



## Rekomendacja nr 66/2024

z dnia 10 lipca 2024 r.

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

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy leku Kanuma (sebelipaza alfa, SEB) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL-D) w ramach nowego programu lekowego. SEB była przedmiotem analiz w 2021 r. i uzyskała negatywną rekomendację Prezesa (Rekomendacja nr 56/2021) oraz negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości (Stanowisko nr 56/2021).

Brak jest badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie SEB z komparatorem tj. najlepszą terapią wspomagającą (BSC) w populacji pacjentów z szybko postępującą postacią LAL-D (niemowlęta). W związku z powyższym pod uwagę wzięto wyniki z badań jednoramiennych VITAL (LAL-CL03) oraz LAL-CL08. Wyniki te zestawiono względem historycznej grupy kontrolnej (pacjenci w naturalnym przebiegu choroby poddani leczeniu objawowemu) z badania LAL-1-NH01. W poszczególnych badaniach roczne przeżycie niemowląt wyniosło w przypadku chorych stosujących SEB ok. 67% (VITAL), 90% (LAL CL08), natomiast w historycznej grupie kontrolnej żaden pacjent nie dożył roku. Najczęściej zgłaszane TEAE w badaniu VITAL oraz LAL-CL08 (powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem SEB i występujące  $\geq 30\%$  pacjentów) to: tachykardia, drażliwość, wymioty, gorączka, pobudzenie, pokrzywka, niewydolność oddechowa i przyspieszony oddech. Przy interpretacji wyników należy zachować ostrożność z uwagi na duży stopień heterogeniczności pacjentów włączanych do badań (postać choroby, wiek).

W przypadku postaci późnej LAL-D (dzieci i dorośli) ocena skuteczności SEB została przeprowadzona na podstawie badania RCT ARISE (porównanie bezpośrednie z placebo) oraz jednoramiennego badania LAL-CL06. W badaniach nie analizowano istotnego klinicznie

punktu końcowego tj. wpływu terapii na przeżycie. Ocenianymi punktami końcowymi były parametry wydolności wątroby, zmiana stężenia lipidów, czy ocena śledziona. W badaniu ARISE wykazano przewagę wnioskowanej terapii względem PLC, m.in. w zakresie normalizacji parametrów wątrobowych (AlAT, AspAT, GGTP), zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL, oraz zmniejszenia objętości wątroby. Warto podkreślić, że nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie jakości życia. W ocenie bezpieczeństwa, w fazie zaślepionej ARISE nie odnotowano IS różnic pomiędzy SEB a PLC. U chorych stosujących SEB najczęściej raportowano ból głowy, gorączki oraz zakażenia górnych oddechowych, biegunki i ból jamy ustnej (ARISE).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kosztów użyteczności wykazała, że terapia SEB jest [ ] i skuteczniejsza od BSC niezależnie od uwzględnienia RSS. Oszacowany ICUR znajduje się wielokrotnie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, W wariantcie z RSS w przypadku wczesnej postaci LAL-D wynosi [ ], a w populacji z późną postacią tej choroby [ ] .

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie płatnika w wariantcie bez RSS rzędu 25,77 mln zł i 51,86 mln zł oraz z RSS [ ] odpowiednio w I i II roku refundacji. Niepewność oszacowań wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji docelowej.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne agencji HTA są niejednoznaczne. W rekomendacjach pozytywnych zwracano głównie uwagę na brak alternatywnych metod leczenia, niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną i możliwą poprawę w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej. Warunki dotyczyły w szczególności kwestii finansowych. W rekomendacjach negatywnych wskazywano na ograniczone dowody z badań, wysoki koszt terapii, brak wykazania efektywności kosztowej, wysoki oraz niepewny współczynnik ICUR. .

