie ukończyli badania wycofali zgodę na udział tym badaniu. Zakończenie leczenia z powodów klinicznych dotyczyć mogło jedynie sytuacji progresji choroby raportowanej u 1 pacjenta włączonego do badania LAL-CL06. Niemniej jednak, brak raportowania podobnych zdarzeń w innych badaniach, charakter badania LAL-CL06 (badania wczesnej fazy, w której dopiero zaczęły się krystalizować kryteria stosowania i kontynuacji sebelipazy alfa) oraz nieistotny wpływ na wyniki analiz (1 dyskontynuacja wśród 31 pacjentów obserwowanych przez średnio 129,9 tygodnia to roczne ryzyko dyskontynuacji na poziomie tylko 1,3%) poskutkowało pominięciem tego aspektu w analizach ekonomicznych.

Zgodnie z założeniami analiz ekonomicznych efekt kliniczny wnioskowanej technologii obserwowany jest wyłącznie w okresie jej stosowania. W analizach pominięto teoretyczne wykluczenia pacjentów z programu lekowego z przyczyn innych niż zgon, gdyż taki aspekt nie miał istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej (np. wykluczenie pacjenta z przyczyny braku współpracy i przestrzegania dawkowania spowoduje, że u tego pacjenta nie będzie generowany koszt oraz nie będą manifestować się efekty kliniczne wnioskowanej technologii, skutkiem czego będzie obserwowany odpowiednio niższy wypadkowy efekt i odpowiednio niższy wypadkowy koszt, ale ICUR będzie w podobnym zakresie). W ujęciu analizy wpływu na budżet ww. założenie ma charakter konserwatywny – w analizie przyjęto, że u żadnego pacjenta z analizowanej populacji nie będzie obserwowana dyskontynuacja leczenia z przyczyny braku odpowiedzi na leczenie lub braku współpracy i nieprzestrzegania zalecanego dawkowania. Niemniej jednak nie są dostępne dane pozwalające prognozować ww. aspekty w praktyce

klinicznej. Można jedynie przypuszczać, że raportowane w analizie wpływu na budżet dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego mogą być w praktyce niższe w przypadku rezygnacji pacjenta z leczenia lub jego wykluczenia z programu z powodu nieprzestrzegania zasad leczenia.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. **Treść uwagi 1:** *„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych AISF 2020 oraz ICWIG 2020 opublikowanych przed datą złożenia wniosku. Dodatkowo, biorąc pod uwagę obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 zmieniła się wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 30 października 2023 r. wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość), proszę o stosowną korektę obliczeń analizy ekonomicznej.”

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane o wskazane obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 30 października 2023 r. Wytyczne AISF 2020 [Nascimbeni i wsp. 2020] były uwzględnione w Analizie Problemu Decyzyjnego pod nr ref. [63] (cytowane w rozdziale 2.4) niemniej jednak w odpowiedzi na uwagi Agencji, opis wspomnianych wytycznych rozbudowano i zamieszczono również w rozdziale 2.4 i 2.8. Z kolei wytyczne ICWIG 2020 [Kohli i wsp. 2020], odnoszące się do diagnostyki i monitorowania choroby były uwzględnione w Analizie Problemu Decyzyjnego pod nr ref. 40 (cytowane w rozdziale 2.7.2) niemniej jednak w odpowiedzi na uwagi Agencji, opis wspomnianych wytycznych rozbudowano i zamieszczono również w rozdziale 2.4.

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

1. **Treść uwagi 1:** *„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wyników na str. 94, 99, 102, 103, 115, 120, 150. Proszę także o ujednoczenie sposobu przedstawiania danych i informacji o okresie obserwacji w analizie, np.:

- *w Tabeli 5 AKL (str. 59) dla daty odcięcia zbierania danych podano konkretną datę lub numer tygodnia, natomiast w Tabelach 21 i 22 (str. 80 i 81) nie podano okresu obserwacji;*
- *w Tabeli 26 (str. 84) punkty czasowe wyrażono w miesiącach lub tygodniach, a w Tabeli 27 punkt czasowy wyrażono w tygodniach lub nie podano informacji o okresie obserwacji (jest jedynie informacja o ostatniej ocenie);*
- *w Tabelach 30, 32, 35, 36 (str. 88, 90, 92, 95) nie podano okresu obserwacji (sformułowanie „ostatnia ocena” nie zawiera tej informacji);*

- nie podano informacji o okresie obserwacji w: Tabelach 40, 53, 56, 59, 62 i 63 (ostatnia wizyta w fazie otwartej), Tabele 64, 78, 79, 81 - 83 (str. 104, 118, 125, 129, 132, 133, 134, 154, 155, 160, 164) oraz rozdz. 5.4.2 i str. 149 (jakość życia).

Proszę o ujednoczenie sposobu opisu okresu obserwacji z jednoznacznym wskazaniem liczby miesięcy lub tygodni, proszę także o doprecyzowanie okresów obserwacji (liczba tygodni lub miesięcy) w miejscach, gdzie podano informację o ostatniej/finalnej ocenie.”

Odpowiedź:

W zmodyfikowanej wersji AKL, wskazane przez Agencję dane zostały podane w formie tabelarycznej a zapisy dotyczące długości okresów obserwacji ujednoczone, gdzie było to możliwe, na podstawie dostępnych danych. Brak jednolitego sposobu raportowania długości okresów obserwacji (tygodnie vs miesiące vs lata vs daty odcięcia zbierania danych vs „ostatnia ocena”, „finalna analiza”) wynikają z różnic w sposobie raportowania tego typu informacji w poszczególnych badaniach/referencjach do poszczególnych badań, m.in. w przypadku części punktów końcowych ocenianych podczas „ostatniej oceny” brak było szczegółów dotyczących punktu odcięcia zbierania danych czy długości okresu obserwacji. Szczegóły dotyczące wprowadzonych zmian/uzupełnień przedstawiono w poniższej tabeli.

Uwaga Agencji	Uwagi Agencji - numer strony/tabeli w pierwotnej wersji AKL	Numer strony/tabeli w uzupełnionej wersji AKL	Komentarz odnośnie uzupełnionych danych
W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wyników na stronach:	Str. 94	Wyniki zamieszczono w tabeli 36, 37 i 38.	-
	Str. 99	Wyniki zamieszczono w tabeli 41 i 42.	Część wyników dostępna jedynie w formie opisowej (brak konkretnych wartości liczbowych), niemniej jednak zamieszczono je we wskazanych tabelach
	Str. 102	Wyniki zamieszczono w tabeli 44, 45, 46 i 47.	Poza wynikami z zakresu przeżycia (tabela 44) i wzrostu (tabela 47), w przypadku pozostałych punktów końcowych, w referencji nie podano konkretnych wyników liczbowych a szczegółowe wyniki podano jedynie na wykresach (odnośnie profilu lipidowego, masy ciała, funkcji wątroby) indywidualnie dla każdego z pacjentów. Jakość wykresów utrudniała wiarygodne odczytanie konkretnych wartości liczbowych, w związku z czym, w odpowiedzi na uwagę Agencji możliwe było skonstruowanie tabelki jedynie z informacjami o istotności statystycznej (wartości p) dla poszczególnych punktów końcowych, dla zmiany względem wartości wyjściowych
	Str. 103		
	Str. 115	Wyniki zamieszczono w tabeli 61 i 62.	-
	Str. 150	Wyniki zamieszczono w tabeli 88, 89, 90 i 91.	-
Ujednoczenie sposobu przedstawiania	w Tabeli 5 AKL (str. 59) dla daty odcięcia zbierania danych podano konkretną	Tabela 5 – oprócz dat odcięcia zbierania danych dodano długość okresu	

