



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Myozyme (alglukozydaza alfa)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-26/2012

Data ukończenia: 17 stycznia 2013 r.

Wykaz skrótów

<p>AE (również AEs) – (ang. <i>Adverse Event(s)</i>) zdarzenia niepożądane</p> <p>Agencja (również AOTM) – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CZN – cena zbytu netto</p> <p>DDD – (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) zdefiniowana dawka dobową</p> <p>EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków</p> <p>ERT – (ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i>) enzymatyczna terapia zastępcza</p> <p>FDA – (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p>FVC – (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>) natężone pojemność życiowa</p> <p>%FVC – procent należnej wartości FVC</p> <p>GAA – (ang. <i>Glucosidase Alpha Acid</i>) kwaśna alfa-glukozydaza</p> <p>rhGAA – (ang. <i>recombinant human GAA</i>) – ludzki rekombinowany GAA</p> <p>HRQoL – (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>) – jakość życia związana ze zdrowiem</p> <p>HSAT – (ang. <i>High Sustained Antibody Titers</i>) wysokie, utrzymujące się miana przeciwciał</p> <p>IAR – (ang. <i>Infusion Associated Reactions</i>) – reakcje związane z infuzją</p> <p>ICER – (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności</p> <p>ICUR – (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LY – (ang. <i>Life Years</i>) lata życia</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MEP – (ang. <i>Maximal Expiratory Pressure</i>) maksymalne ciśnienie wydechowe</p> <p>%MEP – procent należnej wartości MEP</p> <p>MIP – (ang. <i>Maximal Inspiratory Pressure</i>) maksymalne ciśnienie wdechowe</p> <p>%MIP – procent należnej wartości MIP</p> <p>6MWT – (ang. <i>6-minute walk test</i>) 6-minutowy test marszu</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NNH – (ang. – <i>Number Needed to Harm</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie badanego zdarzenia niepożądanego w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NOS – (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>) – skala NOS; służy do oceny jakości badań bez randomizacji</p> <p>OR – (ang. <i>Odds Ratio</i>) iloraz szans; określa, o ile razy szansa wystąpienia danego zdarzenia w grupie badanej jest większa w porównaniu z szansą wystąpienia tego zdarzenia w grupie kontrolnej</p> <p>OS – (ang. <i>Overall Survival</i>) przeżycie całkowite</p> <p>QALY – (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>) lata życia skorygowane o jakość</p> <p>QMT – (ang. <i>Quantitive Muscle Testing</i>) ilościowy pomiar siły mięśni</p> <p>QoL – (ang. <i>Quality of Life</i>) jakość życia</p> <p>RD – (ang. <i>Risk Difference</i>) różnica ryzyk; określa o ile ryzyko badanego zdarzenia w grupie badanej różni się od ryzyka badanego zdarzenia w grupie kontrolnej</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie</p>
--

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SF-36 – (ang. *Short Form Health Survey*) kwestionariusz oceny jakości życia

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	18
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	20
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	20
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	25
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28
4. Ocena analizy ekonomicznej	33
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	33
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	33
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	38
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	39
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	39
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	40
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	42
5. Ocena analizy wpływu na budżet	43
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	45

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	45
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	46
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	46
8. Ocena zapisów programu lekowego (pkt. 4 w Kryteriach wyłączenia).....	49
9. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
10. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	52
10.1. Rekomendacje kliniczne	52
10.2. Rekomendacje refundacyjne	52
10.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	53
11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	54
12. Opinie ekspertów.....	55
13. Kluczowe informacje i wnioski	59
14. Źródła.....	63
15. Załączniki	64

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 30.10.2012; MZ-PLA-460-12499-454/LP/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Myozyme 50 mg

Wnioskowane wskazanie: Późna postać choroby Pompego

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione
-

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

████████████████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD, Holandia

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Genzyme Europe B.V.,
Gooimeer 10,
NL-1411 DD Naarden, Holandia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Brak

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 30.10.2012 r., znak MZ-PLA-460-12499-454/LP/12, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu Myozyme 50 mg (alglukozydaza alfa), op. 1 fiołka w opakowaniu tekturowym, EAN 5909990623853 w ramach programu lekowego „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”.

W zleceniu poproszono o poddanie szczególnej analizie wprowadzenia zapisu w „Kryteriach wyłączenia pkt. 4: zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

1. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. Wersja 1.0. ██████████. Warszawa, 6 lipiec 2012 r.
2. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA KLINICZNA. Wersja 1.0. ██████████. Warszawa, 6 lipiec 2012 r..
3. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA EKONOMICZNA. Wersja 1.0. ██████████. Warszawa, 6 lipiec 2012 r.
4. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. Wersja 1.0. ██████████. Warszawa, 6 lipiec 2012 r.
5. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. Wersja 1.0. ██████████. Warszawa, 6 lipca 2012 r.
6. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA RACJONALIZACYJNA. Wersja 1.0. ██████████. Warszawa, 6 lipca 2012.

Dwie ostatnie pozycje na liście (nr 5 i 6) są identyczne z pozycją nr 4. Zostały one przesłane do MZ uzupełnieniem z dnia 25.07.2012 r.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 04.12.2012 r., znak AOTM-OT-4351-26(14)/GN/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 11.12.2012 znak: MZ-PLA-460-12499-490-/LP/12 Ministerstwo Zdrowia zmieniło treść zapisu programu lekowego w kryteriach wyłączenia z „zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora” na: „zaawansowane stadium późnej postaci (late-onset) choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora.”

Pismem z dnia 28.12.2012 r., znak MZ-PLR-460-14713-10/MS/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało wymagane uzupełnienia w następujących analizach HTA:

- MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. Wersja 1.0. [REDAKTOWANE]. Warszawa, 6 lipiec 2012 r.
- MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA KLINICZNA. Wersja 1.0. [REDAKTOWANE]. Warszawa, 14 grudnia 2012 r.
- MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA EKONOMICZNA. Wersja 1.0. [REDAKTOWANE]. Warszawa, 20 grudnia 2012 r.
- MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. Wersja 1.0. [REDAKTOWANE]. Warszawa, 20 grudnia 2012 r.
- MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA RACJONALIZACYJNA. Wersja 1.0. [REDAKTOWANE]. Warszawa, 21 grudnia 2012 r.

Pomimo złożenia uzupełnień, przedłożone analizy HTA w dalszym ciągu nie spełniają następujących wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu:

- przegląd, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie spełnia zgodności kryterium, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) – w przeglądzie systematycznym poszukuje się chorych z „późną postacią choroby Pompego” – natomiast nie wszyscy chorzy z późną postacią będą zakwalifikowani do programu;
- analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (...) (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) – w szczególności w związku nieodnalezieniem opublikowanych analiz, należy rozszerzyć populację w której dokonuje się wyszukiwania;
- analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia) – w szczególności: uwzględniono arbitralne zakresy zmienności $\pm 10\%$;
- analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia) – w szczególności nie uwzględniono kryteriów wyłączenia z programu lekowego jak np. „zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora”;
- analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) – przedstawiono jedynie wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Myozyme, nie zaś wydatki całkowite;
- analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia) – zmiana urzędowych cen zbytu oraz sposobu odpłatności nie powoduje zmiany oszacowań.

Szczegółowe odniesienie się podmiotu odpowiedzialnego do niespełniania wymagań minimalnych znajduje się w piśmie MZ-PLR-460-14713-10/MS/12.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Nr i data	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 39/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie choroby Pompego” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje za zasadne zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia, polegające na zmianie niektórych warunków realizacji świadczenia „Leczenie choroby Pompego” w zakresie programu zdrowotnego, gdyż w jego ocenie istotnie poprawiają one dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>
Nr i data	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zmiany zaproponowane w pismach MZ z dnia 3 listopada 2009</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i zostały w większości pozytywnie zaopiniowane. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.</p>
Uchwała RK nr 21/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych αglukozydazy alfa w niemowlęcej postaci choroby Pompego (do 1 roku życia) z potwierdzoną kardiomiopatią pod warunkiem wdrożenia programu terapeutycznego i prowadzenia rejestru pacjentów. RK nie rekomenduje finansowania αglukozydazy alfa w innych postaciach choroby Pompego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań klinicznych o niskiej wiarygodności wskazują, iż prawdopodobne jest, że αglukozydaza alfa może wyraźnie zwiększać przeżywalność pacjentów z niemowlęcą postacią choroby Pompego w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, która nie otrzymywała leku. Wczesne wdrożenie leczenia αglukozydazą alfa daje szansę na zahamowanie lub spowolnienie postępu choroby i zachowanie względnej sprawności fizycznej. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnym zaślepieniem pacjentów z innymi postaciami choroby Pompego wykazano niewielką skuteczność kliniczną αglukozydazy alfa. Mierne wyniki kliniczne w zestawieniu z bardzo wysokim kosztem Myozyme® uprawniają do bardzo wysokiego kosztu uzyskania efektu zdrowotnego, zdecydowanie poza akceptowalnym progiem rekomendowanym przez WHO.</p>
Rekomendacja RK z listopada 2007 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leczenia choroby Pompego przy pomocy αglukozydazy alfa (Myozyme) z ograniczeniem wyłącznie do noworozpoznanej i niemowlęcej postaci choroby Pompego oraz pod warunkiem opracowania programu leczenia, prowadzenia rejestru leczonych pacjentów. Rada Konsultacyjna uznaje za konieczne poddanie niniejszej rekomendacji weryfikacji po upływie 2 lat od daty jej wydania w oparciu o nowe, spodziewane próby kliniczne oraz krajowy rejestr, z możliwością cofnięcia rekomendacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane pochodzące z istniejących niekontrolowanych badań klinicznych wskazują, iż prawdopodobne jest, że lek może wyraźnie zwiększać przeżywalność pacjentów z niemowlęcą postacią choroby w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, która nie otrzymywała leku. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów potwierdzających skuteczność stosowania αglukozydazy alfa u pacjentów z późną postacią choroby. Pacjenci powinni być leczeni w ramach programu terapeutycznego ze ściśle określonymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Jednym z istotnych jest krótki czas od rozpoznania choroby (postać nowo-rozpoznana), gdyż istniejące dane sugerują, że u pacjentów chorujących przez dłuższy czas, zmiany chorobowe są już nieodwracalne i działanie leku nie przyniesie wymiernych efektów. Istniejące badania sugerują, iż pacjenci, u których niezwłocznie po rozpoznaniu wdrożono leczenie αglukozydazą alfa mają szansę na zahamowanie lub spowolnienie postępu choroby i zachowanie względnej sprawności fizycznej. Przypuszczenia te wymagają jednak potwierdzenia.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu późnej postaci choroby Pompego **nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne.**

2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny został opracowany na podstawie publikacji Ziółkowska-Graca 2008 i Kapica-Topczewska 2008 z wyłączeniem podrozdziału Diagnostyka (opracowanie na podstawie rekomendacji AANEM 2009) oraz oszacowań populacji w Polsce (opracowanie na podstawie opinii – ██████████).

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: E-74.0 Choroba spichrzeniowa glikogenu

Choroba Pompego (glikogenoza II; GSD II) należy do chorób spichrzeniowych glikogenu. Jest to rzadkie zaburzenie genetyczne, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Objawia się niedoborem lizosomalnej kwaśnej α -1,4-glikozydazy (kwaśnej maltazy) — enzymu, który jest odpowiedzialny za degradację glikogenu w wodniczках lizosomalnych komórek. Efektem jest zaburzenie spichrzenia glikogenu w organizmie, szczególnie w komórkach wątroby, mięśniach szkieletowych, sercu, komórkach glejowych, jądrach pnia mózgu i rogach przednich rdzenia kręgowego.

Epidemiologia

Choroba ta występuje bardzo rzadko. Nie wiadomo dokładnie, ile osób na nią cierpi. W przybliżeniu występuje raz na 40 000 urodzeń. Dotyka ona mniej niż 200 000 osób w Stanach Zjednoczonych i nie więcej niż 5 000–10 000 w Europie. Chociaż chorują na nią ludzie wszystkich ras, to jednak częściej występuje u Afroamerykanów (1/14 000 urodzeń) niż u osób rasy białej (1/60 000 dorosłych i 1/100 000 dzieci).

Wg ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich w Polsce co roku pojawiają się 2-3 nowe przypadki późnej postaci choroby Pompego, natomiast liczba pacjentów wynosi obecnie ok. 24-26 osób.