Biorąc pod uwagę istotność problemu zdrowotnego, opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne, refundacja Kanuma (sebelipaza alfa) mogłaby być rekomendowana w przypadku ograniczenia do populacji pacjentów z wczesną postacią LAL-D (niemowlęta) po obniżeniu kosztów terapii/pogłębieniu instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Kanuma (sebelipaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 10 ml, GTIN: 05391527744375, proponowana cena zbytu netto: [ ]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL-D; ang. *lysosomal acid lipase deficiency* –; ICD-10 E75.5, E75.6) jest bardzo rzadko rozpoznawanym schorzeniem, dziedziczącym się autosomalnie recesywnie. LAL-D wywołana jest genetycznym defektem w genie LIPA (najczęściej mutacją jest c.894G>A (50%

pacjentów)) powodującym deficyt LAL prowadzący do odkładania estrów cholesterolu i triacylogliceroli m.in. w hepatocytach, śledzionie i makrofagach.

W zależności od stopnia deficytu LAL wyróżnia się 2 fenotypy choroby: postać wczesną (dawniej zwaną chorobą Wolmana), występującą w okresie niemowlęcym, charakteryzującą się brakiem lub śladową aktywnością LAL i ostrym przebiegiem, nieleczona prowadzi do śmierci w pierwszych 12 miesiącach życia, oraz postać późną (choroba spichrzania estrów cholesterolu, *cholesteryl ester storage disease* – CESD) występującą u dzieci i dorosłych, charakteryzującą się obniżoną w różnym stopniu aktywnością LAL i przewlekłym przebiegiem, prowadzi do marskości i niewydolności wątroby, a także do miażdżycy w młodym wieku wraz z powikłaniami sercowo-naczyniowymi (w tym zawał serca, udar), które mogą prowadzić do przedwczesnego zgonu.

Częstość występowania postaci wczesnej to 1:350-500 tys., a późnej 1:40-50 tys., podkreślenia wymaga jednak, że z uwagi na niską wykrywalność LAL-D dane te mogą być zaniżone.

Według danych NFZ w 2022 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10 E75.5 i E75.6 wynosiła odpowiednio 218 i 263, należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dotyczy węższej grupy chorych. Ponadto według danych NFZ w 2023 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 G71.0 wynosiła 3 425 osób (dorośli i dzieci), należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dotyczy węższej grupy chorych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej za komparator dla wnioskowanej technologii uznano najlepszą terapię wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC). Aktualny standard leczenia obejmuje m.in: leki obniżające poziom lipidów, przeszczep szpiku kostnego czy krwiotwórczych komórek macierzystych, przeszczep wątroby, zmianę nawyków żywieniowych a także suplementację witaminy E.

Wybór komparatora uznaje się za zasadny i zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sebelipaza alfa (SEB) jest rekombinowaną ludzką lizosomalną kwaśną lipazą (ang. *recombinant human lysosomal acid lipase*, rhLAL). SEB katalizuje zachodzącą w lizosomach hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych, przywracając fizjologiczny metabolizm lipidów. Zastępuje brakujący enzym, pomagając rozkładać tłuszcze i powstrzymując ich gromadzenie się w komórkach organizmu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kanuma (sebelipaza alfa, SEB) jest zarejestrowana do stosowania jako długookresowa enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),*

*którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach przeglądu wnioskodawca nie zidentyfikował badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych porównujących SEB z BSC, w leczeniu pacjentów z wczesną postacią LAL-D w wieku niemowlęcym. W związku z tym w celach poglądowych przedstawiono zestawienie wyników względem historycznej grupy kontrolnej (pacjenci leczeni objawowo) dla wybranych punktów końcowych. W przypadku populacji z późną postacią LAL-D uwzględniono m.in. jedno badanie RCT.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania dla populacji pacjentów z:

