



## **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: E 75)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Vpriv (welagluceraza alfa) 400 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 20 ml, kod EAN: 5909990816774, w ramach istniejącego programu lekowego Leczenie choroby Gauchera typu I.

Prezes uważa za niezasadne tworzenie nowego, odrębnego programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: E 75)”.

Lek powinien zostać objęty wspólną grupą limitową z obecnie finansowaną w tym wskazaniu imiglucerazą. Ponadto ujednocicone powinny zostać kryteria kwalifikacji do programu (niezbędne jest wykonywanie badań genetycznych). Z uwagi na fakt, iż enzymatyczna terapia zastępcza jest niezwykle kosztowana, zasadne jest zaproponowanie przez podmiot odpowiedzialny propozycji skutkujących dalszym obniżeniem kosztu terapii.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za uzasadnione finansowanie leku Vpriv w ramach istniejącego już programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera”.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że brak jest statystycznie istotnych różnic pomiędzy lekiem Vpriv a aktualnie finansowanym lekiem Cerezyme. Stosowanie welaglucerazy alfa, podobnie jak imiglucerazy jest skuteczne zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. Profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny i akceptowalny, z zaznaczeniem iż dostępne badania wskazują na mniejszą immunogenność ocenianej terapii.



## **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Vpriv (welagluceraza alfa) 400 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 20 ml, kod EAN: 5909990816774, cenę zbytu netto w wysokości odpowiednio [REDAKTOWANE]. Proponowana kategoria dostępności: lek finansowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: lek wydawany bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE].

## **Problem zdrowotny**

Choroba Gauchera to uwarunkowana genetycznie choroba spichrzeniowa, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Defekt polega na deficycie aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy, który uniemożliwia rozkład glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu. Jest to najczęściej występująca choroba spichrzeniowa. Występuje z częstością 1 na 40 tys. mieszkańców Europy i 1:500-1:1000 w populacji Żydów Aszkenazyjskich. Typ 1 występuje częściej w populacji kaukaskiej. W przeciwieństwie do postaci neuropatycznej (typy 2 i 3) objawy kliniczne pojawiają się w każdym wieku, zwykle po okresie dzieciństwa, a czasami dopiero u osób dorosłych. Podstawą rozpoznania choroby Gauchera są badania enzymatyczne.

Charakterystycznym objawem klinicznym jest znaczne powiększenie śledziony. Wątroba powiększa się zwykle 1,5-2-krotnie. Do najważniejszych objawów hematologicznych zalicza się: niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, zaburzenia krzepnięcia, podwyższone stężenie ferrytyny, niskie stężenie witaminy B12.

W typie 1 nasilenie większości objawów zwykle jest niewielkie i wynika z powiększenia śledziony, hipersplenizmu i nacieczenia szpiku przez komórki Gauchera. Objawem mało charakterystycznym, ale uciążliwym i często zgłaszanym przez pacjentów, jest znużenie. Najprawdopodobniej wiąże się ono z 40% większym spoczynkowym zużyciem energii w porównaniu do osób zdrowych. Objawy kostne występują u ok. 80% chorych z typem 1. Mogą one być różnorodne. Stwierdza się: przewlekłe, a często napadowe bóle kostne; osteopenię; martwicę kości; ogniska osteolityczne; złamania patologiczne.

Do charakterystycznych zmian kostnych należą zniekształcenia dystalnego odcinka kości udowej przypominające kształt kolby Erlenmeyera. Charakter objawów kostnych jest zwykle postępujący i prowadzi do kalectwa. Czasami, zwłaszcza w okresie wzrostu, występują aseptyczne kostne kryzy bólowe dystalnego odcinka kości udowej i proksymalnego odcinka piszczeli.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Welagluceraza alfa (VPRIV) jest enzymatyczną terapią zastępczą (ERT). Substancja czynna welagluceraza alfa jest wytwarzana przy pomocy technologii aktywacji genów w ludzkiej linii komórkowej. Welagluceraza alfa uzupełnia niedobór lub zastępuje beta-glukocerebrozydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu w lizosomie, obniżając w ten sposób ilość nagromadzonego glukocerebrozydu i 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.

Wnioskowany lek skierowany jest do terapii choroby Gauchera typu I, której celem jest zahamowanie postępu choroby; poprawy stanu zdrowia chorych, ograniczenie powikłań związanych z chorobą Gauchera, umożliwienie prawidłowego rozwoju psychosomatycznego oraz poprawy jakości życia chorych. Kryteria włączenia i wyłączenia z terapii oraz warunki monitorowania opisuje szczegółowo załączony do wniosku program lekowy.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Do alternatywnych technologii medycznych należą pozostałe leki z grupy enzymatycznej terapii zastępczej – obecnie stosowana imigluceraza (preparat Cerezyme) oraz niedostępna jeszcze w Polsce – taligluceraza.

Pacjenci u których nie jest możliwe zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej, mogą być poddani substytucyjnej terapii zastępczej z wykorzystaniem miglustatu (preparat Zavesca).