Klasyfikacja i obraz kliniczny

Ze względu na różny wiek wystąpienia pierwszych objawów wyróżnia się dwie postaci choroby – o wczesnym początku (klasyczna, niemowlęca) oraz o późnym początku (nieklasyczna).

Postać wczesna choroby Pompego charakteryzuje się gromadzeniem dużych ilości glikogenu w sercu, wątrobie i mięśniach szkieletowych, co prowadzi do rozwoju gwałtownie postępującej kardiomiopatii, hepatomegalii, uogólnionego osłabienia mięśni i hipotonii. Rozwój ruchowy jest często całkowicie zahamowany, a jeżeli zostały osiągnięte umiejętności ruchowe przewidziane dla wieku, to dochodzi do ich stopniowej regresji. Zgon następuje zwykle przed ukończeniem 1. roku życia (średnio 6.-8. mies. życia) z powodu niewydolności serca i układu oddechowego.

Choroba Pompego o późnym początku charakteryzuje się występowaniem objawów po ukończeniu 1. roku życia (w okresie dzieciństwa, młodości lub nawet w wieku dojrzałym) i postępuje znacznie wolniej niż postać wczesna. U chorych z tą postacią choroby stwierdza się zwykle szczątkową aktywność alfa-glikozydazy, która zapobiega rozwojowi kardiomiopatii. U pacjentów z późną postacią choroby Pompego występuje postępująca miopatia, głównie w zakresie mięśni proksymalnych obręczy barkowej i miednicy. Zajęcie mięśni oddechowych prowadzi do duszności, bezdechu i ostatecznie konieczne staje się wspomaganie oddechu. Nierzadko towarzyszą temu: nadmierna senność w ciągu dnia, poranne bóle głowy oraz częste zakażenia dolnych dróg oddechowych. Zaniki mięśni przykręgosłupowych mogą prowadzić do skoliozy, odstawania łopatek i bólów pleców w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. Przebieg choroby różni się znacznie i jest niemożliwy do przewidzenia u poszczególnych chorych. U niektórych pacjentów następuje szybkie pogorszenie czynności mięśni szkieletowych i oddechowych prowadzące do utraty możliwości chodzenia i niewydolności oddechowej, podczas gdy u innych choroba postępuje wolniej. Do zgonu dochodzi zazwyczaj z powodu niewydolności oddechowej.

Diagnostyka

Podstawą do rozpoczęcia procesu diagnostycznego u dorosłych jest zespół objawów: osłabienie obręczowo-kończynowe (zwłaszcza w okolicy miednicy), osłabienie mięśni przykręgosłupowych, odstawanie łopatki, problemy z oddychaniem w pozycji leżącej.

Celem potwierdzenia choroby Pompego wykonuje się badanie stężenia kwaśnej alfa-glukozydazy we krwi lub biopsję mięśnia. Jeśli wstępna diagnoza postawiona została na podstawie biopsji mięśnia, konieczna jest dodatkowa ocena stężenia kwaśnej alfa-glukozydazy w mięśniu lub we krwi.

Stwierdzenie obniżonego stężenia kwaśnej alfa-glukozydazy zarówno w przypadku pierwotnej oceny na podstawie wyniku z krwi, jak również biopsji mięśnia wymaga potwierdzenia wyniku na podstawie ponownej oceny aktywności kwaśnej alfa-glukozydazy w limfocytach, fibroblastach lub mięśniu (jeśli jest to możliwe) i/lub badania molekularnego (sekwencjonowanie genu kodującego GAA).

Leczenie i cele leczenia

Obecnie największe znaczenie ma enzymatyczna terapia zastępcza. Lecznicze działanie tego związku opiera się na założeniu, że enzym po podaniu dożylnym zostaje przechwycony przez komórki mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego za pomocą mechanizmu receptorowego sprzężonego z receptorem mannozo-6-fosforanowym. W ten sposób ma dochodzić do zwiększenia stężenia enzymu wewnątrz komórek.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, opakowanie, kod EAN	Myozyme 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 50 mg, EAN 5909990623853
Substancja czynna	alglukozydaza alfa
Droga podania	infuzja dożylna
Mechanizm działania	U osób z chorobą Pompego występuje niedobór enzymu zwanego alfa-glukozydazą. Enzym ten ułatwia kontrolę ilości glikogenu (jednego z węglowodanów) w organizmie. Glikogen jest źródłem energii, jednak u pacjentów z chorobą Pompego występuje w nadmiernej ilości. Lek Myozyme jest sztucznie otrzymany enzymem zwanym alglukozydazą alfa, który umożliwia uzupełnienie niedoboru naturalnego enzymu u pacjentów z chorobą Pompego.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	29 marca 2006
Wnioskowane wskazanie	Późna postać choroby Pompego
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka alglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka jest podawana raz na dwa tygodnie.
Wszystkie zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej (ang. Enzyme Replacement Therapy – ERT) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy). Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku. U pacjentów z późną postacią choroby Pompego dane dotyczące skuteczności są ograniczone.
Przeciwwskazania	Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą po ponownej nieudanej próbie podania produktu.
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	■■■■■
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	brak informacji (obecna grupa: 1052.0, Alglucosidase alfa)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■■■

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE CHOROBY POMPEGO (ICD-10 E 74.0)
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wydłużenie czasu przeżycia chorych; 2. Zahamowanie postępu choroby; 3. Poprawa stanu klinicznego; 4. Poprawa funkcji mięśnia sercowego; 5. Ograniczenie ilości i ciężkości powikłań choroby; 6. Poprawa funkcji motorycznych oraz siły mięśni szkieletowych.
Kryteria włączenia do programu	Wczesna postać (typ niemowlęcy) oraz późna postać (late-onset) choroby Pompego, zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, w uzasadnionych przypadkach potwierdzona badaniem molekularnym.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 3) znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo leczenia, szczególnie w zakresie funkcji motorycznych i funkcji układu oddechowego; 4) zaawansowane stadium późnej postaci (late-onset) choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora.
Dawkowanie i sposób podawania	Dawka preparatu alglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała, podawana raz na dwa tygodnie, w postaci infuzji. Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie wlewu z szybkością 1 mg/kg m.c./h i stopniowe zwiększanie szybkości podawania leku o 2 mg/kg m.c./h, co 30 minut, do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg m.c./h, jeśli nie wystąpią niepożądane reakcje związane z infuzją. Podawanie leku powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu choroby Pompego lub dziedzicznych zaburzeń metabolizmu. Z uwagi na możliwość występowania objawów niepożądanych, z wstrząsem włącznie, lek należy podawać przy bezpośrednim dostępie do leków, sprzętu i aparatury ratującej życie.
Monitorowanie leczenia	<p>2.1 Raz na 180 dni (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Pompego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie CK-MB; 3) stężenie fosfatasy alkalicznej; 4) ocena równowagi kwasowo-zasadowej; 5) układ krzepnięcia; 6) proteinogram; 7) stężenie cholesterolu i frakcji LDL-cholesterolu; 8) konsultacja pulmonologiczna; 9) badanie spirometryczne; 10) pomiary antropometryczne;

	<ul style="list-style-type: none"> 11) ciśnienie tętnicze krwi; 12) EKG; 13) USG układu sercowo-naczyniowego; 14) USG jamy brzusznej; 15) test 3/6 minutowego marszu; 16) RTG klatki piersiowej; 17) badanie audiometryczne; 18) konsultacja neurologiczna; 19) konsultacja kardiologiczna; 20) konsultacja laryngologiczna; 21) ocena siły mięśniowej za pomocą dynamometru; 22) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel. <p>2.2 Co 365 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) ocena miana przeciwciał przeciwko αglukozydazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym); 2) badanie okulistyczne; 3) konsultacja psychologiczna; 4) w uzasadnionych przypadkach RTG kręgosłupa; 5) konsultacja ortopedyczna. 6) próby wątrobowe: AIAT, AspAT, stężenie bilirubiny.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu późnej postaci choroby Pompego nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu późna postać choroby Pompego

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
AANEM 2012 USA <u>Źródła finansowania:</u> Niektórzy z autorów rekomendacji zgłosili konflikt interesów	Leczenie późnej postaci choroby Pompego	Konsensus ekspertów klinicznych wydany na podstawie przeglądu literatury i własnych stanowisk	Enzymatyczną terapię zastępczą można rozpocząć w przypadku wystąpienia objawów późnej postaci choroby Pompego, osłabienia mięśni proksymalnych, redukcji pojemności życiowej płuc, wystąpienia problemów w wykonywaniu czynności codziennych (niezależnie od stosowania wentylacji nieinwazyjnej). Wśród pacjentów z ciężkimi objawami choroby, poruszających się na wózku inwalidzkim i używającymi inwazyjnej wentylacji, ERT należy podawać przez rok, a następnie ocenić skuteczność terapii. Kontynuację terapii można prowadzić u chorych ze stabilizacją lub poprawą objawów choroby oraz u pacjentów wymagających inwazyjnej wentylacji (po ocenie zespołu multidyscyplinarnego). Źródło: rek_klin_AANEM_2012
Barba-Romero 2012 Hiszpania <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme	Leczenie późnej postaci choroby Pompego	Konsensus ekspertów klinicznych na podstawie przeglądu medycznych baz danych	Mając na uwadze, że choroba Pompego jest chorobą rzadką uznano, że istnieją wystarczające dowody świadczące o skuteczności terapii w poprawie stabilizacji funkcji motorycznych i oddechowych. Terapie ERT należy rozpocząć tak szybko jak wystąpią objawy choroby Pompego. Przerwanie terapii należy zastosować w przypadku ciężkich, niekontrolowanych działań niepożądanych, ograniczających przewidywaną długość życia pacjenta. Źródło: rek_klin_Barba-Romero_2012
Deegan 2010 Anglia <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Leczenie późnej postaci choroby Pompego	Opinia ekspertów na podstawie danych z badań klinicznych	Enzymatyczną terapię zastępczą można zastosować u dzieci i dorosłych pacjentów z potwierdzoną chorobą Pompego, u których występuje osłabienie mięśni i/lub upośledzone funkcjonowanie oddychania prowadzące do obniżonej jakości życia. Do czasu publikacji kolejnych dowodów naukowych terapię ERT można prowadzić u chorych przez okres 1 roku. Źródło: rek_klin_Deegan_2007
ACMG 2006 USA <u>Źródła finansowania:</u> Grant fundacji ACMG oraz Genzyme	Leczenie choroby Pompego	Panel ekspertów: przegląd badań klinicznych oraz doświadczenie klinicystów	W przypadku wystąpienia objawów niedotlenienia, obturacyjnego bezdechu sennego, hipowentylacji zalecane jest podanie tlenu i/lub stosowanie nieinwazyjnej wentylacji. Należy wdrożyć agresywne leczenie wszystkich infekcji płuc. ERT wymieniona jest jedynie jako „terapia przyszłościowa” (ang. emerging therapy) Źródło: rek_klin_ACMG_2006

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu późna postać choroby Pompego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	Nie ma.	Nie znana.	Nie ma.	Alglukozydaza alfa.	Alglukozydaza alfa.
[REDACTED]	-	-	-	-	-
[REDACTED]	Program lekowy (alglukozydaza alfa)	Brak leczenia substytucyjnego.	-	Enzymatyczna terapia zastępcza alglukozydazą alfa.	Enzymatyczna terapia zastępcza alglukozydazą alfa.
[REDACTED]	Preparat Myozyme	„(...) znacznie opóźni wiek, w którym wymagać będą świadczeń społecznych i socjalnych (renty inwalidzkie). Opóźni także konieczność wprowadzenia oddechu kontrolowanego (respirator) i wspomagane u tych chorych”	„(...) pozostali pacjenci są rehabilitowani, celem poprawy sprawności fizycznej”	„poza grupą chorych wprowadzonych do terapii w 2009 roku, u pozostałych chorych z postacią późną choroby Pompe obecnie nie prowadzi się skutecznej terapii tej choroby.”	Enzymatyczna terapia zastępcza preparatem Myozyme

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	Brak

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną alglukozydazy alfa w późnej postaci choroby Pompego

