



Warszawa, dnia 15 kwietnia 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.8.2025.MKS
Kontakt: Michał K. Skroński, starszy specjalista
e-mail: m.skronski@aotm.gov.pl
tel.: 22 101 46 48

Pan
Marek Kos
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 6 lutego 2025 r. (znak: PLR2.4504.1003.2024.DG), wydane na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dotyczące wydania opinii odnośnie do zmiany brzmienia treści programu lekowego B.23 uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 32/2025 z dnia 15 kwietnia 2025 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.23 „Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E75.2)”.

Metodyka oceny

Główna zmiana dotyczy kryterium kwalifikacji dla pacjentów do leczenia welaglucerazą alfa. Pozostałe proponowane zmiany dotyczą modyfikacji brzmienia kryteriów oraz zakresu badań przy kwalifikacji i monitorowaniu. Odnotowano, że zmiany mają na celu dostosowanie opisu programu względem innych, w zbliżonych obszarach zdrowotnych,

- w zakresie kryteriów kwalifikacji zaproponowano: rozdzielenie kryteriów między poszczególne, trzy finansowane w programie substancje czynne oraz usunięcie kryterium wyłączenia minimalnego wieku chorego do leczenia welaglucerażą alfa, aktualnie określonego jako do ukończenia 2 roku życia;
- na wzór innych programów:
 - doprecyzowano kryteria włączenia w zakresie adekwatnej wydolności narządowej, braku przeciwwskazań, nieobecności chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie oraz zapewniono możliwość kontynuacji terapii finansowanej przed rozważaniem włączenia do programu w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikacji,
 - pacjentki wyłączone z leczenia w związku z okresem ciąży i laktacji nie muszą przechodzić ponownej kwalifikacji,

- uzupełniono kryteria wyłączenia o wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności, reakcji nadwrażliwości lub braku współpracy / przestrzegania zaleceń;
- ponadto w kryteriach wyłączenia dodano zapisy o wyłączeniu pacjentów, u których: stwierdzono nieskuteczność terapii w oparciu o analizę Zespołu Koordynacyjnego kart monitorowania leczenia uzupełnianych cyklicznie co 6 miesięcy;
- w zakresie badań przy kwalifikacji usunięto oznaczenia: APTT, INR; próby wątrobowe: AlAT, AspAT, bilirubina; aktywność fosfatazy alkalicznej; stężenie witamin D, B12, E; stężenie cholesterolu; chitotriozydaza na rzecz dodania oznaczenia aktywności chitotriozydazy oraz poziomu biomarkera Lyso-GB1;
- w zakresie monitorowania leczenia zwiększono częstotliwość wykonywania USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów) oraz oznaczania aktywności chitotriozydazy (wcześniej jako chitotriozydaza) z co 365 dni na co 180 dni oraz, w związku ze wskazaniem Zespołu Koordynacyjnego jako organu dokonującego cyklicznej oceny skuteczności, usunięto zapis dotyczący wskazania, że okresowej oceny skuteczności dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera.

Celem oceny zasadności zmiany opisu programu lekowego przeprowadzono prace analityczne obejmujące kilka obszarów:

- I. Rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia wskazań pod kątem zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wytycznymi klinicznymi.
- II. Przegląd kryteriów kwalifikacji oraz wyłączenia dla populacji analizowanej w rejestracyjnych badaniach klinicznych.
- III. Analiza danych płatnika publicznego w odniesieniu do PL B.23.
- IV. Prognoza zmian w zakresie liczebności populacji i wynikający z niej wpływ na wydatki płatnika publicznego.

Podsumowanie dowodów naukowych

ChPL

Technologie finansowane w programie:

- Welagluceraza alfa, glikoproteina mająca taką samą sekwencję aminokwasów co występujący naturalnie ludzki enzym – glukocerebrozydaza, uzupełnia niedobór lub zastępuje beta-glukocerebrozydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu w lizosomie. W ten sposób obniża ilość nagromadzonego glukocerebrozydu, korygując patofizjologię leżącą u podstaw choroby Gauchera. Welagluceraza alfa podwyższa stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi, oraz zmniejsza objętość wątroby i śledziony u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.
- Imigluceraza, czyli rekombinowana, kwaśna beta-glukozydaza z powinowactwem do makrofagów, uzupełnia niedobór enzymatyczny i umożliwia hydrolizę glukozyloceramidu. Przeciwdziała to pierwotnym zaburzeniom patofizjologicznym i zapobiega wtórnym zmianom chorobowym. Imigluceraza zapewnia zmniejszenie rozmiarów śledziony i wątroby, poprawę lub normalizację małopłytkowości, niedokrwistości, gęstości mineralnej kości i obciążenia szpiku kostnego oraz łagodzi lub usuwa ból kości i przełomy kostne. Wykazano, że imigluceraza zmniejsza stężenie chitotriozydazy, bioznacznika odpowiedzi na leczenie i przeładowania makrofagów glukozyloceramidem. U dzieci imigluceraza umożliwia prawidłowy rozwój, powoduje przyspieszenie wzrostu i umożliwia osiągnięcie prawidłowego wzrostu i gęstości mineralnej kości po osiągnięciu wieku dorosłego.
- Eliglustat, który jest silnym i swoistym inhibitorem syntazy glukozyloceramidu i w przypadku choroby Gauchera typu I działa na zasadzie terapii redukcji substratu.