- wczesną postacią choroby (niemowlęta):
  - VITAL (LAL-CL03) jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne II/III fazy, do którego włączano chorych poniżej 8 miesiąca życia (m.ż.) z LAL-D. Liczba pacjentów N=9. Okres obserwacji: do 5 lat. Ocena jakości badania w skali NICE 7/8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);
  - LAL-CL08 jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II, do którego włączano pacjentów w wieku poniżej 8 m.ż. z LAL-D wymagających pilnej interwencji medycznej. Liczba pacjentów N=10. Okres obserwacji do 3 lat. Ocena jakości badania w skali NICE 7/8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);
  - LAL-1-NH01 jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie, które obejmowało populację chorych z naturalnym przebiegiem choroby LAL-D (historyczna grupa kontrolna; początek LAL-D przed 2. r.ż.). Pacjenci byli poddawani jedynie leczeniu objawowemu tj. najlepszej ówczasie dostępnej terapii wspomagającej, w postaci transfuzji krwi, steroidów czy wsparcia żywieniowego. Liczba pacjentów N=36. Ocena jakości badania w skali NICE 6/8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania; brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);
  - Demaret 2021 jednoramienne, wieloośrodkowe prospektywne, otwarte badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające efektywność kliniczną SEB u niemowląt (włączano pacjentów poniżej 4 m.ż.). Liczba pacjentów N=5. Okres obserwacji 10 lat. Ocena jakości badania w skali NICE 4/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania; brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy; brak podania dokładnej definicji punktów końcowych; dane nie były zbierane prospektywnie);
- późną postacią choroby (dzieci i osoby dorosłe):
  - ARISE (LAL-CL02) podwójnie zaślepienie, randomizowane, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEB z placebo (PLC) u chorych od 4 r.ż. z LAL-D. Liczba pacjentów N=66 (grupa SEB n=36; PLC n=30). Po zakończeniu fazy randomizacji chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie badania, w której wszyscy stosowali SEB. Okres obserwacji w fazie: randomizowanej 20 tygodni; otwartej przedłużonej 130 tygodni; otwartej rozszerzonej 104 tygodnie. Wszystkie ryzyka oceniane w skali Cochrane (RoB2) były niskie;
  - LAL-CL06 jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II, do którego włączano pacjentów w wieku powyżej 8 m.ż. z LAL-D. Liczba pacjentów N=31. Okres obserwacji: do 3 lat. Ocena jakości badania w skali NICE 6/8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania; brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy).

We wszystkich ww. badaniach pacjenci obok wnioskowanej interwencji mogli stosować także BSC.

Ponadto do analizy włączono m.in. 3 przeglądy systematyczne [Bashir 2021 (AMSTAR II jakość niska), Ezgu 2022 (AMSTAR II jakość krytycznie niska), Frampton 2016 (AMSTAR II jakość krytycznie niska)] oraz 15 dodatkowych badań uzupełniających - serie przypadków/opisy pojedynczych przypadków.

Wszystkie włączone do analizy badania omówiono w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy.

#### *Skuteczność kliniczna*

#### **Populacja z wczesną postacią LAL-D (niemowlęta).**

SEB (VITAL, LAL-CL08), naturalny przebieg choroby (NPC; historyczna grupa kontrolna) (LAL-1-NH01) – zestawienie wyników

Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych:

- przeżycie całkowite w przypadku:
  - SEB:
    - w 12 m.ż. 67% pacjentów (6/9) (VITAL), 90% pacjentów (9/10) (LAL CL08), 79% pacjentów (VITAL + LAL CL08);
    - do 18., 24. m.ż. i do 3 r.ż. 80,0% chorych. Mediana wieku chorych którzy przeżyli 3,2 lat (zakres:2,3; 3,4). Raportowano 2 zgony (niezwiązane z badanym lekiem), mediana wieku w momencie zgonu 9,33 (zakres: 4,9; 13,8) miesięcy (LAL CL08);
    - ≥60. m.ż. 56% chorych; mediana wieku pacjentów którzy przeżyli 5,2 lat (zakres: 4,8; 5,6) (VITAL);
  - NPC:
    - w 12 m.ż. 0% pacjentów (0/21) (LAL-1-NH01);
- parametry antropometryczne:
  - wskaźnik masy ciała w zależności od wieku (WFA) dla:
    - SEB raportowano poprawę u 5 pacjentów, którzy dożyli ≥24 m.ż. (po 40% pacjentów uzyskało zmianę WFA odpowiednio ok. 75 centyla i 25 centyla) (VITAL); istotną poprawę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej i przekroczenie 2 głównych centyli odnotowano u 25% pacjentów, ten sam odsetek uzyskano dla 4 głównych centyli, natomiast u pojedynczych pacjentów przekroczone 3, 5, 6 i 9 główne centyle (LAL CL08);
    - NPC odnotowano spadki percentyli WFA (LAL-1-NH01);
  - wskaźnik długości ciała/wzrostu w zależności od wieku (LFA/HFA) dla:
    - SEB umiarkowana (zmiennie percentyle LFA/HFA) poprawa u 3 pacjentów, którzy przeżyli dłużej niż 4. tydzień (VITAL);
    - NPC spadki percentyli LFA w miarę upływu czasu (LAL-1-NH01);