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Tosciano 2012 (przegląd opublikowany po dacie złożenia wniosku)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Genzyme Europe</p>	<p>Cel: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa alglukozydazy alfa u pacjentów z późną chorobą Pompego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Embase i Medline do 9 stycznia 2012 r.</p> <hr/> <p>Kryteria selekcji</p> <p>Populacja: młodzież i dorośli z późną chorobą Pompego, pacjenci ≥ 2 lata</p> <p>Interwencja: alglukozydaza alfa</p> <p>Punkty końcowe: poziom kinazy kreatynowej (CK); funkcje motoryczne (jako 6MWT); status ambulatoryjny; funkcje oddechowe (jako FVC); wspomaganie oddechu; jakość życia (QoL); zdarzenia niepożądane (AEs)</p> <p>Metodyka: próby kliniczne, badania kohortowe, opisy przypadków, badania obserwacyjne, analizy statystyczne (ang. statistical analyses)</p> <p>Inne: język angielski</p>	<p>Włączone badania: Angelini 2009, Angelini 2011, Bembi 2010, de Vries 2011, Furusawa 2012, Hobson-Webb 2011, Korpela 2009, Merk 2009, Orlikowski 2011, Papadimas 2011, Ravaglia 2010a, Ravaglia 2010b, Regnery 2012, Rossi 2007, Strothotte 2010, van Capelle 2008, van Capelle 2010, van der Ploeg 2010, Vielhaber 2011, Winkel 2004, Yang 2011</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Poziom kinazy kreatynowej (CK):</u> Oceniano w 8 badaniach (138 pacjentów). Poziom CK zmalał u 69,6 %, był stabilny u 10,9 %, wzrósł u 19,6 % pacjentów.</p> <p><u>Funkcje motoryczne (jako 6MWT):</u> Oceniano w 7 badaniach (122 pacjentów). U 77,9 % obserwowano poprawę, u 8,2 % stabilizację, a u 13,9 % pogorszenie wyniku. Obserwowana średnia poprawa wynosiła od 10 do 149 metrów. Dane nie wskazują na występowanie jednoznacznej korelacji pomiędzy czasem trwania leczenia a dalszą poprawą wyników. Analiza sugeruje, że dalsze leczenie nie poprawia wyniku u pacjentów u których nastąpiło pogorszenie w początkowym okresie.</p> <p><u>Funkcje oddechowe (jako FVC):</u> Jednostkowe dane były dostępne dla 124 pacjentów (6 badań). U 51,6% obserwowano poprawę, u 13,7 % stabilizację, a u 34,7 % pogorszenie wyników. Nie zaobserwowano jednoznacznej korelacji pomiędzy czasem trwania leczenia a poprawą funkcji oddechowych.</p> <p><u>Wspomaganie oddechu:</u> Dane były dostępne dla 66 pacjentów (7 badań). U 59,1% pacjentów obserwowano poprawę, u 36,4 % stabilizację, a u 4,5 % pogorszenie. Pośród pacjentów stosujących wentylację nieinwazyjną u 64,1% obserwowano poprawę, u 32,1 % stabilizację, a u 3,8 % pogorszenie, natomiast wśród pacjentów stosujących wentylację inwazyjną u 38,5% obserwowano poprawę, u 53,8 % stabilizację, a u 7,7 % pogorszenie.</p> <p><u>Jakość życia:</u> Jakość życia oceniano u 176 leczonych pacjentów (9 badań). 144 (81,8%) miało przed terapią wyniki poniżej norm dla populacji ogólnej. Kwestionariusz SF-36 był użyty do oceny 156 pacjentów. U 13 (8,3%) z nich obserwowano poprawę.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Oceniano w 13 badaniach (303 pacjentów). Pojedyncze zdarzenia były obserwowane u 38 pacjentów, z czego u większości (34 pacjentów) były łagodne lub umiarkowane i uwzględniały reakcje związane z infuzją. Zdarzenia ciężkie lub o ciężkim nasileniu obserwowano u 4 pacjentów – były to: śmiertelny krwotok tchawiczny, rozedma płuc i odma opłucnowa o ciężkim nasileniu, odma opłucnowa prowadząca do tracheostomii, obrzęk języka o ciężkim nasileniu.</p> <p>Dane dot. rozwoju przeciwciał (stężenia immunoglobulin G i E) były dostępne dla 128 pacjentów. Spośród 121 u których wystąpiły niskie stężenia IgG, 3 miało wstrząs anafilaktyczny, a u 2 wytworzyły się przeciwciała IgE.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Leczenie alglukozydazą alfa jest skuteczne i dobrze tolerowane oraz osłabia progresję późnej postaci choroby Pompego u większości pacjentów</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- Cochrane Library (w tym Cochrane CENTRAL).
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register.

Ponadto przy ocenie bezpieczeństwa przeszukano również strony:

- EMA (Europejska Agencja Medyczna),
- FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków),
- WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) w tym The Uppsala Monitoring Centre,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w maju 2012 roku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z późną postacią choroby Pompego	niezgodna z kryteriami włączenia	nie uwzględniono kryteriów wyłączenia z programu (postać zaawansowana choroby)
Interwencja	alglukozydaza alfa (ERT)	niezgodna z kryteriami włączenia	brak
Komparatory	██████████	██████████	brak
Punkty końcowe	wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), • jakość życia chorych (QoL, ang. quality of life), • profil bezpieczeństwa 	nieistotne w analizie, np.: <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka, • farmakodynamika, • itp. 	brak
Typ badań	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	kryterium ██████████ ██████████ nie znajduje racjonalnego uzasadnienia; przyjęcie takiego kryterium dodatkowo spowodowało pominięcie kilku badań co przy ograniczonej ilości danych nie jest właściwym podejściem (patrz również komentarz pod tabelą)

Inne kryteria	publ kacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	niezgodne z kryteriami włączenia	wnioskodawca nie podjął próby dotarcia do danych nieopublikowanych, co w tym przypadku (choroba rzadka, mała ilość dostępnych danych) jest dodatkowym ograniczeniem analizy (patrz również komentarz pod tabelą)
---------------	--	----------------------------------	--

Pomiędzy pierwszą a drugą (uzupełnienia) wersją analiz HTA przedłożonych w AOTM, nastąpiła zmiana kryteriów włączenia i wyłączenia badań z przeglądu. W wersji pierwotnej kryterium włączenia [REDACTED] zostało zmienione w wersji drugiej na [REDACTED], natomiast kryterium wykluczenia [REDACTED] zostało zmienione na [REDACTED]. Taki zapis kryteriów spowodował, iż następujące badania nie zostały włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa:

- Furusawa 2012. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study (N = 5);
- Orlikowski 2011. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease (N = 5);
- Vielhaber 2011. 24-months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy (N = 2);
- van Capelle 2010. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study (N = 5);
- van Capelle 2008. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease (N = 3).

W szczególności badania Furusawa 2012 i Orlikowski 2011 dotyczą pacjentów z zaawansowanym stadium późnej postaci choroby Pompego. Wyniki z powyższych badań były by szczególnie pomocne przy ocenie zasadności kryteriów wyłączenia zapisanych w projekcie programu lekowego.

W ramach zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym badań nieopublikowanych na szczególną uwagę zasługują następujące badania:

- Expanded Access Use of Myozyme (Alglucosidase Alfa) in Patients With Late-Onset Pompe Disease, ID: NCT00074932 (AGLU02603), data zakończenia grudzień 2006, sponsor: Genzyme;
- Study About the Evolution of Severe Late Onset Pompe Disease Patient With Pulmonary Dysfunction and Receiving Myozyme, ID: NCT00731081 (AGLU04107), data zakończenia maj 2009, sponsor: Genzyme;
- A Study of rhGAA in Patients With Late-Onset Pompe Disease, ID: NCT00250939 (AGLU02804), data zakończenia październik 2006; sponsor: Genzyme.

Wszystkie z powyższych badań już się zakończyły. Pierwsze dwa badania obejmują pacjentów z zaawansowanym stopniem późnej postaci choroby Pompego. Wyniki z powyższych badań były by szczególnie pomocne przy ocenie zasadności kryteriów wyłączenia zapisanych w projekcie programu lekowego. Ostatnie badanie obejmuje pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż. Dla tej grupy pacjentów w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy istnieje niewielka liczba dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia alglukozydazą alfa.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe	Punkty końcowe
[REDACTED]				
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]				
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

Wyniki przedstawia Tabela 13. (wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Zmiana (średnia (SD))		Różnica MD (95% CI)

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Czas terapii	Odsetek pacjentów n/N (%)		OR (95% CI)	IS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

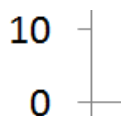
[Redacted text block]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

[Redacted text block]

postacią młodzieńczą (<18 r.ż.) (5 pacjentów, wiek w chwili włączenia do programu śr. 10,8 lat) i typu dorosłych (>18 r.ż.) (8 chorych, wiek śr. 33,4 lat).

U chorych z postacią młodzieńczą obserwowano prawidłowy rozwój, m.in. przyrost masy ciała średnio z 32,1 kg do 47,4 kg. U osób dorosłych masa ciała pozostawała na stabilnym poziomie (śr. 66,1 kg przy rozpoczęciu terapii i 64,4 kg aktualnie). Dane te ilustruje ryc. 1.



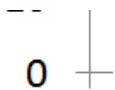
Rycina 1. Masa ciała (kg) pacjentów z postacią późną choroby Pompe

Spośród 8 chorych z typem dorosłych 2 ma zaawansowaną postać choroby, wymaga okresowo oddechu wspomaganego, przede wszystkim w nocy, 1 porusza się na wózku inwalidzkim, a 1 pacjentka po zastosowanym leczeniu zaczęła chodzić samodzielnie po mieszkaniu.

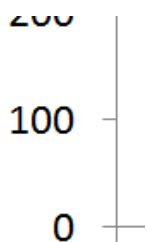
Wydolność układu oddechowego w badaniu spirometrycznym oraz wyniki testu 6 minutowego chodu u 6 osób dorosłych ilustruje ryc. 2 i 3. U pozostałych 2 dorosłych pacjentów ww. parametrów nie można było jednak ocenić.

U 5 spośród 6 dorosłych pacjentów po wprowadzeniu leczenia obserwowano znaczący wzrost należnej objętości życiowej płuc, a u 1 niewielkie zmniejszenie FVC% (ryc. 2). W trakcie leczenia należna objętość oddechowa płuc u osób z typem dorosłych choroby Pompe wzrosła średnio z 74 do 82%.

Parametry sprawności fizycznej — test 6 minutowego chodu (6MWT) u 6 osób z typem dorosłych choroby Pompe po wprowadzeniu leczenia i obecnie nie różnią się istotnie (śr. 538 m vs. 528 m) (ryc. 3).



Rycina 2 Należna objętość oddechowa (FVC%) pacjentów z postacią późną choroby Pompe



Rycina 3. Wyniki testu 6 minutowego chodu (6MWT) pacjentów z postacią późną choroby Pompe

Reasumując, na podstawie dotychczasowych obserwacji członków Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, można przyjąć, iż u zdecydowanej większości osób z późną postacią choroby Pompe leczenie jest skuteczne, ponieważ opóźnia postęp choroby lub zmniejsza jej nasilenie. W grupie osób z typem dorosłych choroby Pompe, leczonych w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, poprawa dotyczyła przede wszystkim wydolności układu oddechowego. Na podstawie powyższych danych trudno jednak precyzować jednoznaczne wnioski odnośnie skuteczności zastosowanego leczenia, gdyż grupa osób z późną postacią choroby Pompe leczonych preparatem myozyme jest stosunkowo nieliczna, a okres obserwacji stosunkowo krótki (od 2009 r.)”

Informacje z FDA (strona internetowa i Charakterystyka Produktu Leczniczego)

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane (>5% w grupie ERT) wg. FDA (źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego)

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane	ERT n=60 N (%)	Brak ERT n=30 N (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	5 (8,3)	0 (0)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niedosłuch	20 (33,3)	7 (23,3)
	Zawroty głowy	4 (6,7)	0 (0)
	Dolegliwości uszne lub ból	7 (11,7)	2 (6,7)
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	3 (5)	0 (0)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	6 (10)	0 (0)
	Niestrawność	5 (8,3)	0 (0)
	Wymioty	13 (21,7)	3 (10)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej	10 (16,7)	2 (6,7)
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	8 (13,3)	0 (0)
	Złe samopoczucie	3 (5)	0 (0)
	Obrzęk obwodowy	10 (16,7)	3 (10)
	Ból	5 (8,3)	1 (3,3)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	4 (6,7)	0 (0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	6 (10)	1 (3,3)
	Zakażenia dróg oddechowych	3 (5)	0 (0)
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	11 (18,3)	3 (10)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból zabiegowy	9 (15)	3 (10)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	3 (5)	0 (0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Drżenie mięśni	5 (8,3)	1 (3,3)
	Ból mięśniowo-szkieletowy	22 (36,7)	9 (30)
	Sztwywność lub napięcie mięśniowo-szkieletowe	9 (15)	2 (6,7)
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	3 (5)	0 (0)
	Drżenie	4 (6,7)	0 (0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kamica nerkowa	3 (5)	0 (0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność wysiłkowa	4 (6,7)	0 (0)
	Krwawienie z nosa	3 (5)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się	5 (8,3)	0 (0)
	Świąd	6 (10)	1 (3,3)

Dodatkowo, na stronie internetowej FDA zamieszczono ostrzeżenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Myozyme, które wskazuje na możliwość wystąpienia zespołu nerczycowego oraz białkomoczu w czasie leczenia tym produktem.