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Analizę kliniczną oparto na wynikach pięciu pierwotnych badań, z których 2 były badaniami z randomizacją: HGC-GCB-039 porównujące welaglucerazę alfa z imiglucerazą oraz TKT032 oceniające skuteczność dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa – w badaniu tym nie porównywano wyników pomiędzy grupami. Trzy pozostałe były badaniami otwartymi bez grupy kontrolnej oceniającymi stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów: wcześniej nie leczonych (badanie TKT025 i jego kontynuacja TKT025EXT); leczonych wcześniej imiglucerażą (badanie TKT034) i pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach o akronimach TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 (badanie HGT-GCB-044). Jakość badania HGC-GCB-039 została oceniona 4 punkty w skali Jadad.

Do analizy Wnioskodawca włączył również wyniki badania o niższej wiarygodności odnoszącego się do monitorowania efektów programu wczesnego dostępu (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) do terapii welaglucerażą alfa (Early Access Program).

Skuteczność welaglucerazy oceniono w oparciu o badanie non-inferiority (HGC-GCB-039) porównujące bezpośrednio welaglucerażą alfa z stosowaną aktualnie w terapii i refundowaną – imiglucerażą.

Zmiany stężenia hemoglobiny (pierwszorzędowy punkt końcowy) w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy we wszystkich czterech analizowanych subpopulacjach (dzieci, dorosłych, mężczyzn, kobiet) były porównywalne między sobą. Stosowanie welaglucerazy alfa, jak i imiglucerazy równie skutecznie wpłynęło na wzrost stężenia hemoglobiny, zarówno w populacji dzieci, jak i pacjentów dorosłych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, bez względu na płeć.

Drugorzędowe punkty końcowe: w trakcie stosowania ERT liczba płytek krwi wzrosła w obu analizowanych grupach. Oszacowana różnica zmian pomiędzy grupami (badaną i kontrolną), która wyniosła w przybliżeniu  $-39 \times 10^9/l$ , nie była istotna klinicznie ani statystycznie ( $p > 0,05$ ). Względna masa wątroby uległa redukcji w obu analizowanych grupach. Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi (welagluceraza alfa vs imigluceraza) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie stopnia redukcji względnej masy wątroby ( $p > 0,05$ ), masy śledziony średniej aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi (również uległa zmniejszeniu w obu analizowanych). Nie istotna statystycznie między grupami była również redukcja stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych.

Dane pochodzące z badań o niższej wiarygodności (TKT032, TKT034, HGT-GCB-039 oraz HGT-GCB-044), w których ocenę oparto o porównanie ze stanem początkowym pacjentów, również wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie welaglucerazy alfa jest skuteczne zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych.

### **Skuteczność praktyczna**

Ze względu na wystąpienie braków w zaopatrzeniu w imiglucerażę w 2009 roku (z powodu wykrycia zanieczyszczenia preparatu materiałem wirusowym) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) umożliwiła zastosowanie u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, niezarejestrowanego jeszcze wtedy preparatu – welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej w ramach tzw. Early Access Program.

Z grupy 44 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej, 8 pacjentów (18,2%) nie było wcześniej poddanych enzymatycznej terapii zastępczej i obserwowano u nich wystąpienie odpowiedzi na zastosowaną terapię welaglucerazą alfa. Wśród 36 pacjentów, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa po wcześniejszej terapii imiglucerażą raportowano nasilenie efektów terapeutycznych w postaci poprawy parametrów hematologicznych oraz wisceralnych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa jest dobry, a stosowanie preparatu nie wiązało się z występowaniem działań niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Welagluceraza alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna w porównaniu do imiglucerazy.

Dowody naukowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między porównywanymi opcjami terapeutycznymi (welagluceraza alfa vs imigluceraza) w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

W obu grupach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi określonymi jako związane z zastosowanym leczeniem były reakcje występujące w trakcie infuzji dożylniej. Do ciężkich działań niepożądanych raportowanych w grupie badanej należały: alergiczne zapalenie skóry, trombocytopenia (2 epizody związane z chorobą podstawową u jednego pacjenta) oraz epizod uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych. Jedynym ciężkim działaniem niepożądanym określonym jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem było zapalenie skóry o podłożu alergicznym o poważnym przebiegu, ale niebędące przyczyną wycofania pacjenta z dalszego udziału w badaniu

Zgodnie z Charakterystyka Produktu leczniczego, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są, poza reakcjami wywołanymi podaniem infuzji, ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie/astenia, oraz gorączka/podwyższona temperatura ciała.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV<sup>®</sup>; fiolka 400 j.m.) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące welaglucerazę alfa z aktualnie refundowaną imiglucerażą. Dostępne dowody wskazują, że brak jest statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi preparatami dla kluczowych parametrów ocenianych w badaniu. Welagluceraza alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna w porównaniu do imigluceraży.

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie finansowaniu produktu leczniczego VPRIV® ze środków publicznych w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów

z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy VPRIV® nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zdaniem Prezesa, produkt leczniczy Vpriv powinien być finansowany w ramach obecnie funkcjonującego programu leczenia choroby Gauchera.