- parametry hematologiczne:
  - SEB:
    - poprawa parametrów hematologicznych: normalizacja poziomu hemoglobiny niewymagająca transfuzji (TFHN) u 83% pacjentów (5/6 którzy przeżyli po 4. tyg.), utrzymanie<sup>1</sup> TFHN u 33% pacjentów (2/6) (VITAL); krótkoterminowe TFHN 70% pacjentów (7/10), mediana czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI: 3,7–19,6) (LAL CL08);
    - transfuzja krwi: w badaniu VITAL nie przeprowadzono, a w badaniu LAL CL08 żaden pacjent nie spełnił formalnego kryterium TFHN, większość utrzymywała TFHN przez 13 tyg.;
  - NPC:
    - brak zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci;
    - transfuzja krwi: przeprowadzono u 62,9% pacjentów;
- przesiewowy test rozwoju Denver II<sup>2</sup> w badaniu
  - VITAL analizę przeprowadzono dla chorych, którzy osiągnęli  $\geq 24$  m.ż. 4/5 pacjentów uzyskało wynik „normalny” w testowanych kategoriach. Wynik dla 1 chorego oceniono jako „normalny” w trzech z czterech kategorii (sklasyfikowany jako „podejrzany” pod względem językowym). Najstarszy pacjent w badaniu uczęszczał do szkoły bez żadnych trudności w porównaniu z rówieśnikami;
  - LAL-CL08 ocena umiejętności na początku badania „podejrzane” 4 pacjentów, „normalne” 2 pacjentów. W przypadku osób z oceną „podejrzane” ocena utrzymała się do 156. tyg. u 3 z nich, a u 1 w 48 tyg. odnotowano zamianę na „normalne”. U pacjentów z początkową oceną „normalne” ocena zmieniła się na „podejrzane u 1 chorego (LAL-CL08).

#### Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (Demaret 2021)

Wyniki wskazują na poprawę parametrów związanych z funkcją wątroby: aktywności ALT i AST, GGT, bilirubiny całkowitej i albuminy, a w przypadku poziomu GGT i bilirubiny całkowitej wynik był istotnie statystycznie (IS) niższy względem wartości wyjściowych ( $p < 0,05$ ). Stężenie HDL po rozpoczęciu leczenia SEB uległo IS poprawie w stosunku do wartości wyjściowej ( $p < 0,01$ ), ale nie normalizacji. Wpływ leczenia SEB na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości i triglicerydów był mniej znaczący i nie osiągnął IS poprawy. Podczas ostatniej obserwacji wszyscy pacjenci mieli parametry wzrostu (masa ciała, wzrost, obwód głowy i BMI) powyżej -2 odchyłeń standardowych (SD). Jakość życia (kwestionariusz *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL 4.0) rodzice, jak i pacjenci (jeśli dotyczy) określali jako akceptowalną lub wysoką we wszystkich 4-wymiarowych skalach. Rozwój poznawczy był prawidłowy i żaden pacjent nie miał specjalnych potrzeb edukacyjnych.

#### **Populacja z późną postacią LAL-D (dzieci i dorośli).**

Z uwagi na przyjętą technologię alternatywną poniżej przedstawiono wybrane wyniki porównania bezpośredniego SEB+BSC vs PLC+BSC ujętego w badaniu ARISE (LAL-CL02), pozostałe wyniki oraz badania omówiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) oraz AKL wnioskodawcy.

<sup>1</sup> Pacjenci wolni od transfuzji w 6. tyg. terapii i niestwierdzony poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy dostosowanej do wieku, począwszy od 8. tyg. i utrzymujący się przez co najmniej 13 tyg.

