



MYOZYME® (ALGLUKOZYDAZA ALFA) W LECZENIU PÓŻNEJ POSTACI CHOROBY POMPEGO

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl



Warszawa, 6 lipiec 2012 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie koncepcji analizy;• Opis problemu zdrowotnego;• Opis systemu refundacji technologii;• Przedstawienie dalszych kierunków analiz
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia;• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie Genzyme Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy	10
2. Metodyka analizy	10
3. Problem zdrowotny – choroba Pompego	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Epidemiologia	12
3.4. Etiologia i patogenezę	12
3.5. Objawy	13
3.6. Rozpoznanie	15
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze	16
3.8. Leczenie	17
3.8.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe	18
3.8.2. Rekomendacje międzynarodowe	25
3.8.3. Wytyczne i rekomendacje polskie	30
3.8.4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	31
4. Interwencja – αglukozydaza alfa	31
4.1. Działanie leku	32
4.2. Zarejestrowane wskazanie	32

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	32
4.4. Działania niepożądane	32
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów.....	36
3. Status leku sierociego (orphan drug)	37
6. Analiza systemu refundacji	38
6.1. Sposób finansowania α-glukozydazy alfa	38
7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz.....	39
7.1. Analiza kliniczna	39
7.2. Analiza ekonomiczna.....	40
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	41
8. Załączniki	43
8.1. Spis tabel.....	43
9. Bibliografia.....	44

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AANEM	ang. <i>American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine</i> – amerykańskie stowarzyszenie medycyny nerwowo-mięśniowej i elektrodiagnostycznej
ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> – amerykańskie kolegium ds. genetyki i genomiki
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BiPAP	ang. <i>bilevel positive airway pressure</i> – urządzenie do nieinwazyjnej wentylacji ciśnieniem dodatnim dostarczany przez maskę twarzową lub nosową
CED	ang. <i>Committee to Evaluate Drugs</i> – komitet do spraw ewaluacji leków, działający w Kanadzie
CEDAC	ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> – Kanadyjski Komitet ds. tworzenia dokumentacji refundacyjnej
CPAP	ang. <i>continous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> – enzymatyczna terapia zastępcza
GAA	lizosomalny enzym α-1,4-glukozydaza, jak również nazwa genu kodującego białko lizosomalnej α-1,4-glukozydazy
HAS	fr. <i>La Haute Autorité de Santé</i> – francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgE	immunoglobuliny E
mg/kg mc./h	miligram/kilogram masy ciała/godzinę
MHLTC	ang. <i>Ministry of Health and Long-Term Care, Kanada</i> – Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej w Kanadzie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego

Skrót	Rozwinięcie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PTAC	ang. <i>Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee</i> – agencja działająca w Nowej Zelandii, wydająca rekomendacje dotyczące leków
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RSV	ang. <i>respiratory syncytial virus</i> – wirus odpowiedzialny za infekcje dróg oddechowych
RTG	badanie rentgenowskie
SMC	ang. <i>The Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

Streszczenie

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Myozyme® (αglukozydaza alfa) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego, określenie praktyki klinicznej leczenia późnej postaci choroby Pompego na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania, wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Myozyme® (αglukozydaza alfa).

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu choroby Pompego.

WYNIKI I WNIOSKI

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych zastosowania produktu leczniczego Myozyme® (αglukozydaza alfa) w leczeniu późnej postaci choroby Pompego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia późnej postaci choroby Pompego na podstawie światowych i polskich wytycznych oraz rekomendacji;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej, wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Myozyme® (αglukozydaza alfa).

2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia późnej postaci choroby Pompego wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu choroby Pompego.

3. Problem zdrowotny – choroba Pompego

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego Myozyme[®] (αglukozydaza alfa) stanowią chorzy z późną postacią choroby Pompego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Pompego nazywana jest również: chorobą z niedoboru lizosomalnej α-1,4-glukozydazy (GAA), chorobą spichrzenia glikogenu typ II, chorobą z niedoboru kwaśnej maltazy oraz uogólnioną glikogenozą typ II [19]. Schorzenie to zostało po raz pierwszy opisane w 1932 roku przez holenderskiego patologa Johannes C. Pompego, który przedstawił przypadek 7-miesięcznej dziewczynki, która nagle zmarła z powodu kardiomiopatii przerostowej. U chorej stwierdzono znaczne ilości glikogenu w mięśniu sercowym i innych tkankach [15].

Choroba Pompego należy do chorób spichrzeniowych glikogenu (nazywane również lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi), które dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny. Choroba Pompego objawia się niedoborem lizosomalnej kwaśnej α-1,4-glukozydazy (kwaśnej maltazy), która odpowiada za degradację glikogenu w wodniczkach lizosomalnych komórek [31].

W zależności od czasu pojawienia się objawów wyróżnia się dwie postaci choroby:

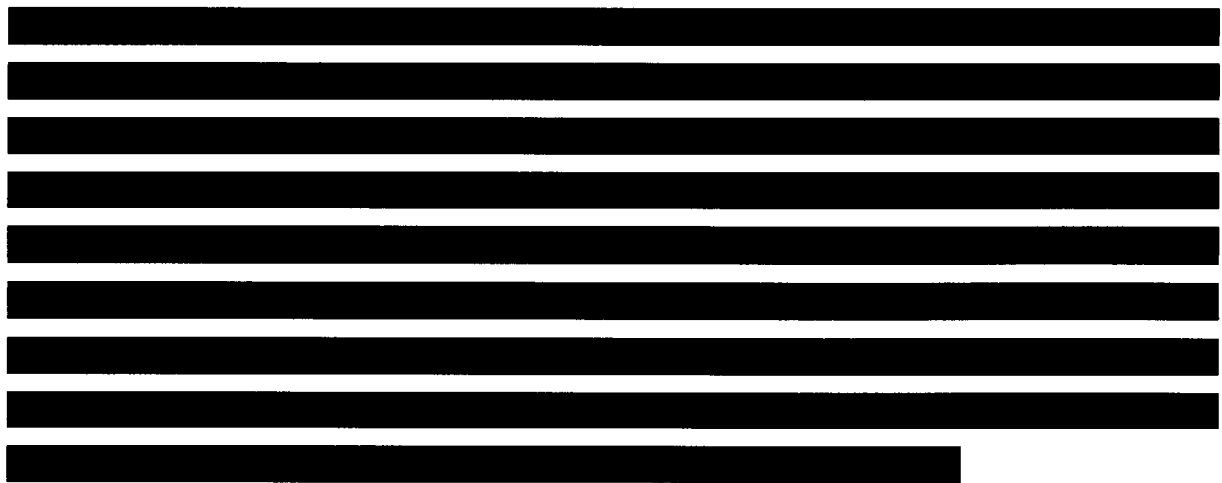
- postać wczesna (typ niemowlęcy, pierwsze objawy występują najczęściej przed ukończeniem pierwszego roku życia);
- postać późna (typ dziecięcy, młodzieńczy i dorosłych, objawy ujawniają się po ukończeniu pierwszego roku życia) [15, 30].

Według niektórych źródeł wyróżnia się trzy postacie kliniczne:

- niemowlęca;
- nastoletnia nazywana również młodzieńczą (pierwsze objawy choroby występują przed 16. rokiem życia lub w wieku 16 lat);
- dorosła (pierwsze objawy obserwuje się po 16. roku życia [7, 19, 31]).

3.3. Epidemiologia

Choroba Pompego występuje bardzo rzadko. Dokładne dane dotyczące liczby chorych nie są znane. Szacuje się, że występuje ona raz na 40 000 urodzeń; u mniej niż 200 000 osób w Stanach Zjednoczonych i nie więcej niż 5 000–10 000 w Europie. Choroba Pompego występuje wśród chorych wszystkich ras, jednak częstsze jej występowanie zaobserwowano u Afroamerykanów (1/14 000 urodzeń) niż u osób rasy białej (1/60 000 dorosłych i 1/100 000 dzieci) [31].