Uwaga Agencji	Uwagi Agencji - numer strony/tabeli w pierwotnej wersji AKL	Numer strony/tabeli w uzupełnionej wersji AKL	Komentarz odnośnie uzupełnionych danych
danych i informacji o okresie obserwacji w analizie	datę lub numer tygodnia, natomiast w Tabelach 21 i 22 (str. 80 i 81) nie podano okresu obserwacji	obserwacji, gdzie to było możliwe	
		Tabela 21 i 22 – dodano długość okresu obserwacji	W tabeli 21 i 22 dodano ogólną długość okresu obserwacji (w dostępnych referencjach brak było konkretnej daty analiz)
	w Tabeli 26 (str. 84) punkty czasowe wyrażono w miesiącach lub tygodniach, a w Tabeli 27 punkt czasowy wyrażono w tygodniach lub nie podano informacji o okresie obserwacji (jest jedynie informacja o ostatniej ocenie)	Tabela 26 i 27 – dodano przeliczenie miesięcy obserwacji na lata.	W tabeli 27, w referencji źródłowej nie podano szczegółów odnośnie długości obserwacji, przy czym prawdopodobnie było to 156 tygodni
		Tabela 27 – w przypadku punktu czasowego „ostatnia ocena” dodano odpowiedni komentarz w przypisie pod tabelą	
	w Tabelach 30, 32, 35, 36 (str. 88, 90, 92, 95) nie podano okresu obserwacji (sformułowanie „ostatnia ocena” nie zawiera tej informacji)	Tabela 30 - w przypadku punktu czasowego „ostatnia ocena” dodano odpowiedni komentarz w przypisie pod tabelą	W tabeli 30, w referencji źródłowej nie podano szczegółów odnośnie długości obserwacji, przy czym prawdopodobnie było to 156 tygodni
		Tabela 32 – dodano prawdopodobną długość okresu obserwacji podczas „ostatniej oceny”.	Brak konkretnych danych w referencji; dodano prawdopodobną długość okresu obserwacji w przypisie pod tabelą
		Tabela 35 - w przypadku punktu czasowego „ostatnia ocena” dodano odpowiedni komentarz w przypisie pod tabelą.	W referencji źródłowej nie podano szczegółów odnośnie długości obserwacji, przy czym prawdopodobnie jest to 156 tygodni
		Tabela 38 (dawna tabela 36) – dodano długość okresu obserwacji.	-
	nie podano informacji o okresie obserwacji w: Tabelach 40, 53, 56, 59, 62 i 63 (ostatnia wizyta w fazie otwartej),	Tabela 48 (dawna tabela 40), tabela 64 (dawna 53), – uzupełniono dane o okresie obserwacji.	-
		Tabela 68 (dawna 56), tabela 71 (dawna 59), tabela 74 (dawna 62), tabela 75 (dawna 63) – uzupełniono okres obserwacji na ostatniej wizycie	
nie podano informacji o okresie obserwacji w: Tabelach 64, 78, 79, 81 - 83 (str. 104, 118, 125, 129, 132, 133, 134, 154, 155, 160, 164)	Tabela 76 (dawna tabela 64) – w przypisie pod tabelą zaznaczono, że brak jest precyzyjnych danych w referencji na temat finalnej analizy; prawdopodobnie w 256 tygodniu.	Z uwagi na w większości obserwacyjny charakter (opisy serii przypadków, pojedynczych przypadków), w znacznej części badań uzupełniających nie przedstawiono jednoznacznych,	
	Tabela 94 (dawna 78), Tabela 95 (dawna 79) – dodano informację o okresie obserwacji i ekspozycji.		
	Tabela 97, 98, 99 (dawne 81, 82, 83) – informacje na temat długości okresu obserwacji w każdym z badań podano w zbiorczej		

Uwaga Agencji	Uwagi Agencji - numer strony/tabeli w pierwotnej wersji AKL	Numer strony/tabeli w uzupełnionej wersji AKL	Komentarz odnośnie uzupełnionych danych
		tabeli z metodyką – tj. Tabeli 96 (dawna 80) oraz w opisie przed tabelą 96.	<p>precyzyjnych informacji o okresie leczenia i/lub obserwacji, jak również punktów czasowych, w których oceniano poszczególne punkty końcowe. Ponadto sposób opisu wyników badań w rozpatrywanych referencjach wielokrotnie utrudniał wiarygodne oszacowanie okresu obserwacji.</p> <p>Jeżeli były podane informacje na temat okresu obserwacji podczas analizy poszczególnych punktów końcowych wartości przedstawiono w tabelach 97-99 przy opisie wyników.</p>
	nie podano informacji o okresie obserwacji w rozdz. 5.4.2 i str. 149 (jakość życia)	<p>Rozdz. 5.4.2 – w nowych tabelach 49 i 50 podano dane na temat okresu obserwacji.</p> <p>Rozdz. 6.2.1 - w nowych tabelach 88, 89 i 90 podano dane na temat okresu obserwacji.</p>	-
	Pozostałe miejsca:	Tabele z długością okresu obserwacji określoną jako „ostatnia ocena”.	<p>Jeżeli było to możliwe, dodano odpowiednie informacje natomiast w większości przypadków w referencjach brak było danych na temat długości okresów obserwacji w trakcie ostatniej oceny; informacje na temat braku takich danych zamieszczono w formie przypisów pod tabelami.</p> <p>Również w streszczeniu wprowadzono zmiany analogiczne do zmian w pełnym tekście analizy</p>

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):

1. ***Treść uwagi 1: „AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia); BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).***

Wyjaśnienie: W ramach obliczeń analizy podstawowej AE oraz BIA w subpopulacji pacjentów z późną LAL-D nie uwzględniono eskalacji dawki z 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie – eskalacja dawki była testowana w analizie wrażliwości. Biorąc pod uwagę zapisy charakterystyki produktu leczniczego Kanuma oraz treść proponowanego programu lekowego eskalacja dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. powinna zostać uwzględniona w ramach analizy podstawowej zarówno analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet.”

Odpowiedź:

W odpowiedzi na powyższą uwagę w zmodyfikowanej wersji analiz w ramach obliczeń analizy podstawowej w subpopulacji pacjentów z późną postacią LAL-D uwzględniono eskalację dawki z 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie. Mając na uwadze brak dostępnych danych dotyczących zakresu intensyfikacji dawkowania w praktyce klinicznej w Polsce w analizie podstawowej uwzględniono dane pochodzące z badania klinicznego ARISE (badanie III fazy). W badaniu ARISE przez większość okresu i u większości pacjentów stosowano dawkę 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie. Dostępne informacje* (por. informacje w Analizie klinicznej) wskazują, że w trakcie fazy otwartej badania dawkę zwiększono do 3 mg/kg co drugi tydzień u 11 z 66 pacjentów biorących udział w badaniu (n = 4, grupa sebelipaza alfa/sebelipaza alfa; n = 7, grupa placebo/sebelipaza alfa). Na uwagę zasługuje fakt, iż w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet wzrost dawkowania u 16,7% pacjentów (11/66) przyjęto w całym okresie leczenia. Jest to konserwatywne podejście (nieznacznie zwiększające zużycie sebelipazy alfa) wynikające z braku szczegółowych danych dotyczących momentu wystąpienia konieczności eskalacji dawki w badaniu ARISE.