<sup>2</sup> Denver II ocena stanu motoryki adaptacyjnej małej, stanu motoryki dużej, umiejętności osobiste i społeczne oraz umiejętności językowe

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

Wyniki wskazują na IS różnice pomiędzy SEB a PLC w zakresie:

- normalizacji ALT: 31% pacjentów SEB+BSC vs 7% pacjentów PLC+BSC; RB=4,58 [95% CI: 1,28; 17,68],  $p < 0,05$ ; NNT=5;
- normalizacji aktywności AST: 42% pacjentów SEB+BSC vs 3% pacjentów PLC+BSC; RB= RB=12,08 [95% CI: 2,30; 69,98],  $p < 0,05$ ; NNT=3;
- zmiany zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości wyjściowych: SD=-32 SEB+BSC vs -4,2 PLC+BSC;  $p < 0,001$ ;
- oceny profilu lipidowego:
  - obniżenie poziomu cholesterolu LDL, nie-HDL, triglicerydów; apolipoproteiny B i LDL-P ;
  - zwiększenie poziomu cholesterolu HDL i poziomu apolipoproteiny A1 i B. Większe prawdopodobieństwo uzyskania normalizacji poziomu LDL.
- redukcja objętości śledziony o 6,8% w grupie SEB a w grupie PLC wzrost o 5,8%.

Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w zakresie oceny redukcji stłuszczenia wątroby o >5%,

W fazie rozszerzonej badania ARIES po 256 tyg. leczenia odnotowano: wzrost odsetka pacjentów z normalizacją poziomu ALT/AST (odpowiednio: 56% i 69% chorzy leczeni SEB w fazie RCT; 47% i 66% ogółem), redukcję (względem wartości wyjściowych) zawartości tłuszczu w wątrobie (o 9,89% u chorych leczeni SEB w fazie RCT; o 0,93% PLC), redukcję objętości wątroby (o 24,04% u chorych leczeni SEB w fazie RCT; o 24,55% PLC), a także poprawę parametrów lipidowych.

### *Bezpieczeństwo*

#### **Populacja z wczesną postacią LAL-D (niemowlęta).**

##### SEB (VTAL, LAL-CL08)

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE): jakiegokolwiek TEAE i jakiegokolwiek ciężkie TEAE - raportowano u wszystkich pacjentów (VTAL, LAL-CL08).  
Najczęściej występowały: żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, infekcje, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, stany ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania;
- TEAE związane z zastosowanym leczeniem:
  - jakiegokolwiek wystąpiły 67% pacjentów (6/9) (VTAL); 80% pacjentów (8/10) (LAL-CL08).
  - jakiegokolwiek ciężkie u 11% pacjentów (1/9) (VTAL); 50% pacjentów (5/10) (LAL-CL08).W badaniu VTAL najczęściej zgłaszane (występujące u  $\geq 30\%$  pacjentów): wymioty, gorączka i pokrzywka, w LAL-CL08: tachykardia, gorączka (po 70%), drażliwość (50%), pobudzenie, pokrzywka (po 40%), niewydolność oddechowa, przyspieszony oddech, wymioty (po 30%).
- Przerwanie leczenia z powodu TEAE - żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu TEAE (VTAL, LAL-CL08);
- Reakcja związana z infuzją wystąpiła u ok 56% pacjentów (5/9) (łącznie 54 reakcje) (VTAL); 80% pacjentów (8/10) (LAL-CL08);  
Najczęściej występowały: tachykardia, wymioty, gorączka i pokrzywka. Żadne z reakcji związanych z infuzją nie miały cech anafilaksji i nie spowodowały przerwania leczenia (VTAL);

- Zgony raportowano u 44% pacjentów (4/9) (VTAL) i 20% pacjentów (2/10) (LAL-CL08) - nie były one jednak związane z leczeniem.