Celem jest ograniczenie tempa syntezy głównego substratu – glukozyloceramidu, powodując tym samym dopasowanie do zaburzonego tempa katabolizmu u pacjentów z chorobą Gauchera, zapobiegając w ten sposób nagromadzeniu się glukozyloceramidu i łagodząc objawy kliniczne.

Zgodnie z ChPL bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Vpriv (welagluceraza alfa) w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży w grupie wiekowej od 4 do 17 lat jest poparte danymi z kontrolowanych badań przeprowadzonych wśród pacjentów dorosłych i pediatrycznych [20 spośród 94 (21%)]. Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne. W badaniach tych dopuszczono włączenie pacjentów **w wieku 2 lata lub starszych** i przewiduje się, że profile będą podobne u wszystkich pacjentów aż do najniższego wieku – 2 lat. Aczkolwiek, w żadnym z analizowanych dowodów naukowych dla welaglucerazy nie zrekrutowano pacjentów w wieku poniżej 4 roku życia, w związku z czym **nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 4 lat.**

Wpływ na wzrost oceniano w badaniu 044. U dzieci i młodzieży (objętych badaniem w wieku **od 4 do 17 lat**) zwiększenie średniego wskaźnika punktowego Z wzrostu obserwowano przez 60 miesięcy leczenia w łącznej populacji wcześniej nieleczonej, co sugeruje korzystne działanie leczenia welaglucerazą alfa na wzrost liniowy. Podobne wyniki leczenia obserwowano przez 48 miesięcy u dzieci i młodzieży, które przez 9 miesięcy otrzymywały imiglucerazę, a następnie welaglucerażę alfa. U dzieci i młodzieży, którym zmieniono długotrwałe leczenie imiglucerażą na welaglucerażę alfa podczas badania 034, obserwowano większe średnie wskaźniki punktowe Z wzrostu podczas pomiaru wyjściowego i w miarę upływu czasu średni wskaźnik punktowy Z wzrostu u tych dzieci pozostawał stabilny.

W celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu III, przeprowadzono badanie HGT-GCB-068 fazy I/II. Było to wieloośrodkowe, badanie otwarte, w którym 6 pacjentom (w wieku **od 4 do 17 lat** w momencie włączenia do badania) z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu III podawano co drugi tydzień przez ponad 12 miesięcy welaglucerażę alfa we wlewie dożylnym w dawce 60 U/kg mc. W tym niewielkim badaniu rozpoznawczym, obserwacje dotyczące skuteczności w zakresie parametrów nieneurologicznych i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa podawanej dożylnie u pacjentów z chorobą Gauchera typu III były spójne z obserwacjami u pacjentów z chorobą Gauchera typu I. W tym badaniu, za wyjątkiem jednego pacjenta, **nie obserwowano znaczącej poprawy w zakresie objawów neurologicznych** choroby Gauchera typu III.

W aktualnej wersji ChPL jednoznacznie wskazano, że **nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności welaglucerazy alfa u dzieci w wieku do 4 lat.** Dane nie są dostępne.

Oceny Agencji

Produkt leczniczy Vpriv był przedmiotem prac Agencji w 2013 roku. Wówczas Prezes Agencji podjął pozytywną rekomendację¹ w sprawie zasadności finansowania za środków publicznych. Przedmiotem oceny była populacja powyżej 2 roku życia i nie zgłoszono wówczas żadnych zastrzeżeń w związku z ograniczonymi danymi dla najmłodszych pacjentów. W podsumowaniu analizy klinicznej wskazano, że stosowanie welaglucerazy alfa jest skuteczne zarówno u pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych.