W analizach wykorzystano najlepsze dostępne źródło danych dotyczące eskalacji dawki sebelipazy alfa. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano teoretyczny scenariusz zakładający eskalację dawki u aż 50% pacjentów. Testowanie eskalacji dawki u aż 50% jest założeniem konserwatywnym i teoretycznym w odniesieniu do praktyki klinicznej, niemniej jednak odzwierciedla wyniki badania klinicznego LAL-CL06 (NCT02112994). W badaniu LAL-CL06 wzrost dawki sebelipazy alfa lub zwiększenie częstotliwości jej podawania zaobserwowano u 54,8% pacjentów (35,5% stosowało 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie), a redukcja dawki tego leku – u 3,2%[†]. Niemniej jednak tak wysoki udział modyfikacji schematu dawkowania wynikał przede wszystkim z wczesnej fazy oceny wnioskowanej technologii – badanie LAL-CL06 było badaniem II fazy, w której dopiero zaczęły się krystalizować kryteria stosowania (w tym dawkowania) i kontynuacji sebelipazy alfa. Biorąc pod uwagę, iż badanie ARISE było badaniem III fazy, trwającym łącznie 254 tygodnie (20 tygodni randomizowanej fazy podwójnie zaślepionej + 130 tygodni otwartej fazy przedłużonej + 104 dodatkowej fazy przedłużonej) uznano je za bardziej wiarygodne i uwzględniono w analizie podstawowej.

V. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

1. **Treść uwagi 1:** „*AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*”

Wyjaśnienie: W ramach modelowania nie uwzględniono obniżenia użyteczności u pacjentów w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej u pacjentów stosujących

* Burton BK, Feillet F, Furuya KN i wsp. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. J Hepatol. 2022 Mar;76(3):577-587

[†] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112994>

sebelipazę alfa występowały ciężkie zdarzenia niepożądane (m.in.: gorączka, zakażenie w miejscu cewnika, infekcja wirusowa). Proszę o uwzględnienie występowania zdarzeń niepożądanych w oszacowaniach analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach kosztów po stronie komparatora nie uwzględniono kosztów leków obniżających poziom lipidów, antybiotyków i terapii sterydowej. Nie uwzględniono także możliwości przeprowadzenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) i transfuzji krwi w obydwu porównywanych ramionach.

Średnią masę ciała wśród starszych pacjentów określono na podstawie danych dla populacji generalnej Anglii w 2020 r. – konieczne jest przedstawienie obliczeń na podstawie danych polskich.

Dodatkowo w analizie uwzględniono informacje dotyczące wag użyteczności dla osób z populacji generalnej Polski na podstawie publikacji Golicki 2015 – na dzień złożenia wniosku była dostępna nowsza publikacja z 2021 r.”

Odpowiedź:

a) Ciężkie zdarzenia niepożądane – wpływ na użyteczność

Brak uwzględnienia obniżenia użyteczności u pacjentów w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych wynikał z braku stwierdzenia w badaniach odnalezionych podczas przeglądu systematycznego medycznych baz danych jakichkolwiek danych pozwalających na stwierdzenie istotnie wyższej częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu sebelipazy alfa w odniesieniu do podawania placebo.

Co więcej, w analizach dla wnioskowanej technologii, które były przedkładane Agencji w 2021 roku nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych z powodu braku wykazania różnic pomiędzy technologią ocenianą a komparatorem. Agencja nie podważyła zasadności tego założenia w ramach Analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021. i fakt ten stanowił punkt wyjścia do przygotowania analiz, które obecnie są oceniane przez Agencję.

Wymienione przez Agencję ciężkie zdarzenia niepożądane (gorączka, zakażenie w miejscu cewnika, infekcja wirusowa) odnotowano w badaniu jednoramiennym VITAL, w populacji niemowląt; brak jest więc możliwości porównania z grupą kontrolną w tym przypadku. Odnośnie populacji dorosłych, w ramach badania RCT III fazy, w fazie badania dotyczącego grupy kontrolnej, bez randomizacji stwierdzono brak różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy sebelipazą alfa a placebo. Wyniki badania ARISE wyraźnie wskazują na brak istotnych klinicznie i statystycznie zmian częstotliwości występowania poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupą pacjentów poddawanych leczeniu sebelipazą alfa a grupą kontrolną. Tym samym uznano, że uprzednio zaprezentowane w Analizie ekonomicznej w ramach analizy podstawowej podejście jest prawidłowe.

Mając powyższe aspekty na uwadze w analizie podstawowej pominięto zdarzenia niepożądane. Niemniej jednak mając na uwadze sugestie analityków Agencji, w analizie wrażliwości uwzględniono ciężkie

zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sebelipazy alfa (dodane scenariusze analizy wrażliwości: „CESD - SA 43”, „WD-SA 40” dla analiz ekonomicznych oraz „SA 87” dla analizy wpływu na budżet).

W przypadku pacjentów z wczesną postacią LAL-D wyniki Analizy klinicznej, oparte przede wszystkim na wynikach badania VITAL świadczą, że ciężkie zdarzenia niepożądane występują przede wszystkim w trakcie pierwszych miesięcy leczenia sebelipazą alfa (do 3 miesiąca leczenia). Pomimo tego, że wśród wszystkich 9 uczestników badania VITAL zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane, tylko u 1 pacjenta zdarzenia te miały bezpośredni związek z leczeniem (działanie to wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia)[‡]. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezależnie od obecności związku z leczeniem) należały: gorączka, zakażenie w miejscu cewnika lub infekcja wirusowa.

Należy również zaznaczyć, że poważny stan pacjentów z wczesną postacią choroby wymaga ich hospitalizacji. Podawanie sebelipazy alfa nie stanowi wśród tych pacjentów dodatkowego obciążenia, gdyż pacjentom tym podawane są inne leki, w tym również leki dożylnie.

Tym samym w analizie wrażliwości uwzględniono wystąpienie ciężkich działań niepożądanych (tj. zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem) u 11,1% pacjentów z wczesną LAL-D (1/9 zgodnie z wynikami badania VITAL).

W przypadku pacjentów z późną postacią LAL-D uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu ARISE. W grupie 36 pacjentów stosujących sebelipazę alfa w badaniu ARISE w trakcie fazy randomizacji (20 tygodni) ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów (5,6%), w tym u jednego zakwalifikowane jako związane z leczeniem (reakcja związana z infuzją leku; 2,8%). Po zakończeniu fazy randomizacji jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano łącznie u 11 pacjentów (16,7%) w okresie obserwacji do 256 tygodnia[§].

Powyższy profil bezpieczeństwa potwierdzały wyniki wcześniejszych badań. W badaniu LAL-CL08 ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 1 pacjenta (1/31, 3%), a poważne zdarzenia niepożądane u 4 pacjentów (13%).

Tym samym w analizie wrażliwości uwzględniono wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych u 2,8% pacjentów z późną LAL-D (1/36 zgodnie z wynikami badania ARISE).

Raportowane w badaniach klinicznych ciężkie zdarzenia niepożądane związane były przede wszystkim z objawami stanu zapalnego, ogólnoustrojowego lub w miejscu podawania leku. Niemniej jednak zaobserwowano drobne różnice między badaniami, co z wysokim prawdopodobieństwem wynika z

[‡] Jones S, Rojas-Caro S, Quinn A i wsp. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Feb 8;12(1):25. Szczegóły w Analizie klinicznej.