3.4. Etiologia i patogeneza

Choroba Pompego dziedziczona jest autosomalnie recesywnie tzn. w sposób niezależny od płci dziecka i do wystąpienia choroby konieczna jest obecność zmutowanych obu kopii genu od ojca i od matki. Gen GAA, kodujący białko lizosomalnej α-1,4-glukozydazy, zlokalizowano na ramieniu długim chromosomu 17.

¹ Dane z lat 1999-2012

Dotychczas zidentyfikowano ponad 150 mutacji w genie GAA, warunkujących wystąpienie szerokiego spektrum objawów klinicznych tej choroby [15, 30].

Enzym α-1,4-glukozydazy uczestniczy w rozkładzie glikogenu do glukozy w obrębie lizosomu. U chorych z chorobą Pompego praca tego enzymu może być osłabiona, mieć nieprawidłowy przebieg lub w ogóle nie występować. W wyniku nagromadzenia glikogenu w lizosomie może dojść do jego pęknięcia i uwolnienia glikogenu [26]. Zaburzenie spichrzania glikogenu dotyczy głównie serca, komórek wątroby, mięśni szkieletowych, komórek glejowych, jąder pnia mózgu i rogów przednich rdzenia kręgowego [31].

3.5. Objawy

Nasilenie i czas wystąpienia objawów klinicznych choroby Pompego zależy od aktywności enzymu α-1,4-glukozydazy. W przypadku postaci wczesnej wynosi ona mniej niż 1%, a w przypadku postaci późnej w typie młodzieńczym mniej niż 10%, u dorosłych mniej niż 40% [30].

Najcięższa postać choroby występuje w okresie niemowlęcym. W postaci tej objawy pojawiają w pierwszych miesiącach życia a brak wdrożenia leczenia prowadzi do szybkiego pogorszenia stanu ogólnego. Pojawiające się komplikacje związane z funkcjonowaniem układu sercowo-naczyniowego i oddechowego powodują u większości chorych zgon przed ukończeniem pierwszego roku życia [11, 30, 31].

Choroba przejawia się występowaniem objawów w wielu narządach. Zaburzenia występują przede wszystkim w obrębie serca, układu mięśniowo-szkieletowego, oddechowego, pokarmowego oraz komórek rogów przednich [11].

Charakterystyczne jest gromadzenie dużych ilości glikogenu w sercu, wątrobie i mięśniach szkieletowych. Choroba objawia się postępującym, uogólnionym osłabieniem siły mięśniowej, występowaniem kardiomegalii z postępującą kardiomiopatią. Istotnymi objawami są również występowanie niewydolności oddechowej w postaci bezdechów oraz częste, nawracające zakażenia układu oddechowego. Rozwój ruchowy jest często całkowicie zahamowany, a jeżeli zostały osiągnięte umiejętności ruchowe przewidziane dla wieku, to dochodzi do ich

stopniowej regresji. Ponadto u chorych stwierdza się m.in. trudności w przełykaniu i przeżuwananiu pokarmu oraz powiększenie języka [11, 15, 30].

W przypadku choroby Pompego o późnym początku objawy występują po ukończeniu pierwszego roku życia. Objawy mogą pojawić się w dowolnym okresie życia, w dzieciństwie, młodości, w wieku dojrzałym, a w skrajnych przypadkach nawet po 50. roku życia [15, 30].

Postać późna choroby przebiega wolniej niż postać wczesna, niemniej ma charakter postępujący, prowadzi do upośledzenia funkcjonowania narządów i często skutkuje zgonem przede wszystkim z powodu niewydolności oddechowej [11, 15, 24].

Obraz kliniczny choroby obejmuje przede wszystkim postępujące osłabienie siły mięśniowej, które dotyczy w szczególności mięśni proksymalnych kończyn dolnych, grzbietu oraz przepony. Stwierdza się obecność postępującej miopatii, głównie w zakresie mięśni proksymalnych obręczy barkowej i miednicy. Ponadto zaniki mięśni przykręgosłupowych mogą prowadzić do skoliozy, odstawania łopatek i bólów pleców w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. W konsekwencji chorzy mają trudności w utrzymaniu prawidłowej postawy ciała oraz w poruszaniu się, co prowadzi do utraty możliwości chodzenia i konieczności zastosowania wózka inwalidzkiego [11, 15, 29, 30].