¹ Rekomendacja nr 120/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vpriv (welagluceraza alfa) 400 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 20 ml, kod EAN: 5909990816774, w ramach programu lekowego Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: E75)

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/169/REK/RP_120_2013_vpriv.pdf

Podsumowanie wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty dotyczące wytycznych postępowania u pacjentów z chorobą Gauchera: polskie Hasinski 2017; amerykańskie Weinreb 2022 w zakresie diagnostyki i leczenia dzieci z chorobą typu 1 oraz afrykańskie Louw 2023.

Wytyczne spójnie wskazują strategię leczenia choroby Gauchera. Według odnalezionych dokumentów enzymatyczna terapia zastępcza jest zalecana dla dzieci z objawową postacią typu I i III, nie odniesiono się szczegółowo do wieku populacji docelowej. **Zgodnie z polskimi zaleceniami, diagnoza choroby typu I następuje u dzieci powyżej 1 r.ż.** Chorzy z łagodnym przebiegiem choroby są zwykle diagnozowani w późniejszych latach życia. Wytyczne wskazują również na zasadność cyklicznego monitorowania skuteczności leczenia.

Dane NFZ – Program B.23

Zgodnie z dostępnymi danymi za okres styczeń 2014 r. – czerwiec 2024 r. z programów lekowych właściwych do leczenia choroby Gauchera (początkowo, do 2020 roku funkcjonowały dwa programy w zależności od typu) skorzystało łącznie 111 pacjentów.

Zgon odnotowano w 9 przypadkach (8% włączonych pacjentów). Średni czas leczenia w programie wyniósł 7,6 roku a mediana czasu leczenia 9,9 roku, co wskazuje, że pacjenci są leczeni przewlekłe.

W programach dostępne były trzy technologie lekowe, najważniejsze dane dotyczące demografii oraz charakterystyki leczonych pacjentów zostały podsumowane poniżej. Jako populację pediatryczną identyfikowano wszystkich pacjentów do ukończenia 17. roku życia.

	eliglustat	imigluceraza	welagluceraza
Liczba pacjentów	24	89	18
Odsetek kobiet	38%	53%	61%
Średni wiek	41 lat	35 lat	40 lat
Populacja pediatryczna	0 (0%)	25 (28%)	4 (22%)
Minimalny wiek pacjenta	20 lat	1 r.ż.	7 lat
Wiek do 2 r.ż.	-	1	-

Należy zauważyć, że pomimo „ograniczenia” wiekowego w przypadku welaglucerazy, praktycy kliniczni w łącznie 12 ośrodkach, decydowali się na tą technologię u nieco starszych pacjentów (jedynie 4 z 18 pacjentów [22%] stanowiła populacja pediatryczna, do ukończenia 18. roku życia). W odróżnieniu od imiglucerazy, którą stosowano u najmłodszych pacjentów (25 z 89 pacjentów [28%] stanowiła populacja pediatryczna). Zmianę leczenia imiglucerażą na welaglucerażę odnotowano w jednym przypadku.

Łączne wydatki z tytułu finansowania programów leczenia choroby Gauchera na przestrzeni lat 2014-2024 wyniosły 617 mln zł, ze średnią kwotą refundacji na pacjenta na poziomie 5,56 mln zł. Roczne wartości uśrednione refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta pozostały na zbliżonym poziomie w zakresie między 650 tys. zł a 826 tys. zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Biorąc pod uwagę pozyskane w procesie opinie ekspertów klinicznych aktualnie nie należy oczekiwać inkrementalnej populacji, rozumianej jako pacjenci do 2 roku życia, którzy kwalifikowaliby się do leczenia welaglucerażą, większej niż 2 pacjentów. Mając na uwadze, że zainteresowanie praktyków klinicznych wykorzystaniem tej technologii u najmłodszych pacjentów z chorobą Gauchera było znikome, z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że zmiana opisu programu lekowego B.23 nie będzie wiązać się z realnym wzrostem populacji pacjentów.

Mając na względzie dane statystyczne o średniej masie ciała osób do 2 r.ż. oszacowano, że dawką najlepiej odzwierciedlającą rzeczywiste zużycie leku jest dawka 37,5 j.m./kg. Zważywszy na aktualne dane NFZ, średni sprawozdawany koszt j.m. wynosi 12,19 zł.

Analiza wykazała, że szacunkowe roczne koszty związane z rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem welaglucerazy alfa u pacjentów poniżej 2 roku życia wyniosą 368,6 tys. zł.

Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę charakterystykę problemu zdrowotnego, odniesienie w wytycznych praktyki klinicznej oraz dokumentach rejestracyjnych **pozytywnie ocenia zasadność** zmiany opisu programu lekowego w zakresie:

- reorganizacji, ujednolicenia zapisów kryteriów kwalifikacji i wyłączenia;
- zwiększenia częstotliwości i zakresu wykonywania badań diagnostycznych.