[§] Burton B, Balwani M, Feillet F i wsp. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 373 (11):1010-20 oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757184>. Szczegóły w Analizie klinicznej.

charakteru analizowanego schorzenia i braku możliwości rekrutacji dużej liczby pacjentów do badania. Przy ocenie kosztu leczenia zdarzenia niepożądanego oraz jego wpływu na jakość życia przyjęto wystąpienie ciężkiej gorączki (najczęstszego ciężkiego zdarzenia w badaniu VITAL).

Pomijając fakt, iż w przypadku wczesnej postaci LAL-D wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego w trakcie hospitalizacji może nie wpłynąć na koszt hospitalizacji lub tylko w niewielkim zakresie zmienić wycenę pobytu pacjenta, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego koszt leczenia zdarzenia niepożądanego określono na poziomie kosztu osobnej hospitalizacji pacjenta z powodu wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego. Gorączka (R50 wg ICD-10) może stanowić rozpoznanie główne w przypadku rozliczenia pobytu pacjenta w szpitalu w ramach JGP S55F („Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.”), która wyceniana jest na poziomie 1 594 PLN za pobyt do 12 dni włącznie (patrz referencja [66] analiz ekonomicznych).

Tym samym w grupie sebelipazy alfa uwzględniono dodatkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na poziomie: 177,11 PLN (1 594 PLN x 1/9) dla wczesnej LAL-D oraz 44,28 PLN (1 594 PLN x 1/36) dla późnej LAL-D.

Wpływ zdarzenia niepożądanego na jakość życia oceniono na podstawie wyników przeglądu systematycznego Lu Y i wsp. (DOI: 10.1007/s40273-022-01232-9, referencja nr [117] analizy ekonomicznej).

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ konserwatywnego założenia dotyczącego uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem sebelipazy alfa w postaci ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej (maksymalizując wpływ na jakość życia przyjęto obniżenie jakości o wartość która odpowiada wystąpieniu gorączki neutropenicznej; waga użyteczności obniżona o 0,42 wg Lu Y i wsp.) przez okres 30 dni. Sumaryczny wpływ wystąpienia epizodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego określono na poziomie -0,0345 QALY (-0,42 x 30 / 365,25); tym samym w grupie sebelipazy alfa uwzględniono zmniejszoną liczbę QALY na poziomie: -0,0038 (-0,0345 x 1/9) dla wczesnej LAL-D oraz -0,0010 (-0,0345 x 1/36) dla późnej LAL-D.

Uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w przedstawionym powyżej zakresie (przy przyjęciu szeregu konserwatywnych założeń zawyżających koszt ich leczenia i ich wpływ na jakość życia oraz przy braku dowodów naukowych sugerujących wyższe ryzyko wystąpienia względem komparatora) nie miało istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet (por. wyniki analizy wrażliwości w raporcie z Analizy ekonomicznej dołączonej do niniejszego pisma).

b) Leki obniżające poziom lipidów, antybiotyki i sterydy

Zgłoszony przez analityków Agencji brak uwzględnienia kosztów leków obniżających poziom lipidów, antybiotyków i terapii sterydowej po stronie komparatora wynika z braku dostępnych danych klinicznych wskazujących na potrzebę istotnie częstszego stosowania wymienionych grup leków w przypadku pacjentów, którym nie podawano sebelipazy alfa. Leki te stosowane mogą być w obydwu grupach, niezależnie od stosowania sebelipazy alfa, nie stanowią więc istotnego kosztu różniącego. Wprowadzie

przedłużenie życia po zastosowaniu wnioskowanej technologii może sugerować różnice w wysokości tego kosztu, niemniej jednak jego wysokość jest na tyle niska, że obserwowane różnice w długości stosowania tych leków pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem nie mają praktycznie wpływu na wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Co więcej, w przypadku pacjentów z wczesną postacią LAL-D, przebywających często i przez długie okresy w szpitalu, stosowanie tych leków nie stanowi bezpośredniego kosztu dla płatnika publicznego lub opiekuna chorego (tego typu leki podawane w trakcie hospitalizacji nie wpływają na wycenę pobytu pacjenta w szpitalu).

Na uwagę zasługuje fakt, że w analizach dla wnioskowanej technologii, które były przedkładane Agencji w 2021 roku nie uwzględniono kosztu tych leków. Agencja nie podważyła zasadności tego założenia w ramach Analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021; stanowiło to punkt wyjścia do przygotowania analiz, które obecnie (w roku 2024) zostały ocenione przez Agencję.

Mając powyższe aspekty na uwadze, w analizie podstawowej pominięto koszt leków obniżających poziom lipidów, antybiotyków i sterydów, uwzględniając jednak sugestię analityków Agencji, w analizie wrażliwości uwzględniono koszt stosowania tych leków.

Uwzględniono atorwastatynę jako najczęściej stosowany lek obniżający poziom lipidów w badaniu ARISE^{**}. Zgodnie z wynikami badania ARISE leki obniżające poziom lipidów przypisano 26/66 (39,4%) chorym z późną postacią LAL-D (24 pacjentów stosujących przed włączeniem do badania ARISE oraz 2 pacjentom rozpoczynającym leczenie w trakcie badania ARISE). Nie odnaleziono informacji na temat stosowania sterydo- i antybiotykoterapii w badaniu ARISE. Jedyną informacją było stosowanie sterydów w leczeniu zdarzenia niepożądanego u jednego pacjenta. Tym samym przyjęto brak wykorzystania antybiotyków i sterydów w leczeniu późnej postaci LAL-D które miałyby istotny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej lub analizy wpływu na budżet.

W badaniu VITAL zaraportowano jedynie wykorzystanie antybiotyków w leczeniu zdarzeń niepożądanych (1 pacjentka w trakcie hospitalizacji). W badaniu LAL-CL08 przedstawiono informacje na temat leczenia statynami w przypadku 92% (24 z 26) chorych stosujących sebelipazę alfa^{††}. Bardziej dokładne dane przedstawiono w badaniu LAL-1-NH01 gdzie jakiegokolwiek leczenie wspomagające stosowano u 33 (94,3%) chorych, a sterydy u 5 (14,3%) chorych. Przedstawione dane uwzględniono w analizie.

Podsumowanie zakładanego w analizie wrażliwości wykorzystania leków przedstawiono w tabeli poniżej.

^{**} Burton BK, Feillet F, Furuya KN i wsp. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):577-587

^{††} Wilson D, Friedman M, Marulkar S i wsp. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. *J Clin Lipidol.* 2018,12 (3): 604-614

Tabela 1. Podsumowanie informacji na temat zużycia dodatkowych leków wśród pacjentów z analizowanej populacji.

	Wczesna LAL-D	Późna LAL-D
Atorwastatyna w dawce DDD (20 mg/d)	92% (24 z 26) zgodnie z wynikami LAL-CL08	26/66 (39,4%) zgodnie z wynikami ARISE
Antybiotykoterapia	0% (LAL-1-NH01, brak danych, 1/9 w badaniu VITAL, w trakcie hospitalizacji – brak dodatkowego kosztu)	0% (ARISE, brak danych)
Sterydoterapia (Prednisolonum, Prednisonum, 10 mg/d)	5/35 (14,3%) zgodnie z wynikami LAL-1-NH01	0% (ARISE, brak danych)

Konserwatywnie uwzględniono przewlekłe stosowanie statyn i sterydów w analizie wrażliwości (w badaniach często uwzględniono okresowe stosowanie tych leków np. do 2 tygodni). Zwrócono uwagę, że w przypadku pacjentów z analizowanej populacji antybiotyki i sterydy, ale również leki obniżające poziom lipidów są często stosowane doraźnie i w zależności od stanu pacjenta leczenie to może nie być przewlekłe. Niemniej jednak, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego (tj. potencjalnie zawyżające różnice w koszcie tych leków pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem) w opracowaniu uwzględniono koszt leków obniżających poziom lipidów, antybiotykoterapię i sterydoterapię przy ciągłym stosowaniu u stałego odsetka kohorty pacjentów.