Zajęcie mięśni oddechowych prowadzi do niewydolności oddechowej związanej z osłabieniem siły mięśni międzyżebrowych oraz przepony. Objawia się ona trudnościami w oddychaniu (szczególnie w pozycji leżącej), dusznościami, bezdechem i ostatecznie konieczne staje się wspomaganie oddechu w postaci wentylacji mechanicznej. Nierzadko towarzyszą jej: nadmierna senność w ciągu dnia, poranne bóle głowy oraz częste zakażenia dolnych dróg oddechowych [11, 15, 29, 30].

Choroba ma charakter postępujący jednak ze względu na zróżnicowany przebieg możliwość przewidzenia szybkości jej rozwoju u poszczególnych chorych jest ograniczona. U części chorych postępuje ona szybko prowadząc do niewydolności oddechowej oraz upośledzenia funkcji motorycznych [15].

3.6. Rozpoznanie

Z uwagi na fakt, że choroba Pompego charakteryzuje się objawami, które mogą wystąpić w przebiegu wielu innych chorób kluczowe znaczenie ma diagnostyka różnicowa, niemniej schemat diagnostyczny zasadniczo obejmuje:

- ocenę stanu klinicznego chorego przeprowadzoną przez lekarza ogólnego;
- dalszą diagnostykę chorego przeprowadzoną przez lekarza specjalistę w oparciu o dodatkowe badania laboratoryjne i diagnostyczne;
- badania potwierdzające diagnozę [23].

Wczesną postać choroby Pompego rozpoznaje się na podstawie udokumentowanego braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzonego badaniem molekularnym [30]. W związku z przewagą objawów ze strony serca diagnostyka specjalistyczna wymaga zaangażowania kardiologa dziecięcego oraz wykonania badań takich jak: RTG (badanie rentgenowskie) klatki piersiowej, EKG (badanie elektrokardiograficzne), mające na celu ocenę występowania kardiomegalii i innych zaburzeń serca. Ponadto konieczne może być wykonanie dodatkowych testów oceniających stopień niewydolności oddechowej oraz innych objawów świadczących o chorobie Pompego [23].

Podstawą do rozpoczęcia procesu diagnostycznego u dorosłych są objawy zgłaszane przez chorego, na przykład osłabienie mięśni, problemy z poruszaniem się, oddychaniem (szczególnie w pozycji leżącej) [23].

W ramach diagnostyki wykonywanych jest szereg badań, których charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Wyniki badań wskazujące na obecność choroby Pompego

Badanie	Ocena
Badania neurologiczne zgodne z obowiązującymi standardami oraz ilościowa ocena siły mięśniowej	Rodzaj osłabienia mięśni: zazwyczaj proksymalne większe niż dystalne
Elektromiografia	<ul style="list-style-type: none">• Znacznie podwyższona wrażliwość błony mięśniowej;• Wyładowania miotoniczne (typowe lub atypowe, mogą być obserwowane tylko w mięśniach przykregostupowych)• Krótki potencjał czynnościowych jednostek ruchowych (mała amplituda i krótki czas trwania)
Badania przewodnictwa nerwowego	W normie
Badania układu oddechowego: natężona pojemność życiowa w pozycji siedzącej i leżącej	Spadek natężonej pojemności życiowej z pozycji siedzącej do pozycji leżącej wynoszący co najmniej 10% (wskazuje na osłabienie przepony)
Ocena parametrów laboratoryjnych: kinaza kreatynowa	W zakresie od normy do 15 razy powyżej górnej granicy normy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5]

Jeżeli wyniki badań opisanych w powyższej tabeli wskazują na chorobę Pompego lub inną niespecyficzną miopatię należy przeprowadzić ocenę stężenia kwaśniej alfa-glukozydazy we krwi, a u części zastosowanie znajduje biopsja mięśnia.

Jeśli wstępna diagnoza postawiona została na podstawie biopsji mięśnia, konieczna jest dodatkowa ocena stężenia kwaśniej alfa-glukozydazy w mięśniu lub we krwi.