W sekcji „blackbox” podano również następujące informacje:

- u niektórych chorych podczas infuzji leku obserwowano zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne, reakcje alergiczne o ciężkim nasileniu oraz reakcje układu odpornościowego;

- z powodu potencjalnego ryzyka gwałtownej progresji choroby u pacjentów poniżej 8 roku życia alglukozydaza alfa jest dostępna tylko w ramach programu ograniczonej dystrybucji.

Ponadto w sekcji „ostrzeżenia i środki ostrożności” podano następujące informacje:

- u chorych z zagrożonym funkcjonowaniem serca lub układu oddechowego może wystąpić ryzyko ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej (chorzy wymagają dodatkowego monitorowania).

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm314609.htm>

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – pkt. 4.8 Działania niepożądane.

Późna postać choroby Pompego

W badaniu kontrolowanym placebo trwającym 78 tygodni, 90 pacjentów z późną postacią choroby Pompego, będących w wieku od 10 do 70 lat, było leczonych produktem Myozyme lub placebo po randomizacji w stosunku 2:1. W sumie liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane i poważne działania niepożądane, była porównywalna pomiędzy obiema grupami. Najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi były IAR. W grupie stosującej produkt Myozyme liczba pacjentów, u których wystąpiły IAR była nieznacznie większa niż w grupie placebo (28% wobec 23%). Większość z tych reakcji była niegroźna, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała samoistnie. Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów, zostały wymienione w tabeli. Poważne działania niepożądane, które wystąpiły u 4 pacjentów leczonych produktem Myozyme to: obrzęk naczynioruchowy, ból w klatce piersiowej, uczucie zaciskania w gardle, ból w klatce piersiowej inny niż pochodzenia sercowego oraz tachykardia nadkomorowa. Reakcje u 2 z tych pacjentów miały podłoże uczuleniowe z udziałem IgE jako mediatora.

Tabela 17. Działania niepożądane (zgłoszone u przynajmniej 2 pacjentów) oraz działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu leku do obrotu, w trakcie programów rozszerzonego dostępu i niekontrolowanych badań klinicznych, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ze względu na małą liczbę pacjentów działanie niepożądane, które wystąpiło u 2 pacjentów, jest klasyfikowane jako częste. W każdej grupie częstości działania niepożądane są uporządkowane według ciężkości, w kolejności rosnącej

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane (Preferred Term Level)	Dodatkowe działania niepożądane ²
		Późna postać choroby Pompego ¹	Wczesna i późna postać choroby Pompego
Zaburzenia układu immunologicznego	często	Nadwrażliwość	-
Zaburzenia psychiczne	często	-	-
	nieznana	-	Niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	często	Zawroty głowy; Dreptwienia; Ból głowy ³	-
	nieznana	-	Drżenie; Ból głowy
Zaburzenia oka	nieznana	-	Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	bardzo często	-	-
	często	-	-
	nieznana	-	Zatrzymanie akcji serca; Bradykardia; Tachykardia; Sinica
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często	-	-
	często	Uderzenia gorąca	-
	nieznana	-	Nadciśnienie tętnicze; Niedociśnienie tętnicze; Skurcz naczyń; Bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	-	-
	często	Ucisk w gardle	-
	nieznana	-	Zatrzymanie oddechu; Bezdech; Niewydolność oddechowa; Skurcz oskrzeli; Świszczący oddech; Obrzęk gardła; Dusznosc; Przyspieszenie oddechu; Ucisk w gardle; Świst krtaniowy; Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	-	-
	często	Biegunka; Wymioty; Nudności ³	-

	nieznana	-	Ból brzucha; Odbijanie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	-	-
	często	Pokrzywka; Świąd; Wysypka grudkowa; Nadmierna potliwość	-
	nieznana	-	Obrzęk okołoczołowy; Siność siatkowata; Zwiększone ławienie; Wysypka; Rumień; Nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	Skurcze mięśni; Drżenie mięśni; Bóle mięśni	-
	nieznana	-	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nieznana	-	Zespół nerczycowy; Białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	-	-
	często	Gorączka; Dyskomfort w klatce piersiowej; Obrzęk obwodowy; Obrzęk miejscowy; Zmęczenie ³ ; Uczucie gorąca	-
	nieznana	-	Ból w klatce piersiowej; Obrzęk twarzy; Uczucie gorąca; Gorączka; Dreszcze; Dyskomfort w klatce piersiowej; Drażliwość; Uczucie zimna w obwodowych częściach ciała; Ból w miejscu infuzji; Reakcja w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	bardzo często	-	-
	często	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	-
	nieznana	-	Zmniejszenie nasycenia krwi tlenem; Przyspieszenie rytmu serca

1 Działania zgłoszone u 60 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo.

2 Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu leku do obrotu, w trakcie programów rozszerzonego dostępu i niekontrolowanych badań klinicznych.

3 Działania zgłoszone częściej w grupie z placebo niż w grupie z produktem Myozyme u pacjentów z późną postacią choroby Pompego.

U niewielkiego odsetka pacjentów (< 1%) w badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme doszło do wstrząsu anafilaktycznego i (lub) zatrzymania akcji serca, wymagającego resuscytacji. Na ogół reakcje występowały wkrótce po rozpoczęciu infuzji. U pacjentów stwierdzano różnorodne objawy przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza ze strony układu oddechowego, układu krążenia, obrzęki i (lub) objawy skórne.

Informacje z innych badań

W retrospektywnym badaniu 60 pacjentów z późną postacią choroby Pompego leczonych enzymatyczną terapią zastępczą (Patel 2012. The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: A case series and literature review) przedstawiono serię 3 przypadków, u których zaobserwowano wysokie, utrzymujące się miana przeciwciał IgG (HSAT). HSAT były skorelowane z pogorszeniem stanu klinicznego ocenianego na podstawie funkcji oddechowych, motorycznych i jakości życia.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla wnioskowanego wskazania.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności stosowania w Polsce αglukozydazy alfa (Myozyme®) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego w ramach Programu lekowego.

Technika analityczna



Porównywane interwencje

Myozyme vs [REDACTED]

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Horyzont czasowy

[REDACTED]

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

Koszty

[REDACTED]
 [REDACTED]

Model

W analizie wnioskodawcy zastosowano model analityczny wykonany w programie [REDACTED].
 [REDACTED] W modelu tym koszty i efekty zdrowotne naliczane są wszystkim pacjentom w cyklach (tu: dwa tygodnie) do czasu ustalonego zakończenia (tu: mediany przeżycia).

Wyniki modelu przedstawiono w dwóch wariantach: podstawowym i alternatywnym.

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

Ograniczenia według autorów analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja niezgodna z projektem programu lekowego (nie uwzględnia kryteriów wykluczenia z programu)
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/NIE	W związku z dużą zależnością pacjentów w zaawansowanym stanie choroby należało przyjąć perspektywę społeczną (patrz komentarz w Ocena modelu wnioskodawcy)
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	[Redacted text]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono	TAK	brak

przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?		
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/NIE	Pominięto koszty społeczne (patrz komentarz w Ocena modelu wnioskodawcy)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE	[REDAKCE]
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE	[REDAKCE]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	W wielokierunkowej analizie wrażliwości użyto niewłaściwych rozkładów ([REDAKCE]), formuły w modelu były niewłaściwe, użyto nieprecyzyjnego algorytmu liczenia progowych CZN, niewłaściwie naliczono efekty zdrowotne ([REDAKCE])

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

- Wnioskodawca nie przedstawił żadnych dowodów wskazujących na przeprowadzenie walidacji modelu, jak np. raport walidacji. W związku z powyższym należy przedłożony model traktować jako model niezwalidowany.
- W modelu przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta. W związku z dużą zależnością pacjentów w zaawansowanym stanie choroby należało przyjąć w dodatkowym wariantcie perspektywę społeczną. Jednakże jak wykazano w badaniu [REDAKCE]. Nie należy więc oczekiwać, aby zmiana perspektywy zmieniła wnioskowanie z analizy.
- Model przeprowadzono w dwóch wariantach (podstawowy i alternatywny). [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE].
- W modelu w obydwu wariantach szacowano [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
- Dodatkowo sposób liczenia efektów zdrowotnych [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]
 [REDAKCE]

- Nie wskazano dowodów wskazujących na długość utrzymywania się efektu zdrowotnego. [REDACTED].
- Użyteczności w modelu nie zostały właściwie zastosowane. [REDACTED].

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania ERT (Myozyme) z Brakiem ERT w dożywotnim horyzoncie czasowym

Wyniki		Wariant podstawowy (horyzont 27 lat)		Wariant alternatywny (horyzont 42 lata)	
		ERT (Myozyme)	Brak ERT	ERT (Myozyme)	Brak ERT
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty niezdykontowane [mln zł]	NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	NFZ + pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdykontowane [mln zł]	NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	NFZ + pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Niezależnie od perspektywy terapia αglukozydazą alfa w obydwu wariantach [REDACTED].

Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – ERT vs Brak ERT

Parametr	Wariant podstawowy	Wariant alternatywny
Różnica wyników zdrowotnych	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR / ICER	[REDACTED]	[REDACTED]

Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]	██████████	██████████
ICUR / ICER	██████████	██████████

Według modelu wnioskodawcy stosowanie ERT (αglukozydazy alfa) ██████████
 ██████████
 ██████████.

Inkrementalne współczynniki ██████████
 ██████████
 ██████████.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ██████████ oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Myozyme wynosi ██████████

Przy wartości ██████████ oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Myozyme wynosi ██████████

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości (analiza wartości skrajnych)

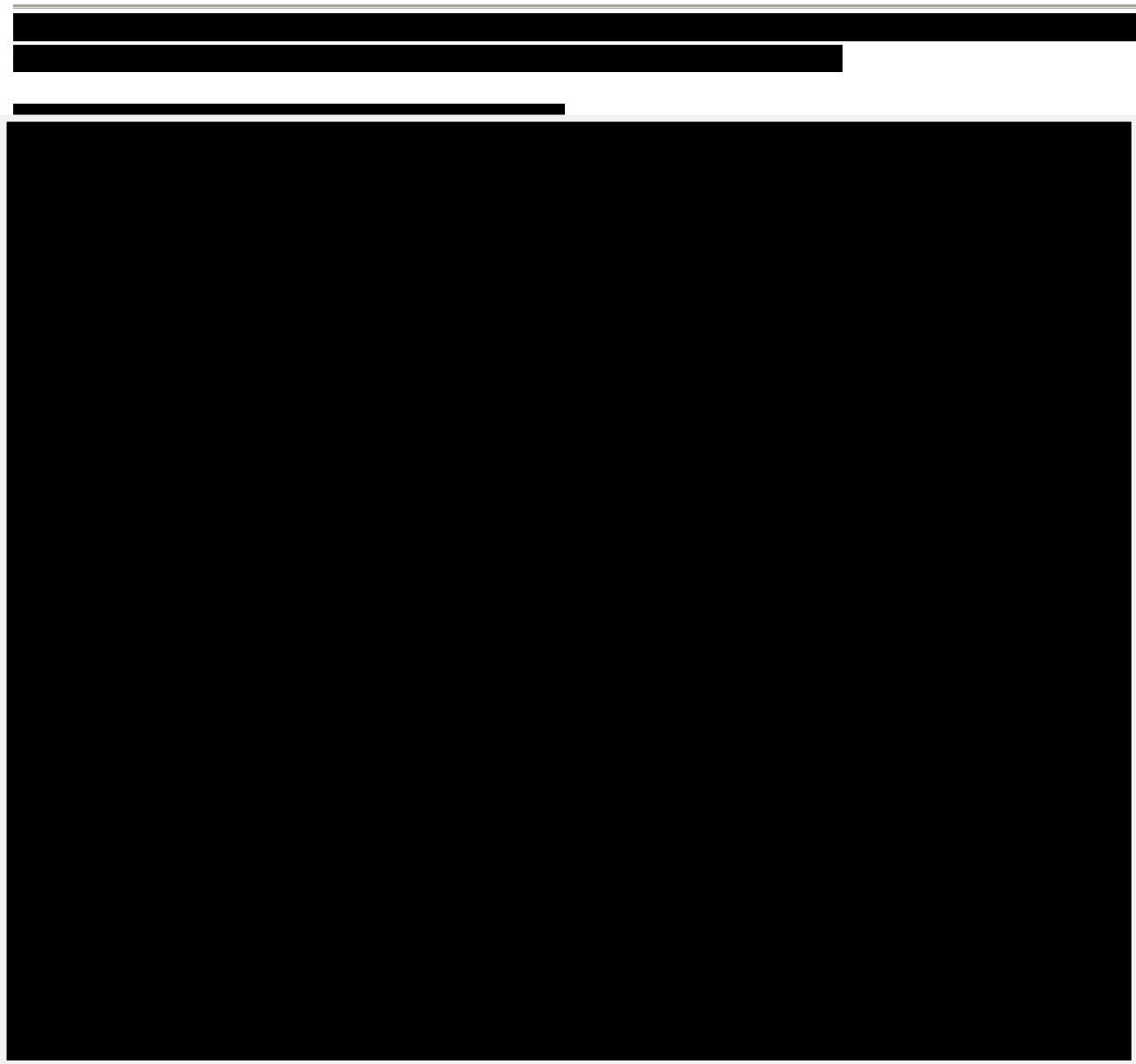
Tabela 22. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (analiza wartości skrajnych)

