



**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)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma (sebelipaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 10 ml, kod GTIN: 05391527744375 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD 10 E75.5 E75.6)”, pod warunkiem ograniczenia populacji do wczesnej postaci choroby i obniżenia kosztów terapii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (lysosomal acid lipase deficiency – LAL-D) jest bardzo rzadko rozpoznawanym schorzeniem, dziedziczącym się autosomalnie recesywnie. Białko LAL jest kodowane przez gen LIPA zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 w pozycji 10q23.31. Mutacja tego genu powoduje deficyt LAL prowadzący do odkładania estrów cholesterolu i triacylogliceroli m.in. w hepatocytach, śledzionie i makrofagach. Najczęściej mutacją jest c.894G>A stwierdzana u ponad 50% chorych na LAL-D.

Terapia lekiem Kanuma była przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. (zlecenie nr 43/2021 w BIP Agencji) w ramach wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2021 i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 56/2021 były negatywne, przy czym Rada Przejrzystości wskazała, że można rozważyć refundację ocenianego leku w populacji pediatrycznej, z szybko postępującą chorobą, brakiem lub ze śladową aktywnością kwaśnej lipazy lizosomalnej, pod warunkiem bardzo znaczącego obniżenia kosztów terapii, tak aby koszty uzyskania efektywności zdrowotnej były porównywalne z innymi lekami refundowanymi w chorobach

rzadkich oraz zastosowaniem cappingu, w celu minimalizacji ryzyka niekontrolowanego wzrostu wydatków całkowitych. Prezes Agencji uznał, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2024.43), obecnie brak jest substancji czynnych finansowanych we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce. Ponadto, ankietowany przez Agencję ekspert, wskazuje na brak skuteczności aktualnie dostępnych metod leczenia. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, dostępne metody leczenia nie dotyczą patofizjologii leżącej u podstaw LAL-D, ani też nie hamują postępu choroby. Aktualną praktykę kliniczną stanowi terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care, BSC).

Dowody naukowe

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej o początku w wieku niemowlęcym (choroba Wolmana), tj. pozytywną warunkową NICE 2024 oraz negatywną PBAC 2022. W odniesieniu do rekomendacji PBAC 2022, odnaleziono również stanowisko panelu ekspertów z 2023 r. w sprawie objęcia finansowaniem sebelipazy alfa w chorobie Wolmana w ramach wykazu LSDP tj. Life Saving Drugs Program. Zidentyfikowano również 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania sebelipazy alfa w LAL-D niezależnie od wieku: 2 pozytywne warunkowo (kanadyjskie: CADTH 2020/2018, francuskie HAS 2017), 3 rekomendacje negatywne (irlandzkie: NCPE 2018, szkockie: SMC 2021, NICE 2018) oraz rekomendację G-BA 2021 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Kanuma.

Należy uwzględnić, że przedstawiona analiza kliniczna (AKL) cechuje się ograniczeniami: do AKL włączono łącznie 4 badania jednoramienne i 1 RCT (populacja chorych z późną postacią choroby, faza randomizowana trwała 20 tyg., a pierwszorzędownym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy) porównujące sebelipazę alfa z placebo. W badaniach włączonych do AKL brało udział łącznie jedynie 24 niemowlęta (wczesna postać choroby, 3 badania jednoramiennie) oraz 97 dzieci i dorosłych (badanie RCT i 1 jednoramienne, późna postać choroby), z czego łącznie 91 pacjentów otrzymywało sebelipazę alfa.

Należy jednak zaznaczyć, że LAL-D jest chorobą rzadką. Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym), przedstawiono 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). W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie oceniano bezpośredniego wpływu stosowania sebelipazy alfa na przeżycie chorych, niemniej jednak w tej populacji przebieg choroby jest łagodniejszy.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC w populacji pacjentów z wczesną LAL-D jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS 3 966 628 mln PLN. Zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC w populacji pacjentów z późną LAL-D jest także droższe i skuteczniejsze, jedynie odnośnie zastępczych punktów końcowych. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie bez RSS 6 304 519 mln PLN. Oszacowane wartości parametru ICUR, zarówno dla wczesnej LAL-D jak i późnej LAL-D (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Kanuma w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS. W wariancie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o ok. 25,77 mln PLN w I roku oraz 51,86 mln PLN w II roku refundacji. Należy podkreślić ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikające z niepewności oszacowań dot. liczebności populacji.

Główne argumenty decyzji:

- brak danych w zakresie skuteczności terapii, dotyczących ważnych klinicznie punktów końcowych i jakości życia w postaci późnej;
- wydłużenie przeżycia w postaci wczesnej;
- niezaspokojona potrzeba medyczna;

- *rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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) «”; data ukończenia: 28.06.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.²⁾

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

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