



Warszawa, dnia 15 maja 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.11.2025.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 24 lutego 2025 r. (znak: PLR2.4504.31.2025.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.158 uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 38/2025 z dnia 15 maja 2025 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.158.FM „Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)”.

Metodyka oceny

Główna zmiana dotyczy kryterium kwalifikacji dla pacjentów do leczenia olipudazą alfa. Proponowane jest usunięcie z kryteriów kwalifikacji punktu 4. w brzmieniu wzrost Z-score ≤ -1 . Drugą z proponowanych zmian jest usunięcie z kwalifikacji punktu 19. w brzmieniu test ciążowy dla kobiet w wieku rozrodczym.

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

- I. Rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia wskazania 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.158.
- IV. Prognoza zmian w zakresie liczebności populacji i wynikający z niej wpływ na wydatki płatnika publicznego.

Podsumowanie dowodów naukowych

ChPL i badanie rejestracyjne ASCEND-Peds

Zgodnie z ChPL bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xenpozyme oceniono w 3 badaniach klinicznych (badanie ASCEND z udziałem dorosłych pacjentów, badanie ASCEND-Peds z udziałem dzieci i młodzieży oraz przedłużone badanie z udziałem

dorosłych oraz dzieci i młodzieży) obejmujących łącznie 61 pacjentów z ASMD. Przedmiotowa zmiana w zakresie usunięcia kryterium wzrostu Z-score dotyczy populacji pediatrycznej. Badanie ASCEND-Peds (faza 1/2 badania klinicznego) to wieloośrodkowe, otwarte badanie, oceniające bezpieczeństwo oraz tolerancję olipudazy alfa podawanej przez 64 tyg. Główne kryteria włączenia zostały określone jako potwierdzone ASMD, co najmniej pięciokrotnie powiększona objętość śledziony oraz wzrost Z-score ≤ -1 . Leczenie olipudazą alfa wpłynęło pozytywnie na parametry wydolności płuc, objętości śledziony i wątroby, liczby płytek krwi oraz progresję wzrostu liniowego (mierzone jako wskaźnik wzrostu Z-score) w 52 tygodniu w porównaniu do stanu wyjściowego.

Wskaźnik wzrostu Z-score pacjentów włączonych do badania wynosił od -3,8 do -1,0, a w 52. tyg. od -3,4 do -0,6. Średnia poprawa w rocznym okresie obserwacji wyniosła 0,56. Po 24 miesiącach średnia zmiana wskaźnika wzrostu Z-score w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 1,2. Różnice te były istotne statystycznie.

Mając na uwadze powyższe **nie określono skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów nie spełniających kryterium związanego z Z-score dla wzrostu wyższego niż -1.**

Brak danych dotyczących stosowania olipudazy alfa u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xenpozyme **w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji**, chyba że korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko, w tym ryzyko dla płodu.

W badaniu klinicznym ASCEND-Peds test ciążowy wykonywano co miesiąc. Ponadto kryterium włączenia stanowił negatywny wynik testu ciążowego.

Oceny Agencji

Produkt leczniczy Xenpozyme (olipudaza alfa) był przedmiotem oceny Agencji w 2023 roku, lek został umieszczony na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. W ocenie skuteczności wskazywano kryteria włączenia pacjentów do analizowanych dowodów naukowych. We wszystkich badaniach związanych z populacją pediatryczną jako kryterium włączenia wskazywano wzrost Z-score ≤ -1 .

Podsumowanie wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualizację wytycznych uwzględnionych w opracowaniu z 2023 roku – Konsensus ekspertów International Group of ASMD Experts 2023. W wytycznych nie odniesiono się szczegółowo do kryteriów kwalifikacji.

Dane NFZ – Program B.158

Zgodnie z danymi pozyskanymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ aktualnie do programu lekowego włączono 7 pacjentów (dwoje w 2024 r., pozostałych w 2025 r.).

Nie pozyskiwano danych z SMPT określających szczegółową charakterystykę pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Biorąc pod uwagę pozyskane w procesie opinie ekspertów klinicznych aktualnie nie należy oczekiwać znaczącej inkrementalnej populacji. Populacja określona jako pacjenci niespełniający kryterium wzrost Z-score ≤ -1 , którzy kwalifikowaliby się do leczenia olipudazą alfa została oszacowana na jednego pacjenta.

Analiza wykazała, że szacunkowe koszty związane z rozpoczęciem terapii u jednego pacjenta, który byłby beneficjentem ocenianej zmiany wyniosą ok miliona zł w horyzoncie 2 lat.

Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę charakterystykę problemu zdrowotnego, odniesienie w dowodach naukowych oraz dokumentach rejestracyjnych **negatywnie ocenia zasadność** zmiany opisu programu lekowego w proponowanym zakresie.

W opinii Prezesa Agencji nie znajduje uzasadnienia merytorycznego przedłożona propozycja zmiany kryteriów kwalifikacji. Głównym argumentem jest brak jakichkolwiek dostępnych danych dla pacjentów niespełniających kryterium wzrostu Z-score. Należy również wskazać, że technologia została niedawno zarejestrowana, wprowadzona do refundacji i nie przeszła jeszcze oceny skuteczności praktycznej. W związku z czym, podczas obowiązywania pierwszej decyzji warunki powinny być jak najbardziej zbliżone do badań klinicznych, celem względnej oceny skuteczności.

Jednocześnie należy podkreślić, że w populacji pediatrycznej raportowanie wartości wyjściowej oraz zmian w zakresie wskaźnika Z-score dla wzrostu powinno być obligatoryjne.

Wychodząc jednak naprzeciw możliwym niezaspokojonym potrzebom pacjentów w szczególnych sytuacjach klinicznych, Prezes Agencji uznaje za **zasadne** poddanie pod rozagę przez Ministra Zdrowia modyfikację zapisów programu lekowego B.158.FM poprzez dodanie punktu 9) w kryteriach kwalifikacji dzieci oraz punktu 8) w kryteriach kwalifikacji dorosłych w brzmieniu: w uzasadnionych przypadkach, w których oczekiwane korzyści terapeutyczne dla pacjenta są znaczące, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych dopuszcza się kwalifikację w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującą wiedzą medyczną.

Dodatkowo Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że tytuł programu błędnie wskazuje, że rozpoznania E75.241, E75.244 są zgodne z klasyfikacją ICD-10. Wymienione kody są zgodne z klasyfikacją w wersji ICD-10-CM. W związku z czym, tytuł programu powinien zostać ograniczony do wskazania E75.2 lub zamiany wskazanej klasyfikacji na ICD-10-CM.

Z wyrazami szacunku

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki

- Opinia Rady Przejrzystości nr 78/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny zmian w treści programu lekowego B.158.FM „Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)”
 - Raport nr: OT.422.0.20.2025; Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.158.FM: „Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)”;
- propozycja zmiany kryteriów włączenia do PL B.158.FM; Data ukończenia: 8 maja 2025 r.

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia