



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)

Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych leku Vpriv w ramach programu lekowego Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa.

Rada uważa za zasadne objęcie refundacją ze środków publicznych leku Vpriv w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera”, we wskazaniu choroba Gauchera typu I, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach wspólnej grupy limitowej z obecnie finansowaną w tym wskazaniu imiglucerazą, pod warunkiem ujednoczenia kryteriów kwalifikacji z istniejącym programem (badanie genetyczne) oraz znaczącego obniżenia kosztu terapii. Jednocześnie Rada sugeruje pogłębienie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka uznając go za niewystarczający.

Uzasadnienie

Choroba Gauchera jest najczęściej występującą chorobą spichrzeniową, której terapia substytucyjna podlega finansowaniu ze środków publicznych w określonej kryteriami kwalifikacji populacji pacjentów. Przedstawione badania kliniczne nie wykazały istotnie wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii nad obecnie finansowaną, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Zatem jedynym argumentem za wprowadzeniem tej technologii do finansowania jest udostępnienie alternatywnej opcji terapeutycznej pod warunkiem ujednoczenia populacji docelowej oraz uzyskania realnego obniżenia kosztu terapii.

Przedmiot wniosku

W dniu 2 lipca 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 lipca 2012 r., znak: MZ-PL-460-12499-760/LP/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej finansowania leku 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: N 75).

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. 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancją czynną leku VPRIV jest welagluceraza alfa, która jest wytwarzana przy pomocy technologii aktywacji genów w ludzkiej linii komórkowej. Welagluceraza alfa jest glikoproteiną. Monomer ma masę około 63 kDa, posiada 497 aminokwasów i taką samą sekwencję aminokwasów co występujący naturalnie ludzki enzym - glukocerebrozydaza. Istnieje 5 potencjalnych miejsc N glikozylacji, z których cztery są zajęte. Welagluceraza alfa jest wytwarzana tak, aby zawierała głównie glikany bogate w mannozę i wspomagała internalizację enzymu przez docelowe komórki fagocytarne za pośrednictwem receptora mannozy.

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.

Alternatywne technologie medyczne

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 i bezpieczeństwo stosowania

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 welaglucerazę alfa z stosowaną aktualnie w terapii i refundowaną – imiglucerażą. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi preparatami dla średniej zmiany stężenia hemoglobiny (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz średniej zmiany ilości płytek krwi, objętości wątroby i śledziony, a także poziomu chitotriozydazy i chemokin CCL18 (drugorzędowe punkty końcowe).

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.

Stosowanie welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy (badanie HGC-GCB-039), nie wykazało statystycznie istotnych różnic dla analizowanych punktów końcowych zarówno w populacji pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych.

Stosowanie welaglucerazy alfa nie wiązało się z występowaniem działań niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Welagluceraza alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna w porównaniu do imiglucerazy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje wywołane podaniem infuzji. Profil bezpieczeństwa stosowania leku VPRIV w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do ≤17 lat był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Skuteczność praktyczna

Ze względu na wystąpienie braków w zaopatrzeniu w imiglucerazę 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 welaglucerazę alfa po wcześniejszej terapii imiglucerażą raportowano nasilenie efektów terapeutycznych w postaci poprawy parametrów hematologicznych oraz wisceralnych.

Wyniki obserwowane w grupie pacjentów wcześniej leczonych imiglucerażą wniosły nowe informacje w zakresie stosowania enzymatycznej terapii zastępczej. Zgodnie z obserwacjami przeprowadzonymi w ramach praktyki klinicznej, po 3-5 latach stosowania imiglucerazy w enzymatycznej terapii zastępczej stwierdza się występowanie efektu „plateau” (dla każdego z parametrów specyficznych dla choroby), który tłumaczony jest albo normalizacją tychże parametrów, albo powstaniem nieodwracalnych zmian wisceralnych, które wykluczają dalszą poprawę stanu zdrowia pacjenta. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy w zakresie analizowanych parametrów w kohorcie pacjentów poddanych uprzednio terapii imiglucerażą nasuwa przypuszczenie, że domniemany efekt „plateau” obserwowany u niektórych pacjentów może być powodowany zjawiskiem habituacji, możliwym do odwrócenia za pomocą zastosowania nowego rodzaju terapii, w tym przypadku – welaglucerazy alfa.