### **Populacja z późną postacią LAL-D (dzieci i dorośli).**

#### SEB+BSC vs PLC+BSC (ARISE)

W badaniu po 20 tyg. leczenia nie odnotowano żadnego zgonu. Wyniki wskazują na brak IS różnic pomiędzy badanymi grupami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, częstości występowania pomiędzy grupami w badaniu zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do czasowej przerwy w stosowanej terapii, reakcji związanych z infuzją, czy też poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W grupie pacjentów SEB najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi (minimum 17%) były ból głowy, gorączka, biegunka, ból jamy ustnej i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych.

W otwartej fazie przedłużonej po 256 tyg. profil bezpieczeństwa SEB był zbliżony do profilu w fazie RCT. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były ból głowy i zapalenie jamy nosowej i gardła (po 47%), gorączka (36%), kaszel (32%), biegunka (27%), ból brzucha i wymioty (po 24%), infekcje górnych dróg oddechowych (23%).

#### *Badania wtórne*

- Bashir 2021 – wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że SEB redukuje aktywność ALT i AST, i ma korzystny wpływ na poziom lipidów. SEB miał akceptowalny profil bezpieczeństwa, a obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie;
- Ezgu 2022 – zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego terapia SEB w porównaniu z wartością wyjściową do 28. dnia leczenia znacząco zmniejsza średni poziom ALT, AST, gamma-glutamylotransferazy i ferrytyny w surowicy. Leczenie SEB vs PLC wiąże się ze znaczną poprawą poziomu lipidowego o niskiej i wysokiej gęstości lipoprotein i triglicerydów, wraz ze zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony. Działania niepożądane związane z SEB najczęściej obejmowały reakcje na infuzję (przeważnie o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, rzadko przybierały postać anafilaksji).
- Frampton 2016 w przeglądzie systematycznym stwierdzono, że SEB jest skuteczną terapią u osób LAL-D, u których w przeszłości stosowano terapie wspomagające.

#### *Pozostałe badania SEB – skuteczność praktyczna*

Wyniki z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej pozostają spójne z przedstawionymi wyżej wynikami badań klinicznych.

#### *Dodatkowe informacje*

*ChPL* produktu leczniczego Kanuma (sebelipaza alfa; SEB) wskazuje, że u

- niemowląt raportowano zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ), zalicza się do nich: zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk powiek; zaburzenia psychiczne: pobudzenie, drażliwość; zaburzenia układu nerwowego: hipotonia; zaburzenia serca: częstoskurcz; zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze, bladość; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niewydolność oddechowa, świszczący oddech, kaszel, nieżyt nosa, niedrożność nosa, kichanie; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, choroba refluksowa przełyku, odruchy wymiotne, wymioty; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, wysypka, wyprysk, świąd, wysypka plamisto-grudkowa; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: dreszcze, hipertermia, gorączka, obrzęk; badania diagnostyczne: wzrost temperatury ciała, zmniejszenie saturacji tlenem, wzrost ciśnienia krwi, przyspieszenie akcji serca, przyspieszenie oddechu;
- dzieci i dorosłych zdarzenia niepożądane związane z SEB występują często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i zaliczamy do nich: zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie dróg moczowych; zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna, obrzęk powiek; zaburzenia metabolizmu



i odżywiania: przemijająca hipercholesterolemia, przemijająca hipertriglicydemia; zaburzenia psychiczne: lęk, bezsenność; zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy; zaburzenia serca: częstoskurcz; zaburzenia naczyniowe: przekrwienie, niedociśnienie tętnicze; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: obrzęk krtani, duszność; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, ból brzucha, rozdęcie jamy brzusznej, nudności; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, wysypka (w tym wysypka grudkowa i wysypka swędząca), świąd, wyprysk; zaburzenia układu rozrodczego i piersi: nadmierne krwawienia miesiączkowe; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: dreszcze, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk, zmęczenie, stwardnienie w miejscu infuzji, gorączka; badania diagnostyczne: Wzrost temperatury ciała; Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcja związana z infuzją.

*Baza VigiBase (WHO)* - odnotowano 576 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu SEB, wśród których najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (210), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (169), zaburzenia układu pokarmowego (133) oraz urazy i zatrucia.