Wykorzystano także dawki dobowe na poziomie dawek dobowych wg WHO, które dotyczą pacjentów dorosłych.

Przyjęcie ww. założeń konserwatywnych (zawyżających koszt leków) miało na celu potwierdzenie założenia analizy podstawowej wskazującego, że te kategorie kosztu nie mają istotnego wpływu na wyniki.

Koszt leków określono na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Uwzględniono średnie koszty jednostkowe leków ważone rynkiem ich sprzedaży w styczniu i lutym 2024 roku (referencje [37], [42] analizy ekonomicznej; szczegóły w arkuszu „PL_data” modelu BIA). Mając na uwadze fakt, że statyny i sterydy są wydawane bezpłatnie chorym w wieku poniżej 18 lat oraz chorym w wieku powyżej 65 roku życia, w analizie przyjęto, że koszt tych leków będzie ponoszony na poziomie ceny detalicznej wśród większości pacjentów (bez dopłaty świadczeniobiorcy mając na uwadze średni wiek pacjentów włączonych do badania VITAL oraz badania ARISE).

Określono, że roczny niezdyktowany koszt leków dodatkowych wynosi: 203,61 PLN w przypadku wczesnej LAL-D oraz 63,94 PLN w przypadku późnej LAL-D.

Przedstawione powyżej wartości uwzględniono w analizie wrażliwości zarówno wśród pacjentów z grupy wnioskowanej jak i wśród pacjentów z grupy komparatora – dodano scenariusze analizy wrażliwości: „CESD - SA 44”, „WD-SA 41” dla analiz ekonomicznych oraz „SA 88” dla analizy wpływu na budżet.

Realizacja ww. scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała osiągnięcia wyników istotnie różnych od wyników analizy podstawowej (por. wyniki analizy wrażliwości w raporcie z Analizy ekonomicznej dołączonej do niniejszego pisma).

c) przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych oraz transfuzje krwi

Nie jest pewne czy w Polsce wśród pacjentów z analizowanej populacji będą przeprowadzane przeszczepy komórek krwiotwórczych oraz transfuzje krwi mając na uwadze niekorzystne rokowania pacjentów również w przypadku zastosowania tych procedur medycznych, ale pomijającego stosowanie sebelipazy alfa. Świadczą o tym m.in. wyniki badania LAL-1-NH01 które wskazały, że wśród pacjentów z przeszczepem komórek krwiotwórczych mediana przeżycia całkowitego została wydłużona względem pacjentów, u których nie został przeprowadzony przeszczep, ale kwestią sporną pozostaje czy dłuższe życie tych pacjentów wynikało z przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych czy być może z lepszego stanu zdrowia umożliwiającego przeprowadzenie tego przeszczepu. Pominięcie tych aspektów wynikało z konserwatywnego podejścia do rozważanego problemu decyzyjnego.

Niemniej jednak, mając na uwadze opinie analityków Agencji oraz założenia analizy uprzednio przedkładanej Agencji (ocenionej w ramach analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021), w ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet uwzględniono transplantacje komórek krwiotwórczych oraz transfuzje krwi.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie sebelipazy alfa, m.in. poprzez poprawę parametrów hematologicznych, nie wiąże się z koniecznością transfuzji krwi czy koniecznością przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych. W badaniach dotyczących stosowania sebelipazy alfa wśród pacjentów z wczesną postacią LAL-D nie odnotowano chorych, u których przeprowadzono ww. procedury. Z kolei, w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01, transfuzje krwi przeprowadzono u 62,9% (22/35) pacjentów w badaniu i nie zaobserwowano żadnych zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci (ref. [118] analizy ekonomicznej). Dodatkowo w grupie tej przeprowadzono przeszczep komórek krwiotwórczych u 10 pacjentów (28,6%) oraz przeszczep wątroby u 1 pacjenta (2,9%)^{**}.

Koszt przeszczepu wątroby określono na podstawie wyceny produktów rozliczeniowych: 5.54.01.0000001 „wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok” oraz 5.54.01.0000002 „wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy” (referencja [69] analizy ekonomicznej) ważonych liczbą transplantacji pediatrycznych wątroby w 2022 roku (referencja [114] analizy ekonomicznej). Wypadkowy koszt przeszczepu wątroby wyniósł 262 722,15 PLN.

Koszt allogenicznej transplantacji szpiku określono na podstawie kosztu produktów rozliczeniowych PZS02 oraz PZS03 (ref. [66] analizy) ważonych liczbą hospitalizacji rozlicznych tymi grupami w 2022 roku (ref. [48] analizy). Średni koszt przeszczepu wyniósł 240 400,92 PLN.

^{**} https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanuma-epar-public-assessment-report_en.pdf

Przy ocenie kosztu transfuzji uwzględniono założenia analizy uprzednio przedkładanej Agencji (ocenionej w ramach analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021). Uwzględniono koszt jednego produktu rozliczeniowego 5.53.01.0001512 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej” (ref. [67] analizy) raz na 4 tygodnie u pacjenta poddawanego transfuzjom krwi (taka częstotliwość pozwala na uzyskanie zbliżonej średniej liczby przetoczeń na pacjenta wynoszącej 4,2 wg założeń uprzedniej analizy). Przyjęto, że transfuzje krwi są przeprowadzane wśród pacjentów z analizowanej populacji w trakcie już istniejącego pobytu w szpitalu – nie uwzględniono dodatkowego kosztu przeprowadzenia transfuzji (większość pacjentów hospitalizowana w grupie komparatora).

Dodano także scenariusze analizy wrażliwości „WD-SA 42” dla analizy ekonomicznej oraz „SA 89” dla analizy wpływu na budżet

Przedstawione powyżej aspekty zostały uwzględnione w analizie dla pacjentów z wczesną postacią LAL-D. Nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących przeprowadzenia transfuzji krwi oraz przeszczepu komórek krwiotwórczych wśród pacjentów z późną postacią LAL-D.