Zmieniony parametr	Wartość w an. wrażliwości	██████████	prog. CZN [zł/opak.]	Wartość w an. wrażliwości	██████████	prog. CZN [zł/opak.]
Analiza podstawowa	nd	██████████	██████████	nd	██████████	██████████
Stopy dyskontowe	Koszty: 5% Efekty: 5%	██████████	██████████	Koszty: 5% Efekty: 5%	██████████	██████████
	Koszty: 0% Efekty: 0%	██████████	██████████	Koszty: 0% Efekty: 0%	██████████	██████████
	Koszty: 5% Efekty: 0%	██████████	██████████	Koszty: 5% Efekty: 0%	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wielokierunkowa probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z licznymi ograniczeniami w modelu wnioskodawcy przeprowadzono własne obliczenia na podstawie wariantu alternatywnego w modelu wnioskodawcy. Poprawiono niewłaściwie zastosowane formuły oraz nieprecyzyjny algorytm obliczania progowej CZN.

Modelowano efekt zdrowotny pod postacią [redacted], pomijając efekt zdrowotny w postaci [redacted].

W związku z istnieniem słabych dowodów na możliwe wydłużenie przeżycia ([redacted]) modelowano przeżycie pacjentów przyjmujących ERT w całym możliwym zakresie ([redacted]).

Tabela 23. Wyniki obliczeń własnych Agencji na modelu wnioskodawcy (perspektywa wspólna)

OS [lata]	OS ink. [lata]	Koszt ink. [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CZN [zł/opak.]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

W zależności od przyjętego efektu zdrowotnego wartości [redacted] zaś cena progowa [redacted] preparatu Myozyme przy wartości progu opłacalności równej 105 801 zł.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Myozyme® (αglukozydaza alfa) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Późna postać choroby Pompego. W celu oszacowania liczby chorych kwalifikujących się do terapii αglukozydazą alfa posłużono się danymi epidemiologicznymi [redacted].

Perspektywa

[redacted]
[redacted]

Horyzont czasowy

[redacted]

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

„istniejący” – [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- „nowy” - [redacted]

Dla każdego ze scenariuszy [redacted]
[redacted]

Koszty

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	ND	Brak komparatorów
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	ND	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	ND	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	ND	brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	ND	Istnieje już grupa limitowa zawierająca lek - 1052.0, Alglucosidase alfa
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie rozważano kwot zwrotu, mogących wystąpić w przypadku przekroczenia całkowitego budżetu NFZ na refundację zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)			

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet [redacted]

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki (koszty inkrementalne)				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według modelu przedstawionego przez wnioskodawcę w [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – warianty skrajne ([redacted])

[redacted]	Kategoria kosztów	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według modelu przedstawionego przez wnioskodawcę

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

„Uważam, że podpunkt 4 jest nieprecyzyjny zwłaszcza określenie „wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego”, określenie takie może być w przypadku zastosowania takiego kryterium wyłączenia podważane. Należy również dodać, że leczenie oddechem wspomaganym jest leczeniem objawowym, podczas gdy enzymatyczna terapia zastępcza jest leczeniem przyczynowym choroby Pompego. Istnieją dane literaturowe świadczące o skuteczności terapii ERT również w przypadkach zaawansowanej postaci choroby Pompego u pacjentów leczonych oddechem zastępczym (pkt 1 opracowania, Angelini 2011, Orlikowski 2011). W przypadku nieskuteczności leczenia enzymatycznego punkt 3 jest wystarczającym kryterium do wyłączenia z programu.”

„Wobec wykazania poprawy przy stosowaniu alglukozydazy alfa w zakresie obwodowych grup mięśniowych poprawiających poruszanie się pacjentów nie ma uzasadnienia na wyłączenie pacjentów na oddechu wspomaganym z leczenia tym preparatem.”

„(...) przedłożony Program Lekowy: „Leczenie choroby Pompego”, jest przygotowany merytorycznie a zaproponowane zmiany są uzasadnione”.

„zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego, przy użyciu respiratora” świadczy o braku skuteczności lub bardzo małej skuteczności zastosowanego leczenia i dalsze stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej, z użyciem preparatu Myozyme, wydaje się niecelowe. Tym bardziej, iż lek ten jest bardzo drogi, a jego stosowanie u pacjentów niewydolnych oddechowo, pomimo stosowanej terapii może być uznane za uporczywą terapię. W związku z powyższym stanowić powinno kryterium wyłączenia z dalszej terapii tym lekiem”

„W znanych mi przypadkach gdzie zastosowano leczenie u pacjentów w „zaawansowanym stadium choroby, wymagający częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora”. Pacjenci czują się o wiele lepiej a stosowana terapia znacznie im pomogła stali się:

- samodzielni,
- nocne spadki natlenienia krwi już im się nie zdarzają a respirator używany jest raczej
- sporadyczne w celach terapeutycznych oraz zapobiegawczo,

- praca zawodowa nie przerasta ich możliwości,
- wyniki wydolności oddechowej w próbach marszu osiągają coraz lepsze,
- nie mają problemu z chodzeniem po schodach (z obciążeniem np zakupy) nawet na drugie piętro,
- mogą chodzić na długie spacery i nie czują ogromnego zmęczenia,
- ustąpiły zupełnie problemy z przelykaniem.

□ Leczenie spowodowało, że znowu mogą żyć normalnie, czuć się potrzebnymi i pożytecznymi. Nie obawiają się, że objawy choroby będą postępować i mogą z optymizmem patrzeć w przyszłość. W przypadkach gdzie doszło do przerwania leczenia na moich oczach pacjenci płakali i skarżyli się, że znacząco stan ich zdrowia uległ pogorszeniu, powróciło osłabienia mięśni, niewydolności oddechowej.

Rozpoczęcie leczenia i nagłe jego po roku lub dwóch przerwanie jest marnotrawieniem pieniędzy oraz działaniem na nie korzyść tak bardzo pokrzywdzonych przez los ciężko chorych ludzi.”

„Poza istotną, oczekiwaną od dawna, korzystną zmianą, sankcjonującą refundację dorosłej postaci choroby Pompego, oceniany projekt opisu programu zawiera dwie istotne wady w kryteriach wyłączenia.

Pierwsza wada dotyczy ppkt. 3) „znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo leczenia, szczególnie w zakresie funkcji motorycznych i funkcji układu oddechowego”. Progresja tej choroby dotyczy tylko funkcji motorycznych i funkcji układu oddechowego. Pozostałe mogące wystąpić powikłania są ich następstwem. Z punktu widzenia medycznego i logicznego, zapis ten jest „masłem maślanym”. Najlepszym rozwiązaniem byłby powrót do obecnie obowiązującego zapisu tj.: znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo leczenia. Jest jasnym, że jeżeli nastąpi znacząca progresja to znaczy, że lek na danego Pacjenta nie działa. Jeżeli jednak z niejasnych dla mnie powodów uwypukla się te dwa istotne dla zdrowia i życia aspekty zdrowotne to należałoby wpisać łącznik obu elementów progresji choroby i podkreślić ciągłość procesu progresji tak, aby nie wyłączać z programu Pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z elementów progresji i tylko czasowo. Zatem zapis, o ile nie w najlepszej, sugerowanej na wstępie obowiązującej obecnie formie, mógłby brzmieć: „znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo leczenia, szczególnie w zakresie znaczącego trwałego i równoczesnego pogorszenia obu funkcji motorycznych i układu oddechowego”.

Druga wada dotyczy ppkt. 4) „zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora”.

Proponowany zapis stanowi bardzo poważną wadę w zakresie warunków wykluczenia z programu. Zakłada on aby jednym z warunków wyłączenia była częsta lub długoterminowa potrzeba wspomaganie oddechem wentylowanym w przypadku Pacjentów wymagających wentylacji inwazyjnej przy użyciu respiratora. Tak poważne, nieuzasadnione z medycznego i moralnego punktu widzenia ograniczenie skutkować będzie pozbawieniem dostępu do leku kilkorga Pacjentów, zabierając Pacjentom wysokie prawdopodobieństwo poprawy funkcji oddechowych i skazując ich tym samym na powolną śmierć. Pragnę stanowczo podkreślić, że wentylacja (inwazyjna i nieinwazyjna) jest leczeniem wspomagającym enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ) lekiem Myozyme. Wykluczanie Pacjentów z powodu stosowania wspomaganie oddechu doprowadzić może do absurdu, że będą oni unikali terapii wspomagającej oddech w obawie o wyłączenie z programu lub będą zatajać fakt zapotrzebowania wsparcia oddechu przed lekarzem prowadzącym. Dostępna literatura medyczna wielokrotnie podkreśla właśnie wspomagającą rolę oddechu kontrolowanego dla stosowanej ETZ. W załączonym do niniejszej ekspertyzy podsumowaniu dotychczasowych badań (sierpień 2012), w zaznaczonych istotnych w sprawie fragmentach, w zakresie pozytywnego wpływu terapii lekiem Myozyme na układ oddechowy i na zakres wspomaganie oddychania badania wskazują następujące wyniki:

- u Pacjentów z późną postacią choroby Pompego zaburzenia oddychania następuje u powyżej 70% Pacjentów wpływając średnio na zmniejszenie pojemności życiowej o około 1,5% rocznie od rozpoznania choroby. Z danych dostępnych dla próby 124 leczonych Pacjentów wskaźnik natężonej pojemności życiowej (forced vital capacity –FVC) poprawił się w 51,6%, ustabilizował się w 13,7% i

zmniejszył się w 34,7% przypadków. Nie było wyraźnego związku między długością leczenia a poprawą czynności oddechowych.

- wśród tych 124 Pacjentów dla których dostępne są dane dotyczące FVC 66 Pacjentów zaczynało leczenie korzystając z różnych form wspomaganie oddechu. Wśród tych Pacjentów, zastosowanie leczenia ETZ skutkowało poprawą (redukcja wspomaganie oddechem) u 59,1% Pacjentów. U 36,4% Pacjentów leczenie Myozyme skutkowało osiągnięciem stabilizacji funkcji oddechowych, a tylko w przypadku 4,5% zaobserwowano pogorszenie. Jeśli zaś przyjrzymy się poszczególnym grupom to:
 - wśród Pacjentów otrzymujących nieinwazyjną wentylację u 64,1% odnotowano poprawę, u 32,1% stabilizację a u 3,8% pogorszenie funkcji oddechowych, natomiast;
 - wśród Pacjentów otrzymujących inwazyjne wspomaganie oddychania poprawę odnotowano u 38,5% Pacjentów, w 53,8% przypadków doszło do ustabilizowania, a u 7,7% do pogorszenia funkcji oddechowych.
- najbardziej spektakularne przypadki poprawy funkcji oddechowych dotyczą trojga z badanej grupy Pacjentów, którzy w wyniku podjęcia leczenia lekiem Myozyme nie wymagali dalej stosowania tracheotomii oraz ośmiorga Pacjentów, którzy byli w stanie całkowicie powstrzymać się od wspierania oddechu wentylacją nieinwazyjną. Ponadto, w badanej grupie u 21 Pacjentów stwierdzono znaczące zmniejszenie o 3,5 h/dzień zapotrzebowania na wspomaganie oddechu.

Kwestionowane w niniejszej ekspertyzie ograniczenie refundacji dorosłej i niemowlęcej postaci choroby Pompego ze względu na potrzebę stosowania wspomaganie oddechem inwazyjnym nie uwzględnia:

- od dawna znanych resortowi zdrowia i pozostałym uczestnikom realizującym dotychczasowy program terapeutyczny, badań potwierdzających skuteczność terapii obu postaci choroby, które są stale poszerzane i uaktualniane;
- dotychczasowych wystąpień Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich kierowanych do resortu zdrowia do NFZ;
- faktu, że w całej EU, poza Polską, gdzie pomimo wysokich kosztów terapii, leczenie obu postaci choroby Pompego jest refundowane. Wszędzie w EU brane były pod uwagę konsekwencje medyczne, etyczne i społeczne ewentualnego pozostawienia Pacjentów bez terapii.

Obecnie powszechnie dostępne wyniki dostępnych badań klinicznych dotyczą największej jak dotychczas kohorty Pacjentów z późną postacią choroby leczonych w ramach enzymatycznej terapii zastępczej preparatem Myozyme i potwierdzają pozytywny wpływ leczenia. Wyniki uzyskane w dużej serii przypadków, wskazują na korzystny wpływ terapii, nawet w bardziej zaawansowanym stadium choroby, tj. wśród Pacjentów, którzy mają poważne objawy i którzy korzystają z wózka inwalidzkiego i wymagają inwazyjnej wentylacji w ciągu dnia i w nocy. Badania pokazują, że nieleczenie dorosłych z chorobą Pompego skutkuje wyższą śmiertelnością niż w populacji ogólnej, a ich poziom niepełnosprawności i upośledzenia stanowi najważniejszy czynnik związany ze śmiertelnością. Zastosowanie terapii stabilizuje parametry oddechowe i pozwala na zredukowanie wentylacji mechanicznej. Terapia powinna być inicjowana jak najwcześniej po rozpoznaniu, aby uniknąć lub ograniczyć uszkodzenia mięśni, gdyż lek stabilizuje, a nawet nieznacznie zwiększa siłę mięśni i wydolność oddechową nawet u chorych z ciężką postacią choroby Pompego, mimo zaawansowanego uszkodzenia mięśni oddechowych. Zahamowanie patologicznych zmian w organizmie dorosłego Pacjenta z chorobą Pompego ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu:

- powikłań wtórnych choroby takich jak ograniczenie ruchomości i korzystanie z wózka inwalidzkiego i pomocy osób trzecich;
- niewydolności oddechowej wymagającej leczenia respiratorem powikłań krążeniowo-oddechowych oraz śmierci.

Ponadto należy pamiętać o efektywnym wykorzystaniu środków publicznych przeznaczonych na finansowanie terapii obu postaci choroby Pompego. Skoro jasnym jest, że zarówno wentylacja inwazyjna jak i nieinwazyjna jest leczeniem wspomagającym enzymatyczną terapię zastępczą lekiem Myozyme to

ograniczenie możliwości stosowania wsparcia wentylacyjnego w przypadku finansowania ETZ będzie marnotrawieniem środków publicznych gdyż byłyby one skuteczniej wydawane, jeżeli ETZ byłaby „wspierana wentylacyjnie” w przypadkach wskazanych przez lekarza prowadzącego Pacjenta.

Mając powyższe na uwadze:

Wnoszę do Członków Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM oceniających przedmiotowy projekt opisu programu lekowego o zgłoszenie potrzeby wykreślenia z kryteriów wyłączenia pkt. 4 w całości jako nie uzasadnionego medycznie, etycznie i ekonomicznie.”

Uwagi analityka

- Zapisy pkt 2.2.1 dotyczącego monitorowania przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa w uzgodnionej treści programu „nie jest badaniem obligatoryjnym”, jak i we wcześniejszej „badanie obligatoryjne w przypadku decyzji o zwiększeniu dawki leku lub braku efektywności dotychczasowej terapii” może spowodować nieefektywne wykorzystywanie środków publicznych. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu Patel 2012 regularne monitorowanie przeciwciał może pozwolić wykryć wysokie, utrzymujące się miana przeciwciał IgG (HSAT), co pozwoliłoby na odpowiednio wczesne wprowadzenie leczenia immunomodulującego, potencjalnie zapobiegając wystąpieniu HSAT i obniżonej odpowiedzi klinicznej. FDA rekomenduje badanie przeciwciał IgG co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata oraz w przypadku występowania reakcji alergicznych i o podłożu immunologicznym (testy są wykonywane przez Genzyme).
- Kryteria włączenia pacjentów do programu (pkt 1. „późna postać choroby Pompego”) obejmują populację dla której w przedłożonych analizach wnioskodawca nie przedstawił dowodów na skuteczność leczenia (pacjenci poniżej 18 r.ż.). Dodatkowo przedstawione dane o bezpieczeństwie stosowania alglukozydazy alfa w tej grupie pacjentów są również ograniczone. Należy zauważyć, iż są to pacjenci z postacią młodzieńczą choroby Pompego, która charakteryzuje się ostrzejszym przebiegiem niż postać dorosła choroby. Jednocześnie ze względu na niższy wiek istnieje możliwość, iż ta grupa pacjentów może stosować alglukozydazę alfa znacznie dłużej niż pacjenci z postacią dorosłą, co ma szczególne znaczenie ze względu na immunogenność preparatu oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania alglukozydazy alfa w dłuższym okresie czasu.
- Kryteria wyłączenia z programu są opisane w sposób niejednoznaczny. Punkt 3.3 „znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo leczenia” nie precyzuje czym jest znaczna progresja choroby. Również pkt 3.4 „zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora” nie precyzuje co oznacza „częste lub długotrwałe stosowanie”.

8. Ocena zapisów programu lekowego (pkt. 4 w Kryteriach wyłączenia)

Zgodnie z pismem Pana Igora Radziejewicza-Winnickiego Podsekretarza Stanu MZ z dnia 30.10.2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-454/LP/12 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Agencji z prośbą o poddanie szczególnej analizie „zasadność wprowadzenia zapisu w Kryteriach wyłączenia pkt. 4: zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora.” Zapis taki został wprowadzony w przesłanym do Agencji, uzgodnionym wraz z podmiotem wnioskującym, tekście projektu programu lekowego „LECZENIE CHOROBY POMPEGO (ICD-10 E 74.0)”.

Pismem z dnia 11.12.2012 znak: MZ-PLA-460-12499-490-/LP/12 MZ zmieniło treść tego zapisu na: „zaawansowane stadium późnej postaci (late-onset) choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora.”

Wnioskodawca w przedstawionych wraz z wnioskiem raportach nie odniósł się do przedmiotowego zapisu. Tłumaczył to faktem, że „kryteria wyłączenia z programu, które dotyczą większości uwag ze strony Ministerstwa, pojawiły się w drodze uzgodnień zmian treści programu, które zaproponowane zostały firmie Genzyme i przez nią przyjęte dopiero w grudniu 2012 roku. Stąd nie ma fizycznej możliwości w przewidzianym terminie zmienić raportu, by odpowiadał tak zmniejszonej populacji.”

W badaniu

[REDAKTOWANE], kryterium „chorzy wymagający inwazyjnego

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Uwagi:

10. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

10.1. Rekomendacje kliniczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne AANEM z 2012 r., Barba-Romero z 2012 r. i Deegan z 2010 r. dotyczące leczenia późnej postaci choroby Pompego odnoszą się pozytywnie do stosowania ERT (alglukozydazy alfa). Wytyczne ACMG z 2006 r. wskazują ERT jako „nową terapię” (ang. emerging therapy) możliwą do zastosowania w przyszłości.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zawiera Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu późna postać choroby Pompego na str. 15.

10.2. Rekomendacje refundacyjne

Dwie spośród ośmiu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych odnoszą się pozytywnie z ograniczeniami do finansowania wnioskowanej technologii medycznej, a pozostałe sześć nie zaleca stosowania i refundacji leku Myozyme w leczeniu chorych z późną postacią choroby Pompego. Najczęstszym powodem wydania negatywnych rekomendacji był brak wystarczających danych dotyczących efektywności ERT w leczeniu późnej postaci choroby Pompego.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2011 Australia	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego	Zalecenia: negatywna/odroczone rekomendacja refundacyjna Uzasadnienie: z uwagi na nieliczne oraz ograniczone dane dotyczące wpływu terapii na przeżycie pacjentów z późną postacią choroby Pompego PBAC odradza wydanie rekomendacji do czasu dostarczenia wiarygodnych danych o wpływie terapii na przeżycie całkowite. Źródło: rek_fin_PBAC_2011
AWMSG 2011 Walia	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego	Zalecenia: negatywna rekomendacja refundacyjna dla stosowania leku w późnej postaci, pozytywna rekomendacja refundacyjna dla stosowania w postaci młodzieńczej Uzasadnienie: brak aktualnie wystarczających danych o skuteczności terapii w leczeniu późnej postaci choroby Pompego. W przypadku publikacji nowych danych o skuteczności wnioskowanego leczenia należy ponownie rozważyć finansowanie leczenia. Źródło: rek_fin_AWMSG_2011
PTAC 2011 Nowa Zelandia	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu choroby Pompego	Zalecenia: negatywna rekomendacja refundacyjna dla stosowania leku w późnej postaci choroby Pompego Uzasadnienie: terapia alglukozydazą alfa generuje ekstremalnie wysokie koszty, przy czym nie wykazuje żadnych znaczących i zadawalających efektów terapeutycznych. Źródło: rek_fin_PTAC_2011
HAS 2010 Francja	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego	Zalecenia: finansowanie ze środków publicznych Uzasadnienie: Myozyme jest jedyną terapią wskazaną w leczeniu późnej postaci choroby Pompego. Należy ponownie ocenić zasadność finansowania leku po opublikowaniu badań o dłuższym czasie obserwacji oraz zdefiniować kryteria wykluczenia pacjentów z leczenia. Źródło: rek_fin_HAS_2010

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2010 Szkocja	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu choroby Pompego	Zalecenia: negatywna rekomendacja refundacyjna Uzasadnienie: dane dotyczące efektywności terapii u pacjentów z późną postacią choroby Pompego oraz u chorych stosujących wspomaganie oddychanie są ograniczone, jednocześnie podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy ekonomicznej. Źródło: rek_fin_SMC_2010
CED 2009 Kanada	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu choroby Pompego	Zalecenia: nie rekomenduje finansowania leku we wskazaniu leczenie postaci późnej choroby Pompego Uzasadnienie: Nie przeprowadzono pełnej oceny leku we wskazanej populacji chorych (późnej postaci choroby Pompego). Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że dowody naukowe są niepełne i trudne do interpretacji. Źródło: rek_fin_CED_2009
MHLTC 2009 Kanada	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego	Zalecenia: finansowanie ze środków publicznych Uzasadnienie: na podstawie oceny przedstawionych dowodów naukowych przez DRD wprowadzono program leczenia chorych alglukozydazą alfa i ustalono kryteria wykluczenia z leczenia, które obejmowały m.in. chorych wymagających przewlekłego stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (tj. tracheostomii lub rurki intubacyjnej), spodziewana długość życia poniżej 6 msc, całkowite zwióknienie tkanki mięśniowej. Źródło: rek_fin_MHLTC_2009
CEDAC 2007 Kanada	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w leczeniu choroby Pompego	Zalecenia: negatywna rekomendacja refundacyjna dla stosowania leku w późnej postaci, pozytywna rekomendacja refundacyjna dla stosowania w postaci młodzieńczej Uzasadnienie: brak wystarczających danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w leczeniu choroby Pompego innej niż wczesna postać. Źródło: rek_fin_CEDAC_2007

10.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 30. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące alglukozydazy alfa w leczeniu późnej postaci choroby Pompego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	AANEM 2012	+			W przypadku ciężkich objawów choroby, poruszania się na wózku inwalidzkim oraz używania inwazyjnej wentylacji ERT podaje się przez 1 rok, dalsze stosowanie można prowadzić w przypadku stabilizacji lub poprawy objawów choroby.
	Hiszpania	Barba-Romero 2012	+			Terapie ERT należy rozpocząć tak szybko jak wystąpią objawy choroby Pompego. Przerwanie terapii należy zastosować w przypadku ciężkich, niekontrolowanych działań niepożądanych, ograniczających przewidywaną długość życia pacjenta.
	Anglia	Deegan 2010	+			ERT można podawać przez okres 1 roku.
	USA	ACMG 2006				Podanie tlenu i/lub stosowanie nieinwazyjnej wentylacji. ERT wymieniona jest jedynie jako „terapia przyszłościowa” (ang. emerging therapy).
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2011			+	Nieliczne oraz ograniczone dane dotyczące wpływu terapii na przeżycie pacjentów z późną postacią choroby Pompego.
	Walia	AWMSG 2011			+	Brak aktualnie wystarczających danych o skuteczności terapii w leczeniu późnej postaci choroby Pompego.
	Nowa Zelandia	PTAC 2011			+	Ekstremalnie wysokie koszty terapii przy braku znaczących i zadawalających efektów terapeutycznych.
	Francja	HAS 2010		+		Należy ponownie ocenić zasadność finansowania leku po opublikowaniu badań o dłuższym czasie obserwacji oraz zdefiniować kryteria wykluczenia pacjentów z leczenia.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Minimalna cena zbytu netto (PLN)	Maksymalna cena zbytu netto (PLN)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Eksperci podali argumenty za finansowaniem alglukozydazy alfa ze środków publicznych w przedmiotowej populacji chorych odwołując się do skuteczności tej terapii wykazanej w badaniach klinicznych. Eksperci nie wskazali argumentów przeciwko finansowaniu ERT w późnej postaci choroby Pompego.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

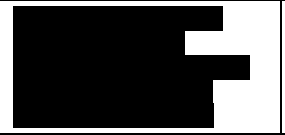

W sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych alglukozydazy alfa swoje stanowisko przedstawiły dwie organizacje reprezentujące pacjentów: [REDACTED].


[REDACTED] opowiedziały się pozytywnie za finansowaniem leku Myozyme w leczeniu późnej postaci choroby Pompego, powołując się na udokumentowaną skuteczność tej terapii, jak również pozytywne doświadczenie pacjentów ze stosowanego leczenia.

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Tabela 32. Opinie ekspertów klinicznych i organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania alglukozydazy alfa w leczeniu późnej postaci choroby Pompego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Jest jedynym zarejestrowanym preparatem do stosowania w enzymatycznej terapii substytucyjnej w chorobie Pompego. Wykazana została skuteczność stosowania tego preparatu u chorych z postacią późną przez znaczne spowolnienie postępu choroby zwłaszcza w przypadku wczesnego jej zastosowania oraz poprawa funkcji obwodowych grup mięśniowych.	Nie ma powodu, dla którego nie ma wskazań do stosowania alglukozydazy alfa u chorych z postacią późną.	Moja opinia może dotyczyć tylko kwestii merytorycznych obejmujących znany patomechanizm choroby, przebieg kliniczny i mechanizm działania preparatu. Odnosnie „kwestii finansowania” nie mogę się wypowiadać. Jeśli pytanie dotyczyłoby zasadności stosowania alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną to wobec znacznego spowolnienia procesu chorobowego i wycofania się zmian w obwodowych grupach mięśniowych wskazane jest stosowanie nawet u chorych z oddychaniem wspomaganym”.
[REDAKTOWANE]	-	-	-
[REDAKTOWANE]	W ciągu ostatnich lat ukazało się szereg wyników badań obserwacyjnych opartych o większe liczby pacjentów potwierdzających skuteczność leczenia enzymatyczną terapią zastępczą choroby Pompego u pacjentów w wieku szkolnym (van Capelle 2010) jak i dorosłych (Bembi 2010, Angelini 2011, Orlikowski 2011, Gungor 2011). Badanie pacjentów w wieku szkolnym (6-15 lat, 3 letni okres obserwacji) wykazuje stabilizację parametrów oddechowych i poprawę siły mięśniowej (van Capelle 2010). Badanie 24 pacjentów z późną postacią choroby Pompego leczonych przez 3 lata standardową dawką leku wykazuje istotną statystycznie poprawę następujących parametrów klinicznych: 6 minutowego dystansu chodu (6MWT), poprawę funkcjonowania niedowładu ocenianą w skali Waltona, zmniejszenie prężności CO ₂ w krwi tętnicznej oraz stabilizację parametrów oddechowych objętości życiowej VC oraz nasilonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (Bembi 2010). Randomizowane badanie skuteczności leczenia enzymatyczną terapią zastępczą u osób dorosłych (van der Ploeg 2010) zostało przeprowadzone na 90 pacjentach z chorobą Pompego (60 z nich otrzymywało lek, 30 placebo). Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie poprawę funkcji ruchowych (dystans 6 minutowego chodu 6MWT) chorych leczonych rekombinowanym enzymem zwiększył się w porównaniu z grupą nieleczoną i pozostał stabilny przez 1,5 roku. Stwierdzano również stabilizację wydolności oddechowej mierzoną parametrem nasilonej objętości wydechowej (FVC) (van der Ploeg 2010). U pacjentów leczonych rekombinowanym enzymem stwierdzono nieznaczną poprawę FVC, podczas gdy u osób nieleczonych stwierdzano istotny spadek FVC w porównaniu z grupą kontrolną. Kolejne kohortowe badanie 74 pacjentów z młodzieńczą i dorosłą postacią choroby Pompego (wiek pacjentów od 7 do 72 lat) wykazała w ogromnej większości przypadków (83%) istotnie statystyczną poprawę parametrów wydolności fizycznej mierzonej testem dystansu 6 minutowego chodu (6MWT, poprawa średnio o 63 metry), poprawę lub stabilizację należyj objętości życiowej FVC oraz u pacjentów leczonych wentylacja mechaniczna istotne zmniejszenie czasu przebywania na oddechu wspomaganym (Angelini	Nie znam naukowych argumentów świadczących o nieskuteczności leczenia ERT postaci późnej choroby Pompego.	Leczenie powinno być finansowane – wyniki badań naukowych potwierdzają skuteczność leczenia ERT postaci późnej.

	<p>2011). W przypadku leczonych respiratorem po leczeniu enzymatyczną terapią zastępczą 6 pacjentów nie wymagało już terapii wentylacją mechaniczną (Angelini 2011). Efekt terapii nie był zależny od czasu terapii minimalny okres skuteczności leczenia wynosił 12 miesięcy. Łagodne objawy niepożądane obserwowano u 4 pacjentów, u żadnego z badanych nie wystąpiły poważne działania niepożądane. Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby Pompego również odnoszą korzyść z włączenia enzymatycznej terapii zastępczej w 12 miesięcznym okresie obserwacji (Orlikowski 2011), w czytowanym badaniu stwierdzono poprawę funkcji chodu, siedzenia, siły mięśni proksymalnych oraz zmniejszenie zapotrzebowania na wentylację mechaniczną (Orlikowski 2011). Najnowsze stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-mięśniowych i elektrofizjologii (Cupler 2012) jednoznacznie rekomenduje stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z późną postacią choroby Pompego już w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby. Panel ekspertów zaleca kontrolne badania u tej grupy chorych co 12 miesięcy celem oceny skuteczności leczenia enzymatycznego. Kolejnym zaleceniem wynikającym z tego konsensusu jest stworzenie wielodyscyplinarnych zespołów terapeutycznych składających się ze specjalistów chorób nerwowo-mięśniowych, pulmonologów, ortopedów oraz gastroenterologów celem optymalizacji opieki i leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Pompego.</p>		
	<p>Preparat Myozyme jest lekiem z wyboru w terapii osób z postacią późną choroby Pompe. Z danych z piśmiennictwa, jak również z obserwacji Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych (od 2009 r.) wynika, iż lek hamuje postęp choroby, a u niektórych chorych zmniejsza jej nasilenie oraz przedłuża czas przeżycia chorych z postacią późną choroby Pompe.</p>	<p>Brak takich danych.</p>	<p>Na podstawie danych z piśmiennictwa oraz obserwacji członków Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych uważam, iż celowe jest refundowanie z budżetu państwa terapii chorych z postacią późną choroby Pompe.</p>
	<p>- postać dorosła choroby Pompego nie charakteryzuje się tak agresywną ekspansją jak w przypadku postaci niemowlęcej. Powodem tego jest, iż u Pacjentów z tą postacią choroby ma miejsce własna „produkcja” enzymu, jednak niewystarczająca i u każdego w innym stopniu. Skutkuje to tym, że objawy pojawiają się w późniejszym okresie życia, a niedobór własnego enzymu u każdego Pacjenta ma indywidualny, odmienny wpływ na funkcje motoryczne i oddechowe jego organizmu. Ekspansja zaburzeń czy to motorycznych czy oddechowych może też być różna od momentu pojawienia się pierwszych objawów, w zależności od wydolności organizmu w zakresie „poradzenia sobie” z niedoborem enzymu. Jednak niezależnie od ostrości objawów zastosowanie ETZ lekiem Myozyme jednoznacznie powoduje wstrzymanie postępu choroby.</p> <p>- potwierdzona dowodami naukowymi wysoka skuteczność leku. Obecnie dostępne jest wiele oficjalnych publikacji dowodzących wysokiej skuteczności leku. W znakomitej, przeważającej większości przypadków zastosowanie ETZ lekiem Myozyme powoduje znaczącą poprawę funkcji motorycznych i oddechowych. Dowiedzione jest, że leczenie Myozyme nie tylko zatrzymuje postęp choroby ale w przeważającej ilości badanych przypadków powoduje „odbudowę” tkanki mięśniowej odpowiedzialnej za oddech i ruch, przyczyniając się poprawy stanu zdrowia Pacjentów.</p> <p>- zastosowanie terapii bezwzględnie wpływa na poprawę jakości życia. Leczeni Pacjenci prowadzą aktywne życie osobiste i zawodowe. Oczywiście poziom aktywności uzależniony jest od stopnia spustoszeń jakie choroba poczyniła przed zastosowaniem ETZ.</p> <p>- terapia zastępcza lekiem Myozyme w przypadku dorosłej postaci choroby jest technologią przedłużającą życie Pacjentów, wielokrotnie pozwalając aktywnie dożyć starości typowej dla zdrowej populacji. Terapia umożliwia normalny rozwój psychiczny i fizyczny oraz w miarę normalne/typowe socjalne i zawodowe funkcjonowanie w społeczeństwie.</p> <p>- terapia lekiem Myozyme, podobnie jak w przypadku postaci niemowlęcej, jednak w dłuższej perspektywie czasowej, ale zawsze jest terapia ratującą życie. Nieleczona postać późna, w</p>	<p>Nie znam żadnych przyczyn dla których postać późna choroby Pompego (late-onset) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Lek Myozyme, stosowany jako jedyny w terapii choroby Pompego, posiada silne podstawy rejestracji unijnej dokonanej przez Europejski Komitet Sierocych Produktów Leczniczych COMP przy EMA, który zarejestrował go z przeznaczeniem do terapii późnej i niemowlęcej postaci choroby. W skuteczność leku nie wątpią polscy i zagraniczni specjaliści z dziedziny neurologii i genetyki stale zajmujący się polskimi Pacjentami z chorobą Pompego. Finansowaniu ze środków publicznych powinny podlegać obie postacie choroby Pompego, wczesna i późna.</p> <p>O ile polska ustawa refundacyjna nadal zawiera w art. 12 ust 13, nieuzasadnione w stosunku do chorób rzadkich, ograniczenie kwotowe uzyskania dodatkowego roku życia (3xPKB), to jednak obecnie wszyscy uczestnicy systemu opieki zdrowotnej są przekonani co do tego, że takie ograniczenie nie powinno mieć miejsca w stosunku do leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. (...)</p> <p>Przy lekach sierocych, stosowanych w rzadkich chorobach, mamy do czynienia z jedyną opcją terapeutyczną, skierowaną do małej populacji, co czasem decyduje o podjętej pozytywnej decyzji o rekomendowaniu refundacji, pomimo niewspółmiernie wysokich kosztów.</p> <p>Zakładając powyższe podejście do problematyki</p>

	<p>zależności od stopnia niedoboru enzymu prowadzi do znacznego, zagrażającego życiu, pogorszenia funkcji oddechowych co, pomimo zastosowania nawet inwazyjnej terapii wspomagania oddechu, zawsze prowadzi do przedwczesnego zgonu Pacjenta.</p> <p>- przywrócenie pełnej (bez ograniczeń do stopnia zaawansowania choroby) refundacji dorosłej postaci choroby Pompego przyczyni się do faktycznego równego traktowania obywateli. Prawnie niedopuszczalna jest obecna sytuacja, kiedy bez mała dwadzieścioro polskich Pacjentów otrzymuje refundowaną terapię, a cierpiące na to samo schorzenie dziewięć osób terapii refundowanej się odmawia, gdyż zostali później zdiagnozowani. Przypomnę, że Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 141/2000 Europy już w pkt. 2 preambuły stanowi, że Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni Pacjenci.</p> <p>- w całej UE refundowane jest leczenie dorosłej postaci choroby Pompego, a skuteczność leku Myozyme nie jest kwestionowana ze względu na dostęp do licznych badań dowodzących wysoce pozytywnych rezultatów terapii. Lek działa identycznie na polskich pacjentów i na pacjentów pozostałych państw. Przecież enzym nie sprawdza paszportu Pacjenta. Nie może być tak, że w Polsce skuteczność leku jest kwestionowana podczas gdy pozostałe państwa skuteczności tej nie kwestionują i w pełni refundują leczenie. Zatem również w Polsce leczenie późnej postaci choroby powinno być refundowane.</p>		<p>przyszłego opisu programu lekowego dla Pacjentów z chorobą Pompego liczymy, że kwotowy aspekt ograniczenia uzyskania dodatkowego roku życia nie będzie brany pod uwagę.</p> <p>Pragnę zaznaczyć, że pozostawienie obwieszczenia refundacyjnego w zakresie choroby Pompego w niezmiennym kształcie, lub z nieuzasadnionym medycznie oraz moralnie i etycznie szkodliwym opisem programu sankcjonować będzie wadliwy opisem programu terapeutycznego (załącznik nr 15 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2009), który uchylił refundację leczenia dla Pacjentów z późną postacią choroby.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Postać młodzieńcza - pierwsze objawy, czyli przede wszystkim osłabienie mięśni szkieletowych pojawiają się w okresie od wczesnego dzieciństwa do końca okresu dojrzewania. Rozwój choroby nie następuje jednak tak szybko jak w przypadku postaci dziecięcej. 2. Postać dorosła - pierwsze objawy: słabość mięśni, później niewydolność oddechowa występują najczęściej od początku 20 do 30 roku życia, znane są także przypadki późniejszych zachorowań. Rokowania dla tej choroby nie są pomyślne. 3. Ze znanych mi przypadków, najczęściej występuje duża niewydolność oddechowa i osłabienie mięśni, często w wieku 20-30 lat dochodzi do tracheotomii i pacjent uzależniony jest od aparatu tlenowego. 4. Do chwili obecnej nie było żadnej propozycji leczenia poza leczeniem objawowym i paliatywnym. Pojawienie się preparatu zarejestrowanego przez EMA, dało ogromną nadzieję chorym oraz ich rodzinom. 5. Podstawą rejestracji przez EMA jest, wykazanie przez Producenta korzystnego wpływu Myozyme w sposób znaczny łagodzącego objawy choroby i niewątpliwie spowalniającego jej postęp. 6. W kwestii bezpieczeństwa i skuteczności działania leku niewątpliwie muszą wypowiedzieć się eksperci: lekarze i farmaceuci. Jednak biorąc pod uwagę moje obserwacje i opinie pacjentów po rozpoczętym leczeniu, nie mam żadnych wątpliwości, że pacjenci czują się o wiele lepiej z chwilą rozpoczęcia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • u żadnego pacjenta nie doszło do tracheotomii, • oddech tylko czasem jest wspomagany przy użyciu koncentratora tlenu a nie respiratora, • wiele większy odcinek drogi mogą pokonać, • sprawnie wchodzi po schodach, co wcześniej było problemem. 7. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowana technologia zdecydowanie powinna być finansowana ze środków publicznych. Z punktu widzenia pacjenta i etyki na pewno tak, lecz ostatecznie podjęcie decyzji dotyczącej finansowania pozostawiam Ministerstwu Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. 	<p>Leczenie nie powinno być stosowane w przypadku gdzie nie ma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • żadnych efektów leczenia, • lek szkodzi pacjentom, • nie posiada badań potwierdzających korzystnego wpływu leku łagodzącego objawy choroby i spowalniającego postęp choroby. 	<p>Natomiast w przypadku późnej postaci choroby Pompego, która wyklucza osobę chorą z życia publicznego i uzależnia od opieki osób trzecich, a proponowane leczenie daje pacjentowi szansę na normalne życie, znacząco zatrzymuje degradację organizmu, jest bezpieczny i stwierdzono na podstawie badań skuteczność w hamowaniu przebiegu choroby a zwłaszcza jeżeli możemy go zaliczyć do tzw. leczenia przyczynowego, to powinien być stosowany i finansowany ze środków publicznych.</p> <p>Dla choroby Pompego należącej do chorób ultra rzadkich, gdzie nie ma żadnego innego alternatywnego leczenia (jest to jedyne leczenie zarejestrowane na podstawie badań klinicznych).</p> <p>Ważne jest danie szansy pacjentom na niewątpliwie godne życie. W większości przypadków są to osoby z wysokim ilorazem inteligencji i pracujące zawodowo. Nie leżeni skazani będą na tracheotomię, natlenianie aparatem tlenowym, częste pobyty w szpitalu i pozostaną do końca życia na utrzymaniu Państwa.</p>

13. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Myozyme 50 mg (alglukozydaza alfa), op. 1 fiolka w opakowaniu tekturowym, EAN 5909990623853 w ramach programu lekowego „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)” w postaci późnej (late-onset) choroby.

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30.10.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-454/LP/12, dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Dodatkowo w zleceniu poproszono o poddanie szczególnej analizie wprowadzenia zapisu w kryteriach wyłączenia pkt. 4: zaawansowane stadium późnej postaci (late-onset) choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora.

Problem zdrowotny

Choroba Pompego (glikogenoza II; GSD II) należy do chorób spichrzeniowych glikogenu. Objawia się niedoborem lizosomalnej kwaśnej α -1,4-glikozydazy (kwaśnej maltazy) — enzymu, który jest odpowiedzialny za degradację glikogenu w wodniczkach lizosomalnych komórek.

Choroba ta występuje bardzo rzadko. Nie wiadomo dokładnie, ile osób na nią cierpi. W przybliżeniu występuje raz na 40 000 urodzeń. Wg ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich w Polsce co roku pojawiają się 2-3 nowe przypadki późnej postaci choroby Pompego, natomiast liczba pacjentów wynosi obecnie ok. 24-26 osób..

Ze względu na różny wiek wystąpienia pierwszych objawów wyróżnia się dwie postaci choroby – o wczesnym początku (klasyczna, niemowlęca) oraz o późnym początku (nieklasyczna). Choroba Pompego o późnym początku charakteryzuje się występowaniem objawów po ukończeniu 1. roku życia (w okresie dzieciństwa, młodości lub nawet w wieku dojrzałym) i postępuje znacznie wolniej niż postać wczesna. U chorych z tą postacią choroby stwierdza się zwykle szczątkową aktywność alfa-glikozydazy, która zapobiega rozwojowi kardiomiopatii. U pacjentów z późną postacią choroby Pompego występuje postępująca miopatia, głównie w zakresie mięśni proksymalnych obręczy barkowej i miednicy. Zajęcie mięśni oddechowych prowadzi do duszności, bezdechu i ostatecznie konieczne staje się wspomaganie oddechu. Nierzadko towarzyszą temu: nadmierna senność w ciągu dnia, poranne bóle głowy oraz częste zakażenia dolnych dróg oddechowych. Zaniki mięśni przykręgosłupowych mogą prowadzić do skoliozy, odstawania łopatek i bólów pleców w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. Przebieg choroby różni się znacznie i jest niemożliwy do przewidzenia u poszczególnych chorych. U niektórych pacjentów następuje szybkie pogorszenie czynności mięśni szkieletowych i oddechowych prowadzące do utraty możliwości chodzenia i niewydolności oddechowej, podczas gdy u innych choroba postępuje wolniej. Do zgonu dochodzi zazwyczaj z powodu niewydolności oddechowej.

Obecnie największe znaczenie w leczeniu choroby Pompego ma enzymatyczna terapia zastępcza alglukozydazą alfa. Lecznicze działanie tego związku opiera się na założeniu, że enzym po podaniu dożylnym zostaje przechwycony przez komórki mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego za pomocą mechanizmu receptorowego sprzężonego z receptorem mannozo-6-fosforanowym. W ten sposób ma dochodzić do zwiększenia stężenia enzymu wewnątrz komórek.

Alternatywne technologie medyczne

Brak.

Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące późnej postaci choroby Pompego. W trzech najnowszych (AANEM 2012, Barbra-Romero 2012, Deegen 2010) pozytywnie odniesiono się do stosowania alglukozydazy alfa. W wytycznych zwraca się uwagę na jak najszybsze rozpoczęcie leczenia w przypadku pojawienia się symptomów choroby oraz kontynuowanie leczenia w przypadku jego pozytywnych efektów (poprawa lub stabilizacja choroby). W przypadku pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (wózek inwalidzki i/lub inwazyjne wspomaganie oddechu) zaleca się próbny rok terapii ERT, po którym należy ocenić skuteczność terapii i na tej podstawie podjąć decyzję o jej kontynuacji.

Warunki objęcia refundacją w innych krajach UE i EFTA

[Redacted text block]

Uwagi dodatkowe

[Redacted text block]

14. Źródła

Piśmiennictwo

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
chpl_EMA_Myozyyme	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myozyme (EMA)
chpl_FDA_Lumizyme	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myozyme (FDA)
inne_AANEM_2009	American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) pompe disease, Muscle Nerve 2009, (40): 149–160
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
inne_Kapica-Topczewska 2008	Kapica-Topczewska K., Tarasiuk J., Kułakowska A. i in., Przypadek choroby Pompego efektywnie leczony kwaśną alfa-glukozydazą, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2008; 42, 4: 353–357
inne_Ziółkowska-Graca 2008	Ziółkowska-Graca B., Kania A., Zwolińska G. i in., Choroba Pompego — przypadek postaci u osób dorosłych, Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 396–399
ps_Tosciano_2012	Antonio Toscano, Bened kt Schoser. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2012 Aug 28
rek_fin_AWMSG_2011	All Wales Medicines Strategy Group, Use of alglucosidase alfa (Myozyme™) within NHS Wales
rek_fin_CED_2009	Committee to Evaluate Drugs, Alglucosidase alfa, December 2009
rek_fin_CED_2009_late-onset	Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario, Ontario Public Drug Programs Exceptional Access Program Myozyme (alglucosidase-alfa) – Adult/Late Onset Pompe Disease Reimbursement Guidelines, November 2009
rek_fin_CEDAC_2007	Canadian Expert Drug Advisory Committee, Alglucosidase alfa, May 2007
rek_fin_HAS_2010	La Haute Autorité de Santé, Transparency Committee, Opinion 16 June 2010. Myozyme 50 mg, powder concentrate for solution for infusion
rek_fin_PBAC_2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, ALGLUCOSIDASE ALFA, powder for I.V. infusion, 50 mg, Myozyme®, July 2011
rek_fin_PTAC_2011_Pompe	Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee, PTAC meeting held 10 & 11, November 2011
rek_fin_SMC_2010	Drugs NOT RECOMMENDED by the Scottish Medicines Consortium (SMC) - up to and including December 2010
rek_klin_AANEM_2012	Cupler E.J., Berger K.I., Leshner R.T., i. in., Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease, Muscle Nerve 2012 45: 319–333

rek_klin_ACMG_2006	ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. i in., Pompe disease diagnosis and management guideline, Genetics IN Medicine, May 2006, Vol. 8 No. 5
rek_klin_Barba_Romero_2012	Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. Miguel A. Barba-Romero
rek_klin_Deegan_2010	Deegan P., Guidelines for the Investigation and Management of Late Onset Acid Maltase Deficiency (Type II Glycogen Storage Disease / Pompe Disease), August 2007 – reviewed 2010

15. Załączniki

- Zal. 1. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. Wersja 1.0. [REDACTED].
Warszawa, 6 lipiec 2012 r.
- Zal. 2. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA KLINICZNA. Wersja 1.0. [REDACTED].
[REDACTED]. Warszawa, 14 grudnia 2012 r.
- Zal. 3. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA EKONOMICZNA. Wersja 1.0. [REDACTED].
[REDACTED]. Warszawa, 20 grudnia 2012 r.
- Zal. 4. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. Wersja 1.0. [REDACTED].
Warszawa, 20 grudnia 2012 r.
- Zal. 5. MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO. ANALIZA RACJONALIZACYJNA. Wersja 1.0. [REDACTED]. Warszawa, 21 grudnia 2012.
- Zal. 6. Bezpieczeństwo