Stwierdzenie obniżonego stężenia kwaśniej alfa-glukozydazy zarówno w przypadku pierwotnej oceny na podstawie wyniku z krwi, jak również biopsji mięśnia wymaga potwierdzenia wyniku na podstawie ponownej oceny aktywności kwaśniej alfa-glukozydazy w limfocytach, fibroblastach lub mięśniu (jeśli jest to możliwe) i/lub sekwencjonowania genu kodującego GAA. Pozytywny wynik tego testu świadczy o potwierdzonej diagnozie choroby Pompego [5].

3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

W postaci późnej rokowanie jest korzystniejsze niż w postaci niemowlęcej [30]. W postaci niemowlęcej zgon następuje najczęściej przed ukończeniem 1. roku życia w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej [11, 15]. W przypadku postaci

młodszej zgon następuje najczęściej przed ukończeniem 2. dekady życia [31]. Jego przyczyną jest głównie niewydolność oddechowa. W przypadku postaci późnej przebieg choroby różni się znacznie. U niektórych chorych następuje szybkie pogorszenie się czynności mięśni szkieletowych i oddechowych, a w konsekwencji dochodzi do utraty możliwości chodzenia i niewydolności oddechowej, a u innych przebieg choroby jest powolny [15].

3.8. Leczenie

W leczeniu choroby Pompego największe znaczenia ma enzymatyczna terapia zastępcza (ERT). Jedynym dostępnym lekiem stosowanym jako ERT jest αglukozydaza alfa. Po podaniu tego enzymu dożylnie dochodzi do przechwycenia go przez komórki mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego. Proces ten zachodzi za pomocą mechanizmu receptorowego sprzężonego z receptorem mannozo-6-fosforanowym [31].

Leczenie objawowe choroby polega na stosowaniu szeregu interwencji mających na celu zmniejszenie objawów ze strony poszczególnych układów i narządów. Leczenie jest zindywidualizowane i dostosowane do potrzeb chorych. Stosowane są między innymi leki mające na celu zmniejszenie kardiomiopatii oraz zaburzeń przewodzenia [28].

Chorzy z chorobą Pompego bez względu na jej postać powinni być poddani rehabilitacji ruchowej. Odpowiednie ćwiczenia rozciągające należy rozpocząć jak najwcześniej. W celu zapobiegania rozwojowi przykurczów i deformacji mięśni ćwiczenia te powinny stać się częścią codziennych aktywności. W przypadku wystąpienia przykurczów zalecane jest stosowanie urządzeń ortotycznych, a czasami niezbędna jest interwencja chirurgiczna. Ponadto, w przypadku niewydolności oddechowej i zespołu bezdechu sennego należy zastosować wentylację mechaniczną [11, 30, 31].

W przypadku łagodniejszych postaci choroby (typ młodzieńczy i dorosłych) pewne znaczenia ma odpowiednia dieta, która powinna być ubogocukrowa i bogato białkowa. Ponadto, należy stosować suplementację witamin i minerałów [11, 31].

W celu zapobiegania wtórnym komplikacjom u chorych należy stosować agresywną terapię zwalczającą infekcje, szczepienia (w tym szczepienia przeciwko grypie), a przez pierwsze dwa lata profilaktykę zakażenia wirusem RSV (ang. *respiratory syncytial virus* – wirus odpowiedzialny za infekcje dróg oddechowych) przy zastosowaniu paliwizumabu [28].

3.8.1. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii choroby Pompego:

- wytyczne *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine* (AANEM, amerykańskie stowarzyszenie medycyny nerwowo-mięśniowej i elektrodiagnostycznej) z roku 2012 dotyczące zasad leczenia późnej postaci choroby Pompego [11];
- wytyczne *Deegan 2007*, dotyczące zasad oceny i leczenia późnej postaci choroby Pompego [12];
- wytyczne *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG, amerykańskie kolegium ds. genetyki i genomiki) z roku 2006, dotyczące zasad rozpoznawania i leczenia choroby Pompego [1].

Wytyczne międzynarodowe jednoznacznie wskazują, iż ERT znajduje zastosowanie w leczeniu chorych ze zdiagnozowaną późną postacią choroby Pompego. Terapia rozpoczynana jest zazwyczaj po wystąpieniu objawów ze strony układu oddechowego i mięśniowo-szkieletowego. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna mieć miejsce co 6 do 12 miesięcy.

Wytyczne określają również szereg procedur i interwencji stosowanych w leczeniu objawowym. W ramach leczenia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych zalecana jest aktywność fizyczna. Dzięki codziennym ćwiczeniom chory zapobiega lub spowalnia rozwój przykurczy oraz deformacji mięśni. Terapia zaburzeń ze strony układu oddechowego obejmuje wczesne i agresywne leczenie infekcji, szczepienia, leczenie zaburzeń oddychania podczas snu, zastosowanie nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji, leczenie chorób współistniejących. Zaburzenia żołądka i jelit leczone są

poprzez zapewnienie odpowiedniego odżywiania (dieta wysokobiałkowa) oraz suplementację witamin i minerałów. Terapia zaburzeń kardiologicznych obejmuje zastosowanie leków w celu leczenia kardiomiopatii. Ponadto, zalecane jest stałe kontrolowanie zaburzeń rytmu serca.

Szczegółowy opis treści wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Podsumowanie międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia choroby Pompego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
AANEM 2012 [11]	Wytyczne leczenia choroby Pompego w oparciu o stadium zaawansowania i ciężkość choroby	
Chorzy przed wystąpieniem subiektywnych i obiektywnych objawów	Ocena stanu zdrowia chorych co 6 miesięcy w celu zbadania siły mięśni proksymalnych i funkcji układu oddechowego Należy rozpocząć stosowanie ERT w przypadku:	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia objawów; • wystąpienia osłabienia mięśni proksymalnych lub redukcji natężonej pojemności życiowej w pozycji stojącej lub leżącej.
Chorzy bez objawów subiektywnych, u których wystąpiły obiektywne objawy	Należy rozpocząć stosowanie ERT w przypadku:	<ul style="list-style-type: none"> • gdy u chorych presymptomatycznych wystąpiło osłabienie mięśni proksymalnych wykrywalne na skali <i>Medical Research Council</i> lub redukcja natężonej pojemności życiowej w pozycji stojącej lub leżącej.
Chorzy z objawami	Należy rozpocząć stosowanie ERT w przypadku:	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia redukcji natężonej pojemności życiowej w pozycji stojącej lub leżącej lub wzrostu osłabienia kończyn; • problemów w wykonywaniu czynności życia codziennego; • niezależnie od stosowania lub niestosowania przez chorego nieinwazyjnej wentylacji.
Chorzy z objawami o ciężkim nasileniu	Jeżeli chory musi jeździć na wózku inwalidzkim i stosuje inwazyjną wentylację w czasie dnia i nocy:	<ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane jest stosowanie ERT przez rok, a następnie ocena skuteczności terapii; • po roku terapii, ERT jest zalecana dla wybranych chorych, którzy wymagają dalszego stosowania inwazyjnej wentylacji, kwalifikacja dokonywana jest na podstawie informacji zebranych przez multidyscyplinarny zespół; • kontynuacja ERT, jeśli objawy ustabilizowały się lub nastąpiła poprawa.
Czas trwania ERT		<ul style="list-style-type: none"> • Terapia trwa rok po czym konieczna jest ocena czy należy ją kontynuować.
Monitoring		<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy otrzymujący ERT powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia przeciwciał IgG co 3 miesiące przez 2 lata a następnie raz do roku.
Ostrzeżenie związane z występowaniem działań niepożądanych		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	<p>Podczas terapii produktem Lumizyme[®] (również alglukozydaza alfa, zarejestrowana pod inną nazwą handlową niż lek dostępny w Polsce, czyli Myozyme[®]) u niektórych chorych zaobserwowano zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne, reakcje alergiczne o ciężkim nasileniu, reakcje autoimmunologiczne, dlatego chorym tym należy zapewnić odpowiednie leczenie (dodatkowe leki).</p>	
	<p>Leczenie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych</p>	