d) Masa ciała osoby z populacji generalnej Polski

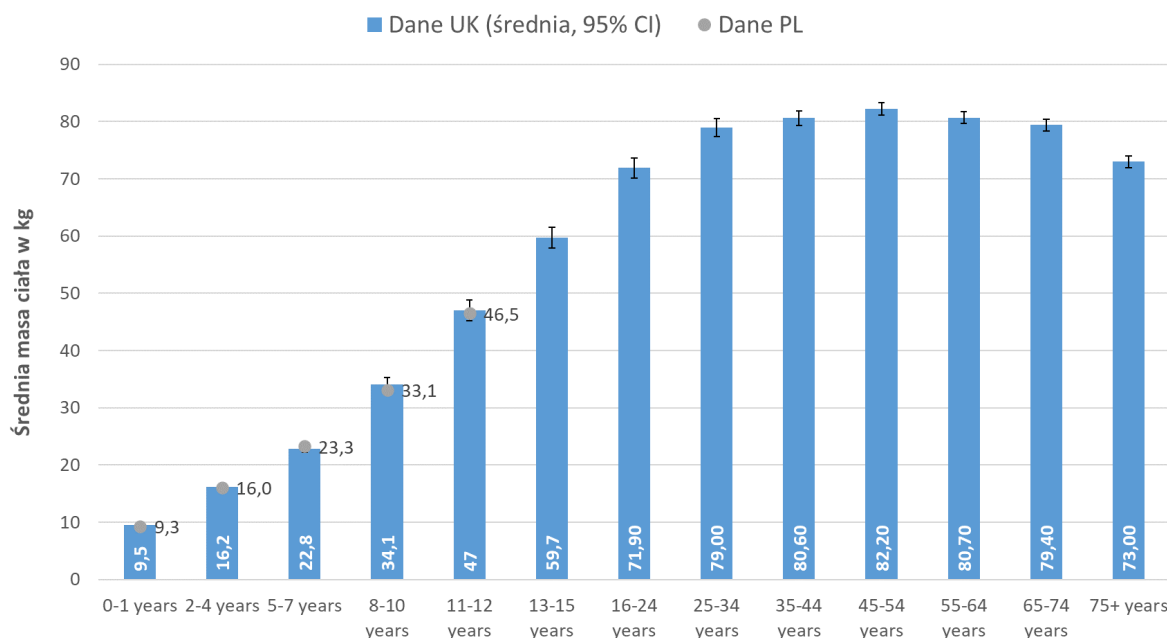
Średnią masę ciała wśród starszych pacjentów określono na podstawie danych dla populacji generalnej Wielkiej Brytanii (dane z badania przeprowadzonego w 2019 roku) w związku z brakiem odpowiednich danych dla populacji polskiej.

Analiza oparta jest na porównaniu masy ciała osób z populacji ogólnej oraz pacjentów włączonych do badań klinicznych Wnioskodawcy. W celu przeprowadzenia obliczeń wymagany jest dostęp do danych dotyczących masy ciała osób z populacji pacjentów w każdym wieku, zarówno w populacji pediatrycznej, jak i w populacji dorosłych. W pierwszej kolejności porównywane były masy ciała pacjentów z badań klinicznych oraz osób z populacji generalnej w wieku pediatrycznym. W następnej kolejności wynik tego porównania (tj. redukcja masy ciała wśród pacjentów z LAL-D względem osób z populacji generalnej) uwzględniany jest przy ocenie masy ciała pacjentów z LAL-D będących w starszym wieku.

W Polsce nie są dostępne informacje na temat masy ciała („wagi ciała” wg GUS) wśród osób z populacji generalnej w wieku 15 lat i starszych⁵⁵. Wykorzystano tym samym dane brytyjskie pod postacią masy ciała w zależności od grupy wieku, tym samym dane dla osób w wieku do 14 roku życia oraz osób starszych pochodzące z jednego badania (takie dane nie są dostępne dla Polski). Wiarygodność oszacowań zależy od wiarygodności danych dotyczących osób z populacji generalnej – wykorzystanie tego samego źródła danych do oceny średniej masy ciała populacji pediatrycznej i populacji dorosłych zapewnia wyższą wiarygodność obliczeń niż miałyby to miejsce w przypadku wykorzystania danych z Polski dla osób z populacji pediatrycznej i danych z UK dla osób dorosłych.

⁵⁵ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html>, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,6,7.html>

Pomimo wykorzystania danych z innego kraju, dostępne informacje świadczą, że średnie masy ciała osób z Polski są zbliżone do tych raportowanych dla Wielkiej Brytanii, w zakresie do 14 lat (rysunek poniżej).



Rysunek 1. Porównanie średnich wartości masy ciała osób z populacji generalnej Polski i Wielkiej Brytanii, na podstawie wyników badania przeprowadzonego w 2019 roku.

e) Waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski

W odpowiedzi na powyższe uwagi, w zmodyfikowanej wersji analizy ekonomicznej uwzględniono informacje dotyczące wag użyteczności dla osób z populacji generalnej Polski na podstawie publikacji Golicki 2021 – wykorzystano dane z tabeli 1. badania Golicki 2021 (referencja [120] w analizie ekonomicznej).

2. Treść uwagi 2: „Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- *w kolejnych latach analizy przyjęto utrzymanie efektu wnioskowanej technologii bez możliwości dalszej progresji choroby w obrębie stanów zwłóknienia wątroby (F1-F4), należy też zauważyć, że długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa są niepewne ze względu na krótki czas trwania badań klinicznych i nie można ich odnieść do horyzontu dożywnotnego;*
- *zmiany wagi użyteczności dla stanu późnej LAL-D zaimplementowano w sposób multiplikatywny – nie wyjaśniono przyjęcia takiego założenia ani nie przedstawiono jego źródła.”*

Odpowiedź:**a) Brak progresji choroby wśród pacjentów kontynuujących leczenie sebelipazą alfa po zakończeniu okresu obserwacji badań klinicznych**

Okres obserwacji w referencyjnych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania sebelipazy alfa jest długi, szczególnie biorąc pod uwagę specyfikę leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich.

Okresy obserwacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej były relatywnie długie (w ich trakcie oceniano efektywność terapii) i wynosiły:

- w przypadku badań dla postaci wczesnej choroby:
 - badanie VITAL - do 5 lat;
 - badanie LAL-CL08 - do 3 lat;
- w przypadku badań dla postaci późnej choroby:
 - ARISE (do 254 tygodni z uwzględnieniem fazy przedłużonej);
 - LAL-CL06 (do 144 tygodni z fazą przedłużoną);
 - Demaret 2021 - do 10 lat (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 82 miesiące (zakres: 12 – 116)).

W kwestii zwłóknienia - nie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach byli poddani biopsji wątroby, która jest inwazyjnym zabiegiem. W badaniach oceniano poziom transaminaz wątrobowych, które są markerami uszkodzenia wątroby.

Lizosomalne estry cholesterolu i triglicerydy wydają się silnymi induktorami zwłóknienia wątroby, zatem wyraźne zmniejszenie poziomu aminotransferaz i innych markerów choroby wątroby zaobserwowane we włączonych do analizy badaniach dla sebelipazy alfa wskazuje na zmniejszenie ryzyka zwłóknienia i progresji do marskości wątroby u pacjentów z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej.

W badaniu ARISE ogółem 20 pacjentów przeszło biopsję wątroby (w wieku 5-59 lat) przeprowadzoną wyjściowo i w 52 tygodniu badania; spośród tych chorych 8 miało marskość wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Ishaka); 13 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 52 tygodnie a 8 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 30 tygodni (tj. w fazie przedłużonej, od 22 do 52 tygodnia badania). Ocenę nasilenia zwłóknienia wątroby przeprowadzono u pacjentów dostępnymi wynikami biopsji; spośród 12 pacjentów leczonych sebelipazą alfa przez 52 tygodni u 8 odnotowano redukcję stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby, u 3 nie zaobserwowano zmiany nasilenia zwłóknienia a tylko u jednego – wzrost nasilenia zwłóknienia wątroby. Wyniki badania ARISE wskazują, iż u 92% pacjentów doszło do poprawy lub stabilizacji w zakresie zwłóknienia wątroby. Podczas pierwszych 20 tygodni leczenia w fazie otwartej, zmniejszenie objętości wątroby i zawartości tłuszczu w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa było porównywalne z obserwowanym w grupie otrzymującej sebelipazę alfa podczas 20-tygodniowego okresu randomizowanego. W obu grupach długotrwałe leczenie wiązało się z dalszym zmniejszeniem objętości wątroby.

W badaniu LAL-CL06 spośród 27 pacjentów, dla których dostępne były wyniki w skali Ishaka wyjściowo i po 48 tygodniach, poprawę wyniku lub stabilizację osiągnięto w przypadku 81,5% pacjentów leczonych sebelipazą alfa.

Zasadniczo wyniki badań uzupełniających (podsumowanych w rozdziale 7 AKL) wskazują, że w populacji z chorobą w wieku późnym zastosowanie sebelipazy alfa wiązało się w większości przypadków ze stabilizacją lub poprawą zwłóknienia/stłuszczenia wątroby.

W ramach modelowania uwzględniono dane z badania klinicznego z najdłuższym dostępnym okresem obserwacji (przy ocenie wpływu wnioskowanej technologii na stopień zwłóknienia wątroby wykorzystano dane do od 24 do 96 tygodni obserwacji), przeprowadzając ekstrapolację na horyzont dożywni. W ramach Analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla innych krótkich horyzontów czasowych (30 lata).

W ramach analizy podstawowej przyjęto założenie o braku progresji u pacjentów kontynuujących leczenie po 2. roku od jego rozpoczęcia z uwagi na wyniki dostępnych badań klinicznych oraz kryteria kontynuacji leczenia sebelipazą alfa. Zakłada się, że w sytuacji utrzymującej się progresji choroby pacjent będzie wykluczany z leczenia sebelipazą alfa. Wśród dostępnych danych klinicznych zidentyfikowano jedno zdarzenie dyskontynuacji leczenia z przyczyn progresji choroby – zdarzenia u 1 pacjenta włączonego do badania LAL-CL06. W pozostałych badaniach nie raportowano podobnych zdarzeń. Brak podobnych zdarzeń w innych badaniach i charakter badania LAL-CL06 (badania wczesnej fazy, w której dopiero zaczęły się krystalizować kryteria stosowania i kontynuacji sebelipazy alfa) świadczą, że progresja może nie stanowić problemu w trakcie leczenia wnioskowaną technologią. Brak dyskontynuacji z przyczyny progresji choroby może potwierdzać brak progresji choroby – w analizie przyjęto, że po 2 latach, czyli okresie, w którym osiągnięta zostanie pełna skuteczność kliniczna sebelipazy alfa, kontynuacja stosowania sebelipazy alfa będzie równoznaczna z odnoszeniem korzyści klinicznych wynikających z jej stosowania. Odzwierciedla to przyszłą praktykę kliniczną w Polsce (tj. zapisy proponowanego programu lekowego), gdyż wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że pacjent nie odnoszący korzyści klinicznych (np. pacjent z progresją choroby w trakcie stosowania sebelipazy alfa) będzie wykluczany z programu lekowego.

Wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko progresji zmian chorobowych wątroby (przede wszystkim bezpośrednio na kolejne stadia zwłóknienia wątroby) określono na podstawie analizy indywidualnych danych pacjentów z badań LAL-CL02 i LAL-CL06 (oceniono odsetek pacjentów zmieniających stadium zwłóknienia w trakcie leczenia sebelipazą alfa w ramach stadiów METAVIR określonych na podstawie skali Ishak). Dostępne dane (por. rozdział 3.5.2.3. Analizy ekonomicznej) świadczą, że zastosowanie sebelipazy alfa umożliwi nie tylko zatrzymanie progresji do kolejnych stadiów choroby wątroby, ale również (w przypadku niezaawansowanych zmian) może prowadzić do regresji zmian chorobowych.

Tym samym przyjęto, że po 2 roku pacjent kontynuujący leczenie będzie miał zahamowaną zarówno progresję jak i regresję wczesnych stanów choroby wątroby.

Opcjonalne założenia dotyczące ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań (w tym również takie uwzględniające progresję choroby po 2 latach stosowania wnioskowanej technologii) testowano w

analizie wrażliwości (scenariusze nr: CESD - SA 27, CESD - SA 28, CESD - SA 29, CESD - SA 30, CESD - SA 31, CESD - SA 32, CESD - SA 33 i CESD - SA 34). Wykazano, że scenariusze uwzględniające progresję choroby w kolejnych latach mają niewielki wpływ na wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływ na budżet. Co więcej, uwzględnienie progresji choroby po 2 roku obniżało nieznacznie inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Pominięcie progresji po 2 roku można więc traktować jako założenie nieznacznie konserwatywne (niekorzystne dla wyników raportowanych przy leczeniu produktem Kanuma z punktu analizy kosztów).

Analogiczne podejście zostało zastosowane w analizie ekonomicznej przedłożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym dla Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)” w roku 2021; przeprowadzona analogiczna ekstrapolacja wyników na horyzont analizy ekonomicznej nie wzbudziła zastrzeżeń analityków AOTMiT.

Ekstrapolacja wyników w ramach modelowania istotnie przekraczająca okres obserwacji z referencyjnych badań klinicznych jest standardowym sposobem postępowania stosowanym w praktycznie wszystkich analizach opartych na modelowaniu Markowa przedkładanych agencjom HTA do oceny.

b) Multiplikatywny sposób implementacji zmian wag użyteczności

W analizie wykorzystano bardziej wiarygodny sposób implementacji zmian wag użyteczności (multiplikatywny) o czym świadczą m.in. wyniki badania Cure i wsp.^{***} (pozycja [121] analizy ekonomicznej).

Na uwagę zasługuje fakt, iż odrębny sposób implementacji zmiany wag użyteczności (addytywny) nie wpływa istotnie na wyniki analizy (por. tabela poniżej).

Tabela 2. Porównanie wyników analizy ekonomicznej dla późnej postaci LAL-D w zależności od sposobu implementacji zmian wag użyteczności.

	Multiplikatywne podejście	Addytywne podejście
Różnica w QALY	9,6838	9,6845
ICUR, bez RSS	6 304 519 PLN/QALY	6 304 091 PLN/QALY
ICUR, z RSS		

VI. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

- 1. Treść uwagi 1:** „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

^{***} S. Cure, N. Despiégl, I. Guerra. PRM26 - Impact of Using Either Multiplicative or Additive Utility Decrements in Decision Models. Value in Health Volume 16, Issue 7, November 2013, Page A579. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1579>

Wyjaśnienie: W ramach oszacowań populacji docelowej wykorzystano dane pochodzące z materiałów przygotowanych na potrzeby AWA Kanuma 2021 – proszę o szczegółowe przedstawienie danych wykorzystanych do obliczeń w ramach aktualnego wniosku.

Należy również podkreślić znaczne rozbieżności w liczebności populacji docelowej oszacowanej na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego z 2021 r., a liczebnością populacji oszacowanej w ramach aktualnie toczącego się postępowania. Liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oraz liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w ramach poprzedniego wniosku była wyższa niż oszacowana aktualnie. Proszę o wyjaśnienie zaistniałych różnic lub korektę oszacowań.”

Odpowiedź:

W ramach analizy uwzględniono dwa źródła danych i sposoby kalkulacji liczebności populacji docelowej. Pierwsze uwzględnia założenia analizy uprzednio przedkładanej Agencji (ocena chorobowości i zapadalności LAL-D wg opinii ekspertów ankietowanych przez Wnioskodawcę). Drugie uwzględnia opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję na potrzeby Analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021 (opinie prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, ówczesnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz Prof. Anny Tylki-Szymańskiej, pediatry z Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”).