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy to brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z BSC w leczeniu pacjentów z wczesną postacią LAL-D (niemowlęta) oraz brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z tym możliwe było jedynie zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych względem historycznej grupy kontrolnej (pomiędzy pacjentami z badania VITAL a LAL-1-NH01 mogły występować potencjalne różnice w intensywności i sposobie prowadzenia terapii wspomagającej). Ponadto w populacji dzieci i dorosłych z LAL-D ograniczeniem jest brak oceny bezpośredniego wpływu stosowania SEB na przeżycie chorych.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji oraz AKL wnioskodawcy.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach zaproponowanego RSS podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się, że

W poprzednim wniosku refundacyjnym

#### **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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania SEB z BSC<sup>3</sup> z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w horyzoncie 6-letnim (pacjenci z wczesną postacią LAL-D) i 90-letnim (pacjenci z późną postacią LAL-D). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) natomiast wspólną (NFZ i pacjent) uznano za zbieżną. W analizie ujęto: koszty leków i ich podania, koszt monitorowania leczenia, dodatkowy koszt komparatora (u pacjentów z wczesną postacią LAL-D: przeszczep wątroby, allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych, transfuzje krwi), koszty leczenia poszczególnych stanów zdrowia wczesnej i późnej postaci LAL-D. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wyniki analiz wskazują, że stosowanie SEB jest [REDAKTOWANE] i skuteczniejsze od komparatora dla obu populacji.

Dla subpopulacji pacjentów z:

- wczesnym LAL-D
  - oszacowany ICUR wynosi w wariancie z RSS [REDAKTOWANE], a bez RSS 3 966 628 zł/QALY. Progowa CZN [REDAKTOWANE] (niezależnie od RSS). Inkrementalny efekt zdrowotny 3,65 QALY.
- późnym LAL-D
  - ICUR oszacowano w wariancie z RSS na [REDAKTOWANE], a bez RSS 6 304 519 zł/QALY. Progowa CZN [REDAKTOWANE] (niezależnie od RSS). Inkrementalny efekt zdrowotny 9,68 QALY.

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskodawcy:

- jednokierunkową – nie odnotowano zmiany wnioskowania – Kanuma pozostaje technologią [REDAKTOWANE] wartości parametrów ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (niezależnie od uwzględnienia RSS).

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej (>±25%) w populacji z:

- wczesną LAL-D mają parametry:
  - ⊖ długość horyzontu czasowego analizy [REDAKTOWANE]
  - ⊖ dolna wartość wskaźnika compliance [REDAKTOWANE]
  - ⊖ odsetek pacjentów zwiększających dawkę leku (-100%) lub odsetek pacjentów stosujących dawkę 5 mg/kg m.c. po zwiększeniu dawki leku (0%) [REDAKTOWANE] lub 100% [REDAKTOWANE]
- późną LAL-D mają parametry:
  - zależna od wieku masa ciała pacjenta z LAL-D [REDAKTOWANE]
  - wiek pacjenta w punkcie początkowym modelowania [REDAKTOWANE]
  - wysokości stóp dyskontowych [REDAKTOWANE]
  - długość horyzontu czasowego [REDAKTOWANE]
  - dolna wartość wskaźnika compliance [REDAKTOWANE]
  - wysokość średniej dawki wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE]

<sup>3</sup> BSC zawiera zintensyfikowaną opiekę medyczną mogącą obejmować stosowanie leków obniżających poziom lipidów, witaminę E, badania, konsultacje lekarskie, również pobyt niemowlęcia w szpitalu (w przypadku wczesnej LAL-D), przeszczep wątroby (w przypadku późnej LAL-D).

- probabilistyczną (1 000 symulacji) – prawdopodobieństwo, że SEB jest terapią kosztowo opłacalną wynosi niezależnie od ujęcia RSS i uwzględnionej populacji pacjentów [REDACTED].

#### Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają ograniczenia analizy klinicznej.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

#### **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 2024 r. poz. 930).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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 zachodzą.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszt: Kanuma (w wariantcie bez RSS i z RSS) i jego podawania, dodatkowy koszt komparatora (u pacjentów z wczesną postacią LAL-D: przeszczep wątroby, przeszczep komórek krwiotwórczych, transfuzje krwi), monitorowania i kwalifikacji, stanów zdrowotnych.

Pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią: 0

[REDACTED] w wariantcie prawdopodobnym nowego scenariusza. Wnioskodawca założył równomiernie rozłożone włączania pacjentów w roku z dokładnością do 1 miesiąca.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Kanuma spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji wzrost wydatków płatnika o:

[REDACTED]

- 25,77 mln zł i 51,86 mln zł bez uwzględnienia RSS.

Koszty refundacji leku Kanuma wyniosą [REDAKTOWANE] (bez RSS 25,77 mln zł) [REDAKTOWANE] (bez RSS 51,8 mln zł) odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały scenariusze uwzględniające inną liczebność populacji docelowej (w szczególności odmienne wskaźniki epidemiologiczne występowania późnej postaci LAL-D).

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji docelowej.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

#### Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego przekazane przez ekspertów klinicznych zostały opisane w AWA, ponadto ujęto tam również odpowiedź na zapytania zawarte w zleceniu MZ.

#### 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 w odniesieniu do ocenianej technologii

##### Rekomendacje kliniczne

Włączono 8 dokumentów, w których odnoszono się do leczenia LAL-D: Hellenic Atherosclerosis Society (HellenicAS) z 2023 r., Kaenkumchorn z 2023 r., Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (Italian Association for the Study of the Liver, AISF) z 2020 r., British Dietetic Association (BDA) z 2020 r., konsensus Kohli z 2020 r., European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) z 2019 r., EAS z 2019 r. oraz stanowisko będące podsumowaniem konferencji w Barcelonie z 2015 r. dotyczącej LAL-D (Camarena 2017).

Wszystkie ww. dokumenty wymieniają SEB wśród metod leczenia LAL-D. Pozostałe metody leczenia LAL-D wskazywane w tych dokumentach to:

- leczenie dietetyczne (Kaenkumchorn 2023, BDA 2020, Kohli 2020, EAS 2019, Camarena 2017),
- leki zmniejszające stężenie lipidów (Kaenkumchorn 2023, Camarena 2017):
  - statyny (AISF 2020, Kohli 2020, ESC/EAS 2019, EAS 2019, Camarena 2017),
  - ezetymib (AISF 2020, EAS 2019),
  - leki wiążące kwasy żółciowe (Kohli 2020),
- przeszczepienie wątroby (AISF 2020, Kohli 2020, Camarena 2017),

- przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (Kaenkumchorn 2023, Kohli 2020, Camarena 2017).

W zaleceniach AISF 2020, Kohli 2020 i Camarena 2017 podkreśla się, że dostępne metody leczenia (z wyjątkiem sebelipazy alfa; SEB) są leczeniem objawowym i nie dotyczą patofizjologii leżącej u podstaw LAL-D, ani też nie hamują postępu choroby (Kohli 2020, Camarena 2017).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych w tym:

- 4 stosowanie SEB w LAL-D niezależnie od wieku: 2 pozytywne warunkowo (CADTH 2020/2018, HAS 2017) i 2 rekomendacje negatywne (NCPE 2018, SMC 2021) oraz dokument G-BA 2021 dotyczący oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Kanuma.
- 2 stosowanie SEB w LAL-D o początku w wieku niemowlęcym (choroba Wolmana): pozytywną warunkową (NICE 2024) oraz negatywną (PBAC 2022).

W rekomendacjach pozytywnych zwracano głównie uwagę na brak alternatywnych metod leczenia, niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną i możliwą poprawę w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej. Warunki dotyczyły w szczególności kwestii finansowych.

W rekomendacjach negatywnych wskazywano na wysoki koszt terapii, brak możliwości wydania zaleceń, brak wykazania efektywności kosztowej, wysoki oraz niepewny współczynnik ICUR a także na ograniczone dowody z badań. SMC 2021 wydało negatywną rekomendację z uwagi na nieprzedłożenie dokumentów przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Kanuma jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.04.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2922.2023.12.DGO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „„Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 63/2024 z dnia 8 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2024 z dnia 8 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”
2. Raport nr OT.423.1.29.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 28 czerwca 2024 r.