Ponadto, Prezes przychyliła się do uwag otrzymanych ekspertów odnoszących się do:

- badań przy kwalifikacji do terapii (brak wyniku analizy DNA (genu GBA), co stanowi kryterium włączenia;
- badań co 365 dni (brak badania morfologii krwi z płytkami);
- dawkowania (program lekowy zawiera wszystkie istotne dane, jedynie w schemacie dawkowania leków powinna zostać zawarta tolerancja podawania leku co 2 tygodnie do  $\pm 3$  dni).

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej (wprowadzenie leku nie generuje dodatkowych kosztów po stronie płatnika publicznego).

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania welaglucerazy alfa u nieletnich i dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I są spójne – welagluceraza alfa jest rekomendowana w terapii choroby Gauchera typu I.

Wielka Brytania, National Health Service (NHS) 2012. Rekomendacje wydane na podstawie grupy ekspertów. Diagnostyka, monitorowanie i terapia choroby Gauchera u dzieci.

Zgodnie z rekomendacją, leczenie powinno rozpocząć się od dawki 60 U/kg, co drugi tydzień zaś dawkowanie powinno być często monitorowane i dostosowywane w odniesieniu do wzrostu wagi ciała pacjenta. U pacjentów z typem I choroby Gauchera, po osiągnięciu zakładanych celów terapeutycznych, można rozważyć redukcję dawki do 30 U/kg/2 tygodnie - dawkowanie powinno być poddane analizie co 6 miesięcy ( minimalna dawka nie powinna być niższa niż 30 U/kg/2 tygodnie)

Wielka Brytania, National Health Service (NHS) 2012. Rekomendacje wydane na podstawie grupy ekspertów. Diagnostyka, monitorowanie i terapia choroby Gauchera u dorosłych.

Welagluceraza jest lekiem pierwszego wyboru z uwagi na lepszą koszt-efektywność. Dawkowanie wstępne zawiera się w zakresie 30-60 U/kg/2 tygodnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Niższe dawki mogą być rozważone u pacjentów z lżejszą postacią choroby. Ewentualna zmiana dawki powinna odbywać się co 12 miesięcy w sytuacji, gdy stan pacjenta jest ustabilizowany. Za wystarczające dawki podtrzymujące przyjmuje się 15-30 U/kg/2 tygodnie. Dawka może być zwiększona w sytuacji, gdy nie osiągnięto zakładanych celów terapeutycznych w obranym okresie czasu.

Kanada, Ontario 2011. Terapia choroby Gauchera z wykorzystaniem ERT lub SRT. Dawkowanie powinno się dobierać w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby. Nie powinno przekraczać 60 U/kg/2 tygodnie.

USA, Anthem (Medical Policy & Technology Assessment Committee) 2013 . Farmakoterapia choroby Gauchera. Stosowanie ERT (imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza) u pacjentów dorosłych i dzieci z chorobą Gauchera typu I uważa się za niezbędne medycznie w sytuacji, gdy: lek będzie stosowany w monoterapii, choroba Gauchera jest potwierdzona badaniami aktywności glukocerebrozydazy lub badaniem genetycznym, obecne są kliniczne istotne objawy - objawy kostne lub wisceralne/hematologiczne.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej terapii

Kanada, Canadian Expert Drug Advisory Committee (CADTH) 2011. VPRIV w terapii choroby Gauchera. Zaleceny jest dostęp do welaglucerazy alfa dla pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Jedno, podwójnie zaślepione badanie RCT nad stosowaniem welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 potwierdziło, że lek jest nie gorszy (non-inferior) od obecnie stosowanej imiglucerazy, w oparciu o poprawę parametrów hematologicznych. Ponadto, terapia welagluceraza jest tańsza, niż imigluceraza.

Kanada, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013. Terapia choroby Gauchera w ramach Life Saving Drugs Program. Dawkowanie powinno się dobierać w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby. Standardowo dawkowanie zawiera się w zakresie 30-60 U/kg/2 tygodnie, a dawka początkowa to 30 U/kg/2 tygodnie, chyba że stan pacjenta wymaga podania wyższej dawki

Kanada, Ontario The Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada), 2011. VPRIV w terapii choroby Gauchera - produkt leczniczy VPRIV jest refundowany w ramach Exceptional Access Program (EAP).

Francja, Haute de Sante Transparency Committee Opinion, 2010. Rekomendowane jest włączenie leku VPRIV do obrotu we wskazaniach i dawkowaniu określonym w zgłoszeniu.

Refundacja w innych krajach

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 02.07.2013 r. (znak: MZ- PLE-460-12499-760/LP/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vpriv (welagluceraza alfa) 400 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 20 ml, kod EAN: 5909990816774 we wskazaniu Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: E 75) , 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 190/2013 z dnia 9 września 2013 r.w sprawie oceny leku VPRIV, kod EAN 5909990816774 we wskazaniu Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: E 75)

#### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 190/2013 z dnia 9 września 2013 r.w sprawie oceny leku VPRIV, kod EAN 5909990816774 we wskazaniu Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: E 75)
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-9/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.