



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 116/2023 z dnia 2 października 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamzede
(velmanase alfa) we wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta
kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku „Lamzede (velmanase alfa)”, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wraz ze zleceniem dołączono wyniki badań pacjentki uzyskane w ramach badań rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09. W momencie dołączenia do badania rhLAMAN-05, pacjentka była w wieku 5 lat, miała 20,5 kg i wzrost 112 cm. Uczestniczyła w programie od 25 lutego 2013 do 26 września 2022 r., gdzie była leczona welmanazą alfa w dawce 1 mg/kg m.c. Po 52 tygodniach pacjentka przeszła z badania rhLAMAN-05 do badania rhLAMAN-09, gdzie kontynuowała leczenie do 2022 roku. W 10 roku od rozpoczęcia terapii, zaobserwowano u pacjentki istotną klinicznie zmianę stężenia oligosacharydów (-5,35 $\mu\text{mol/l}$) i wynik testu 6MWT (147 m). Zaobserwowano też poprawę następujących parametrów: 3MSCT, FVC, PEF, FEV1 PP, FEV1 oraz EQ-5D-5L.

Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa charakteryzująca się niedoborem odporności, nieprawidłowościami twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną. Wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: typ 1 – łagodny, typ 2 – umiarkowany i typ 3 – ciężki. Rokowanie długoterminowe określone jest jako złe. Zwyrodnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe postępuje niezwykle powoli, przez dekady, prowadząc ostatecznie do uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Pacjenci chorzy na alfa-mannozydozę są niesamodzielnymi. Wielu pacjentów przeżywa powyżej

50 roku życia. Alfa-mannozydoza jest uznawana za chorobę ultraradką. Występuje około 1 raz na 500 000 żywych urodzeń.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia alfa-mannozydozy. W Polsce nie ma refundowanej terapii skierowanej do pacjentów z alfa-mannozydozą, możliwe jest jedynie leczenie objawowe (komparator) oraz HSCT (tylko zalecane w nowych przypadkach alfa mannozydozy tj. we wczesnym etapie choroby).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (SMC 2022, HAS 2022, GBA 2018) oraz 1 negatywną rekomendację NICE 2022. W rekomendacji pozytywnej SMC 2022 odnoszą się do zgody na przepisywanie welmanazy alfa w ramach szlaku ultrasierocego. W rekomendacji pozytywnej HAS 2022 i GBA 2018 zwraca się uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. W rekomendacji negatywnej NICE 2022 (aktualizacja 2018) zwraca się uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokie koszty terapii lekiem Lamzede. W marcu 2022 roku Lamzede był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1) i uzyskał zarówno negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (BIP Agencji: 34/2019). W uzasadnieniu stanowiska RP jak i rekomendacji Prezesa Agencji wskazano, że do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r. W poprzedniej ocenie Agencji przedstawiono wyniki dla badań rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 obejmujące okres odpowiednio 12-18 miesięcy oraz 24-36 miesięcy, w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 10 oraz 12 lat, które jednak nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym, ponadto są danymi surowymi, bez analizy statystycznej, oraz wyniki wówczas nieopublikowanego badania rhLAMAN-08 (Guffon 2023). Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej zbierane są w ramach rejestru SPARKLE, jednak nie zostały opublikowane.

Dowody naukowe

Badanie RCT: VA vs placebo -_rhLAMAN-05 – okres obserwacji: 52 tygodnie. Przeprowadzona analiza wykazała w populacji ogólnej przyjmującej VA (n=15) vs placebo (n=10) istotne statystycznie bezwzględne zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu (5,11 $\mu\text{mol/l}$ (5,66; 4,56) vs 1,61 $\mu\text{mol/l}$ (2,28; 0,94, $p<0,05$) oraz istotny wzrost stężenia IgG 3,59 $\mu\text{mol/l}$ (2,75; 4,43) vs 0,12 $\mu\text{mol/l}$ (-0,91; 1,16), $p<0,0001$). Dla testu 3MSCT, nie zaobserwowano istotnych statystycznie ani klinicznie zmian. W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa

nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania ciężkich działań ubocznych stosowania VA vs placebo.

Badania jednoramienne - *_rhLAMAN-07* – okres obserwacji: 10 lat (dane dla dorosłych dostępne jedynie dla okresu 8 lat). Dla wyników w ostatnim raportowanym punkcie czasowym dla poszczególnych subpopulacji, istotne klinicznie były: zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu o $5,267 \pm 1,193$ dla populacji pediatrycznej ($t=492-516$ tygodni), natomiast dla populacji osób dorosłych ($t=444-468$ tygodni) o $4,667 \mu\text{mol/l} \pm 0,208$. Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się poważnych działań niepożądanych u 6 z 13 pacjentów, z czego 3 razy były one skutkiem przyjmowania VA. *rhLAMAN-09* – okres obserwacji: 12 lat (dane dla dorosłych dostępne jedynie dla okresu 10 lat). Pod względem podziału na subpopulację pediatryczną ($n=5$, $t=12$ lat) zauważono istotne klinicznie zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu ($-7,300 \pm 0,141$ (588-612 tygodni)), poprawę wyniku testu 6MWT ($112,5 \pm 27,6$). Dla dorosłych pacjentów ($n=3$, $t=10$) wyniki nie były istotne klinicznie. *rhLAMAN-10* – okres obserwacji: do 48 miesięcy. Wyniki badania wskazują, że podawanie VA pacjentom z alfa-mannozydozą prowadzi do istotnej poprawy parametrów: spadku stężenia oligosacharydów w osoczu ($4,59 \mu\text{mol/l} \pm 3,23$), 3MSCT ($6,38$ stopni $\pm 10,54$), FVC PP ($8,1\% \pm 14,8$), FVC ($0,58 \text{ l} \pm 0,70$), FEV1 ($0,40 \text{ l} \pm 0,62$), PEF ($1,16 \text{ l} \pm 1,73$), względna zmiana BOT-2 ($13,0\% \pm 33,9$), test Leiter-R w sferze całkowitej równoważności wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania ($0,27 \pm 0,64$), bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha ($-2,83 \pm 7,14$), stężenia IgG ($3,1 \pm 1,6$) i względna zmiana wskaźnika EQ-5D-5L ($11,23 \pm 24,72$). Z tego tylko zmiana 3MSCT była istotna klinicznie. W badaniu *rhLAMAN-08* nie przedstawiono analizy statystycznej, natomiast wyniki testów funkcjonalnych nie były istotne klinicznie. Ograniczeniem tych prac są niewielkie liczby pacjentów i wysoka heterogeniczność choroby. Jednym z głównych ocenianych punktów końcowych jest stężenie oligosacharydów w osoczu, które jest zastępczym punktem końcowym, choć wykazano związek z pierwszorzędowymi punktami końcowymi. Eksperti uważają, że dotychczas przeprowadzone badania kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność terapii welmanazą alfa, a najważniejszą subpopulacją pacjentów są pacjenci, którzy otrzymywali substytucyjną terapię enzymatyczną w ramach badania klinicznego, ponieważ odstawienie u nich tej terapii powoduje gwałtowny nawrót objawów klinicznych choroby; w stopniu nawet większym niż jeszcze przed włączeniem leczenia enzymatycznego, oraz pojawienie się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Problem ekonomiczny

Obecnie nie wydano zgód na finansowanie produktu leczniczego Lamzede we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym

odniósł korzyść w ramach importu docelowego. Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania produktu leczniczego Lamzede, z perspektywy NFZ, wyniesie:

- ██████████ w skali roku dla jednego pacjenta w wieku poniżej 18 lat (odpowiadającego wiekiem osoby dla której złożono wnioski).
- ██████████ w skali roku dla ogólnej populacji 6 pacjentów.

Główne argumenty decyzji

- Zdaniem ekspertów u danej pacjentki stwierdzono korzyść z zastosowania tej terapii.
- Zdaniem ekspertów, odstawienie terapii welmanazą alfa u tej pacjentki leczonej w badaniu klinicznym może powodować gwałtowny nawrót objawów klinicznych choroby, w stopniu nawet większym niż przed włączeniem leczenia enzymatycznego, oraz pojawienie się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.
- Stanowisko dotyczy przedstawionego przypadku klinicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.11.2023 „Lamzede (welmanaza alfa) we wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść”; data ukończenia: 28 września 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.