Bezpośrednie dane z pierwszego źródła przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji chorych na LAL-D w Polsce wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę (zapadalność).

Wskazanie	Ekspert 1	Ekspert 2	Średnia
Liczba prawidłowo rozpoznanych chorych			
Wczesna postać LAL-D	0,5*	1	0,75
Późna postać LAL-D	1	3	2
Liczba nieprawidłowo rozpoznanych chorych			
Wczesna postać LAL-D	0,50	1	0,75
Późna postać LAL-D	1,86	2	1,93
Całkowita liczba nowych chorych			
Wczesna postać LAL-D	1	2	1,50
Późna postać LAL-D	2,86	5,00	3,93

*założono, że rozpoznawany jest 1 pacjent na 2 lata na podstawie odpowiedzi, że rozpoznaje się „0-1 na kilka lat” [56]

Na podstawie ww. danych określono:

- roczną zapadalność LAL-D;
- chorobowość LAL-D (iloczyn zapadalności oraz średniego okresu występowania choroby w życiu pacjenta – 15,5 lat zgodnie z założeniami analizy poprzednio przedkładanej AOTMiT);
- odsetek prawidłowo zdiagnozowanych przypadków LAL-D.

Wykorzystując ww. dane określono liczbę pacjentów z LAL-D co roku poprawnie diagnozowanych oraz liczbę pacjentów z LAL-D żyjących w Polsce (tabela poniżej).

Tabela 4. Liczebność populacji pacjentów określona analogicznie jak w ramach poprzedniej analizy wpływu na budżet przedkładanej AOTMiT.

		Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Poprawnie i niepoprawnie zdiagnozowane przypadki LAL-D*				
Chorobowość	ch.Wolmana	1,50	1,00	2,00
	CESD	60,92	44,33	77,50
Zapadalność	ch.Wolmana	1,50	1,00	2,00
	CESD	3,93	2,86	5,00
Tylko poprawnie zdiagnozowane przypadki LAL-D (chorzy z postawioną diagnozą LAL-D)**				
Chorobowość	ch.Wolmana	0,75	0,50	1,00
	CESD ***	31,00	22,56	39,44
Zapadalność	ch.Wolmana	0,75	0,50	1,00
	CESD	2,00	1,46	2,54

* zgodne z danymi z Tabela 2. Analizy wpływu na budżet z 2021 roku;

** zgodne z danymi z Tabela 3. Analizy wpływu na budżet z 2021 roku.

*** w miejsce tej wartości uwzględniono opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT (Jolanty Sykut-Cegielskiej i Anny Tyłki-Szymańskiej) – w wariantach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym uwzględniono odpowiednio: 20 (średnia z opinii Jolanty Sykut-Cegielskiej i Anny Tyłki-Szymańskiej), 15 (minimum z opinii Jolanty Sykut-Cegielskiej i Anny Tyłki-Szymańskiej) i 31 pacjentów (średni wynik obliczeń na podstawie zapadalności).

Tak samo jak w przypadku analizy z 2021 roku, w obecnej analizie wpływu na budżet uwzględniono możliwość zastosowania sebelipazy alfa wyłącznie wśród pacjentów z poprawnie postawioną diagnozą LAL-D.

Różnice względem analizy z 2021 roku przedstawiają się następująco:

- w obecnej analizie przyjęto wykorzystanie sebelipazy alfa nie u wszystkich pacjentów z diagnozą LAL-D (<100%), zgodnie z opinią AOTMiT przedstawioną w analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021;
- porównując liczbę żyjących pacjentów z późną LAL-D określoną na podstawie danych zapadalności z liczbą pacjentów żyjących w Polsce wskazaną przez prof. Jolantę Sykut-Cegielską i prof. Annę Tyłki-Szymańską uznano, że chorobowość CESD określona na podstawie danych zapadalności (tabela powyżej; analogiczne podejście jak w przypadku analizy przedkładanej Agencji w 2021 roku) jest za wysoka. Tym samym w analizie podstawowej przyjęto, że w Polsce żyje średnio 20 chorych (średnia z odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez AOTMiT: 15 pacjentów wg Jolanty Sykut-Cegielskiej lub 25 pacjentów wg Anny Tyłki-Szymańskiej);

Tym samym rozbieżności w liczebności populacji docelowej oszacowanej na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego z 2021 r., a liczebnością populacji oszacowanej w ramach aktualnie toczącego się postępowania wynikała przede wszystkim ze zmodyfikowanych założeń dotyczących aktualnego

szacunku populacji docelowej. Porównanie aktualnych wyników i szacunków raportowanych w AWA 2021 z oszacowaniem przedstawionym przez ekspertki kliniczne przytaczane w AWA 2021 (tj. prof. Jolantę Sykut-Cegielską i prof. Annę Tylki-Szymańską) wskazują że aktualnie przeprowadzone obliczenia są znacznie dokładniejsze i bliższe do rzeczywistych danych dotyczących docelowej populacji w Polsce.

VII. W ramach wskazania źródeł:

1. Treść uwagi 1: „Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych (Analiza wpływu na budżet przeprowadzona na potrzeby AWA Kanuma 20211) należy przedstawić ich dane osobowe.”

Odpowiedź:

[REDACTED]

Należy jednak podkreślić, iż w niniejsze analizie w scenariuszu podstawowym wykorzystano dane przedstawione w AWA 2021 podawane przez Prof. Jolantę Sykut-Cegielską (ówczesnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej) oraz Prof. Annę Tylki-Szymańską (pediatrę z instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”).

VIII. Uwagi ogólne:

Treść: „Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych komunikatów DGL oraz zaktualizowanie wysokości progu opłacalności (190 380 PLN/QALY).

Proszę również o uwzględnienie publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku: wytyczne NICE 2024, CADTH 2020, PBAC 2023, NHS 2023.”

Odpowiedź:

Analizy zostały uzupełnione i zaktualizowane o wskazane aktualne Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; uwzględniono aktualizację komunikatów DGL oraz aktualną wysokość progu opłacalności.

Dodatkowo opisano wskazane przez Agencję rekomendacje NICE 2024 (APD, ref 90, rozdz. 6.2), CADTH 2020 (APD, ref. 94, rozdz. 6.2), PBAC 2023 (APD, ref. 95, rozdz. 6.2), NHS 2023 (APD, ref. 96, rozdz. 6.2).

Analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na budżet zaktualizowano w zakresie:

- wysokości progu opłacalności (uwzględniono aktualny na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość);
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia w zakresie refundowanych leków (zaktualizowano referencję [37] analiz – uwzględniono Obwieszczenie obowiązujące od 1 kwietnia 2024 roku);
- wycen wnioskowanej technologii w wariantcie bez RSS – uwzględniono wyższą marżę hurtową (6%) przy ocenie wnioskowanej technologii w wariantcie bez RSS;
- danych dotyczących inflacji (zaktualizowano dane z referencji nr [55] analiz przy ocenie aktualnego kosztu stanów zdrowia wg danych z badania Kaczor 2012 [49]);
- średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii – uwzględniono dane z marca 2024 r. (zaktualizowano referencję nr [86] analiz);
- informacji na temat liczby sprzedanych opakowań leków refundowanych – zaktualizowano referencję nr [42] analiz; uwzględniono dane sprzedażowe za okres styczeń – luty 2024 roku.