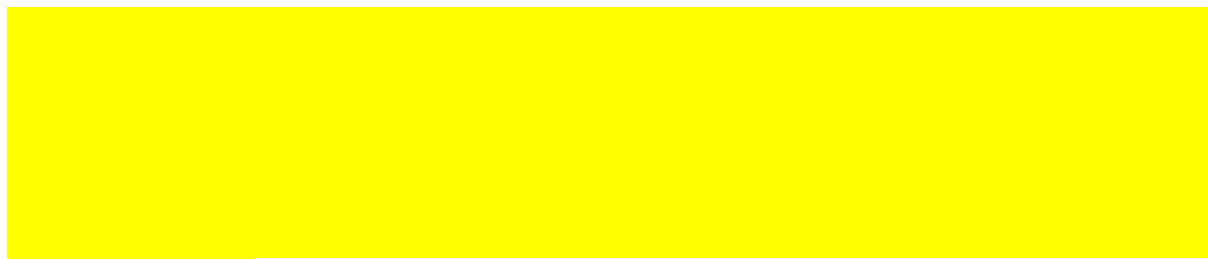
Wśród 71 pacjentów włączonych do programu nie raportowano poważnych działań niepożądanych określonych jako bezpośrednio związane z zastosowanym leczeniem, ani żadnego przypadku wycofania pacjenta z dalszej terapii z jakichkolwiek przyczyn.

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

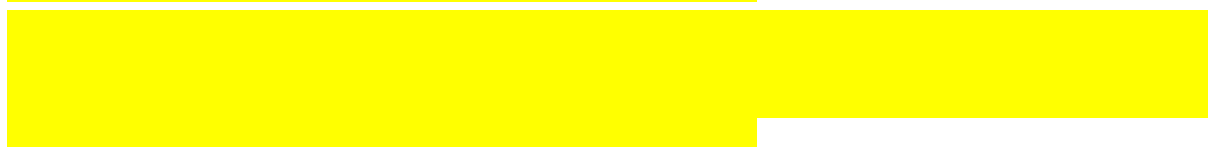
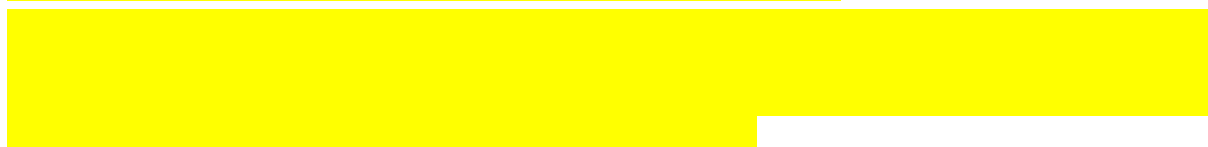
Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®; fiołka 400 j.m.) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego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

[Redacted text block]



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o 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.



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania welaglucerazy alfa u nieletnich i dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I. Odnalezione rekomendacje kliniczne są spójne – welagluceraza alfa jest rekomendowana w terapii choroby Gauchera typu I.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, z których dwie rekomendują finansowanie w ramach: Exceptional Access Program (Kanada) i Life Saving Drugs Program (Australia).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-9/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Shire Polska Sp. z o.o., Warsaw Financial Center, ul. Emilii Plater 53, 02- 013 Warszawa.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Polska Sp. z o.o., Warsaw Financial Center, ul. Emilii Plater 53, 02- 013 Warszawa 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Polska Sp. z o.o., Warsaw Financial Center, ul. Emilii Plater 53, 02- 013 Warszawa.