W opinii Prezesa Agencji nie znajduje uzasadnienia merytorycznego przedłożona propozycja usunięcia niektórych badań przy kwalifikacji oraz monitorowaniu pacjentów. W związku z powyższym Prezes Agencji **negatywnie opiniuje zmiany w tym zakresie**.

W odniesieniu do zmiany dotyczącej rozszerzenia populacji pacjentów leczonych welaglucerażą w programie o dzieci poniżej 2 r.ż. zwrócono uwagę na szerszy kontekst sprawy. Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z wynikami systematycznego przeglądu literatury oraz aktualnej ChPL, nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w populacji do 4 roku życia. Pomimo tego, dotychczasowe brzmienie programu zakładało włączenie do leczenia welaglucerażą pacjentów od 2 r.ż., czyli podobnie jak w przypadku procedowanej zmiany szerszej populacji niż wynika to z dowodów naukowych. Zważono również na aktualną praktykę kliniczną w Polsce, z której wynika, że pomimo ograniczenia wiekowego w kryteriach wyłączenia dla welaglucerazy, przez 10 ostatnich lat nie włączono żadnego pacjenta poniżej 7 r.ż. Potwierdza to fakt, że welagluceraza nie jest opcją pierwszego wyboru w populacji najmłodszych pacjentów. Ponadto dla welaglucerazy istnieje alternatywa o ugruntowanej skuteczności, czyli imigluceraza. Jest to technologia przebadana w szerszej grupie wiekowej pacjentów i refundowana od 2009 roku w najmłodszych populacjach pacjentów. Odnalezione publikacje raportujące wyniki uzyskane w toku analizy danych zbieranych od 1991 roku w rejestrze prowadzonym przez International Collaborative Gaucher Group (sponsorowanym przez Sanofi) potwierdzają, że imigluceraza jest opcją pierwszego wyboru u najmłodszych pacjentów. Niemniej, wzięto pod uwagę fakt, że z powodu przerwanych łańcuchów dostaw, braków magazynowych lub wystąpienia innej niekorzystnej sytuacji związanej z ograniczoną dostępnością imiglucerazy, welagluceraza potencjalnie mogłaby stanowić kontynuację terapii. Zapewnienie ciągłości procesu terapeutycznego ma szczególne znaczenie w enzymatycznych terapiach zastępczych rzadkich wad metabolicznych, w których odstawienie leczenia wiąże się ze znacznym pogorszeniem stanu pacjenta. Zgodnie z wynikami badań 034 oraz 058 przedstawionych w ChPL Vpriv (welagluceraza), zmiana leczenia z imiglucerazy na welaglucerażę była bezpieczna i związana z utrzymaniem się parametrów krwi w zakresie norm.

W odniesieniu do braku zasadności usuwania badań diagnostycznych należy przyjąć następujące informacje. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) wraz z czasem kaolinowo-kefalinowym (APTT) stanowią testy krzepnięcia osoczkowego, wydolności nerek oraz zdolności wytwórczych wątroby. Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) wraz z aminotransaminazą alaninową (AlAT) służą ocenie integralności miększego wątroby, nasilenie aktywności aminotransferaz odzwierciedla stopień uszkodzenia/wydolności tego narządu. Bilirubina jest przydanym parametrem w monitorowaniu funkcji wątroby w chorobach przewlekłych. Fosfataza alkaliczna/zasadowa jest jednym ze znaczników cholestazy. Mając na uwadze powyższe informacje, treść charakterystyk produktów leczniczych, w których jednoznacznie nie zaleca się stosowania leczenia u pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami lub niewydolnością narządową oraz brzmienie proponowanych zmian zakładających uzupełnienie kryteriów włączenia o pacjentów z adekwatną wydolnością narządową nie znajduje uzasadnienia merytorycznego przedłożona propozycja ograniczenia zakresu badań diagnostycznych w przedmiotowym programie.

W materiałach analitycznych dodatkowo zostały przedstawione możliwe sposoby oceny skuteczności terapii finansowanych w ramach programu lekowego, wskazanie potencjalnych wskaźników oceny skuteczności terapii i cele terapeutyczne. Materiał przygotowany w oparciu o pozyskane opinie eksperckie.

Z wyrazami szacunku

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki

- Opinia Rady Przejrzystości nr 61/2025 z dnia 14 kwietnia 2025 roku w sprawie wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.23. „Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E 75.2)”
- Raport nr: OT.422.0.17.2025; Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.23 „Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E75.2)”; Data ukończenia: 8 kwietnia 2025 r.

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia