



Rekomendacja nr 8/2013

z dnia 28 stycznia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme (αglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: leczenie choroby Pompego ICD-10 E74.0

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme (αglukozydaza alfa) w ramach wnioskowanego programu lekowego: leczenie choroby Pompego ICD-10 E74.0.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Myozyme (αglukozydaza alfa) dla pacjentów z postacią późną choroby Pompego, w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Pompego”.

Brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych, które wskazywałyby na wpływ wnioskowanej interwencji na długość i jakość życia pacjentów. Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Myozyme obecnie jest dostępny i stosowany w ramach programu lekowego obejmującego 21 pacjentów.

U większości osób z późną postacią choroby Pompego leczenie opóźnia postęp choroby lub zmniejsza jej nasilenie. W grupie osób [REDACTED], poprawa dotyczyła przede wszystkim wydolności układu oddechowego. Jednak na podstawie niskiej jakości danych, stosunkowo nielicznej populacji i krótkiego okresu obserwacji trudno wskazać jednoznaczne wnioski odnośnie skuteczności zastosowanego leczenia.

Lek jest niezwykle kosztowny i wymaga stosowania u pacjenta przez wiele lat, stąd, z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię αglukozydazą alfa za kosztowo nieefektywną.

Jednocześnie zdaniem Prezesa Agencji, z uwagi na fakt, że choroba Pompego jest chorobą ultrarzadką i dotyka niewielkiej liczby pacjentów, dla których oceniana technologia jest jedyną opcją terapeutyczną, finansowanie leczenia byłoby możliwe w przypadku wygospodarowania niezbędnych środków w budżecie płatnika, poprzez wdrożenie rozwiązań w systemie refundacji, wynikających z propozycji zawartych w analizie racjonalizacyjnej lub zawarcia umowy podziału ryzyka opartej np. na efektach klinicznych.



Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, jako: późna postać choroby Pompego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą finansowania programu lekowego, w ramach którego lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował

Problem zdrowotny

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-glukozydazy (kwaśnej maltazy) – enzymu, który jest odpowiedzialny za degradację glikogenu w wodniczkach 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.

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-glukozydazy, 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. 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.

Choroba Pompego występuje bardzo rzadko. Dokładna liczba chorych nie jest znana. 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, 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Myozyme - ludzka kwaśna glukozydaza, jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Uważa się, że produkt leczniczy Myozyme przywraca aktywność lizosomalnej kwaśnej glikozydazy alfa, prowadząc do stabilizacji lub odbudowy funkcji mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (w tym mięśni oddechowych). Ze względu na barierę krew-mózg i wielkość cząsteczki enzymu, przenikanie alglukozydazy alfa do ośrodkowego układu nerwowego jest mało prawdopodobne.

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.

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego obejmuje rozszerzenie programu o postać późną. Celem programu jest: wydłużenie czasu przeżycia chorych, zahamowanie postępu choroby, poprawa stanu klinicznego, poprawa funkcji mięśnia sercowego, ograniczenie ilości i ciężkości powikłań choroby, poprawa funkcji motorycznych oraz siły mięśni szkieletowych.

Kryteria włączenia do programu obejmują wczesną postać (typ niemowlęcy) oraz późną postać (ang. *late-onset*) choroby Pompego, zdiagnozowaną na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, w uzasadnionych przypadkach potwierdzoną badaniem molekularnym.

Aktualny status refundacyjny: Lek aktualnie finansowany jest w ramach programu leczenia choroby Pompego, u 4 pacjentów z postacią wczesną i 17 z postacią późną choroby.

Alternatywna technologia medyczna

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.

Skuteczność kliniczna

Przedstawiona przez wnioskodawcę ocena skuteczności klinicznej oparta była na jednym eksperymentalnym badaniu z randomizacją (van der Ploeg 2010) oraz na dodatkowym badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną (Gungor 2011A abstrakt). Nie przeprowadzono dodatkowej oceny skuteczności w oparciu o inne typy badań (badania bez grupy kontrolnej).

W badaniu van der Ploeg 2010 średni wynik w ocenie domeny fizycznej kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 uległ poprawie zarówno w grupie przyjmującej alglukozydazę alfa jak i w grupie przyjmującej placebo.

Średnia zmiana była wyższa w grupie przyjmującej placebo, jednakże różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła nominalnej istotności statystycznej – MD = -0,36 (95%CI: -3,82; 3,10).

Obydwa główne punkty końcowe (%FVC (%FVC – procent należnej wartości FVC (ang. *Forced Vital Capacity*, natężona pojemność życiowa), 6MWT (6MWT – (ang. *6-minute walk test*, 6-minutowy test marszu) uległy średnio poprawie w grupie ERT i pogorszeniu w grupie- Brak ERT (enzymatycznej terapii zastępczej). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na nominalnym poziomie istotności statystycznej – MD = 3,40 (95%CI: 1,04; 5,76) dla %FVC oraz MD = 28,12 (95%CI: 2,14; 54,10) dla 6MWT.

Dodatkowo drugo- i trzeciorzędowe punkty końcowe (%QMT (QMT – (ang. *Quantitative Muscle Testing*, ilościowy pomiar siły mięśni), %MIP procent należnej wartości MIP (MIP – (ang. *Maximal*

Inspiratory Pressure, maksymalne ciśnienie wdechowe), %MEP (procent należnej wartości MEP, ang. *Maximal Expiratory Pressure*, maksymalne ciśnienie wydechowe) uległy poprawie w grupie ERT. Różnice pomiędzy grupami były korzystne dla pacjentów w grupie ERT, w jednym z czterech przypadków osiągając nominalną istotność statystyczną.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa ERT w leczeniu pacjentów z późną postacią choroby Pompego włączono jedno kontrolowane badanie z randomizacją (van der Ploeg 2010) oraz cztery badania bez grupy kontrolnej (Regnery 2012, Angelini 2011, Bembi 2010, Strothotte 2010).

Analiza nie wykazała znamienych statycznie różnic między terapią ERT a brakiem ERT w odniesieniu do:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych w trakcie badania w czasie 78 i 130/52 tygodni (van der Ploeg 2010 i NCT00455195);
- zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z terapią wymagających leczenia w czasie 78 i 130 tygodni;
- reakcji związanych z infuzją (z wyjątkiem zaburzeń skóry i tkanki podskórnej) w czasie 78 i 130 tygodni;
- innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie badania w czasie 78 i 130/52 tygodni;
- przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 78 tygodni.

Jedynym punktem końcowym związanym z bezpieczeństwem, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, była częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Wykazano istotną statystycznie korzyść braku ERT – OR = 5,31 (95%CI: 1,33; 21,23), NNH78tyg = 5.

W dodatkowej publikacji do badania van der Ploeg 2010 opisano częstość występowania zdarzeń kardiologicznych u pacjentów z późną postacią choroby Pompego. W publikacji Forsha 2011 nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami (ERT vs Brak ERT) w odniesieniu do parametrów kardiologicznych.

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 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.

Według danych z EMA 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce alglukozydazy alfa (Myozyme®) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego w ramach programu lekowego.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności i analizę kosztów-efektywności, w których porównywano stosowanie ERT (dostępnego w ramach programu lekowego) w porównaniu z leczeniem objawowym (brakiem ERT).

Analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono model w dwóch wariantach: podstawowym i alternatywnym.

Uwzględniono jedynie koszty różniące – koszt leku, koszt podania leku, koszt badań diagnostycznych, koszt leczenia objawowego (tylko w wariantcie alternatywnym).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Myozyme posiada status leku sierocego. Brak jest technologii medycznych, które byłyby refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W celu oszacowania liczby chorych kwalifikujących się do terapii αglukozydazą alfa posłużono się danymi epidemiologicznymi [Redacted].

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) [Redacted].

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione przez ekspertów klinicznych i organizacje pacjentów uwagi do zapisów programu odnoszą się w szczególności do punktu 4 w kryteriach wyłączenia do programu („zaawansowane stadium choroby, wymagające częstego lub długotrwałego stosowania oddechu kontrolowanego przy użyciu respiratora”). Jako argumenty przeciwko pozostawieniu takiego zapisu wskazywane są: nieprecyzyjność ww. zapisu, istnienie dowodów naukowych na skuteczność terapii w tej grupie pacjentów, możliwość nieefektywnego wykorzystania środków publicznych poprzez pośrednie zachęcanie pacjentów do rezygnacji ze wspomagania oddechu. Jako argument za pozostawieniem zapisu wskazano, iż spełnienie ww. zapisu świadczy o braku skuteczności lub bardzo małej skuteczności leczenia, co zapobiegnie stosowaniu leczenia, które jest niecelowe.

Dodatkowo Agencja zgłasza następujące uwagi: kryteria włączenia pacjentów do programu obejmują populację dla której w przedłożonych analizach wnioskodawca nie przedstawił dowodów na skuteczność leczenia (pacjenci poniżej 18 r. ż.), kryteria wyłączenia z programu są opisane w sposób niejednoznaczny (punkty 3.3 i 3.4), zapisy pkt 2.2.1 dotyczącego monitorowania przeciwciał

przeciwko alglukozydazie alfa mogą spowodować nieefektywne wykorzystywanie środków publicznych.

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

Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do AOTM z prośbą o zajęcie stanowiska względem zasadności wprowadzenia zapisu w Kryteriach wyłączenia: „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 ani nie przedstawił wyników efektywności klinicznej uzyskanych w badaniach o wysokiej wiarygodności dla tej grupy chorych. Przeszukując bazy medyczne podczas procesu analitycznego, odnaleziono przegląd systematyczny Toscano 2012, w którym podano wyniki dla punktu końcowego wspomaganie oddechu, które dotyczyły 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 próbną terapię ERT, po której należy ocenić skuteczność terapii i na tej podstawie podjąć decyzję o jej kontynuacji.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-454/LP/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme 50 mg, alglukozydaza alfa, op. 1 fiolka w opakowaniu tekturowym, EAN 5909990623853 we wskazaniu: leczenie choroby Pompego ICD-10 E.74.0, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 18/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-26/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie Choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.