<p>Zajęcia fizyczne i terapia zajęciowa</p>	<p>Należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wdrożyć program ćwiczeń fizycznych; • unikać przepracowania, nadmiernego zmęczenia, wyczerpujących ćwiczeń i ekscentrycznych skurczów mięśni; • wykonywać suboptymalne ćwiczenia aerobowe; • jeśli to możliwe wdrażać aktywności funkcjonalne; • nauczyć chorego monitorowania tętna i oddechu w czasie wysiłku; • odpowiednio ćwiczenia rozciągające powinny być wcześniej rozpoczęte i powinny stać się częścią codziennych aktywności w celu zapobiegania lub spowolnienia rozwoju przykurczów i deformacji mięśni. 	
<p>Leczenie przykurczów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie urządzeń ortotycznych; • interwencja chirurgiczna. 	
<p>Suplementacja witaminami i minerałami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane jest stosowanie witaminy D, wapnia i bisfosfonianów zgodnie z wytycznymi dla innych chorób nerwowo-mięśniowych. 	
	<p>Leczenie zaburzeń układu oddechowego</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia (włączając szczepienia przeciwko pneumokokom i grypie); • wczesne i agresywne leczenie infekcji bakteryjnych i wirusowych; • usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych; • trening i edukacja chorego i rodziny odnośnie stosowania technik wspomagających mięśnie podczas kaszlu i wdechów; • leczenie zaburzeń oddychania podczas snu m.in. poprzez zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji; • leczenie chorób współistniejących takich jak astma lub kardiomiopatia; • rozważenie enzymatycznej terapii zastępczej. 	
	<p>Leczenie zaburzeń żołądka i jelit</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Zapewnienie odpowiedniego odżywienia składającego się z diety wysokobiałkowej (20-25% białka) oraz zwrócenie uwagi na zapewnienie odpowiedniego poziomu witamin i minerałów; zwrócenie chorym uwagi na konieczność odpowiedniego stosowania leków dostępnych bez recepty; chorzy stosujący ERT powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia przeciwciał IgG co 3 miesiące przez 2 lata a następnie raz do roku.
Deegan 2007 [12]	<p>Kryteria rozpoczęcia terapii</p> <p>Terapię mogą rozpocząć dzieci lub dorośli z potwierdzoną diagnozą choroby Pompego z występującym osłabieniem mięśni i/lub upośledzoną funkcją układu oddechowego prowadzącymi do pogorszenia jakości życia.</p> <p>Rozpoczęcie terapii uniemożliwiają:</p> <ul style="list-style-type: none"> niepewność co do diagnozy; biochemiczna i/lub genetyczna diagnoza choroby Pompego bez klinicznych objawów osłabienia mięśni lub upośledzonego funkcjonowania układu oddechowego prowadzącego do pogorszenia jakości życia; ciężka lub terminalna choroba inna niż choroba Pompego, co do której spodziewane jest, że skróci przewidywaną długość życia. <p>Wyjściowa ocena stanu zdrowia</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać ocenę układu oddechowego, mięśniowo-szkieletowego, stanu funkcjonalnego chorego, stopnia odżywienia, mowy oraz zdolności przetykania</p> <p>Obserwacja i ocena odpowiedzi na leczenie</p> <p>Należy dla każdego chorego ustalić indywidualne cele terapeutyczne w oparciu o wyniki uprzednio wykonanych badań. Celem terapeutycznym powinno być zahamowanie progresji choroby. Stabilizacja choroby też może być uznana za cel terapeutyczny. Ocena stanu zdrowia chorego powinna odbywać się co 6 miesięcy. Minimalnie standardowe badania oceniające odpowiedź na leczenie powinny zawierać: spirometryczną ocenę siły mięśni oddechowych, ręczny test mięśni oraz ocenę aktywności chorego podczas wykonywania codziennych czynności.</p> <p>Leczenie</p> <p>Produkt Myozyme® stosowany jest w dawce 20 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Na chwilę obecną doświadczenie w stosowaniu leku jest niewystarczające, żeby zezwolić za zindywidualizowanie dawki leku. Infuzja leku rozpoczynana jest od dawki 1 mg/kg mc./godz. i wzrasta inkrementalnie o 2 mg/kg/godz. co 30 min. aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 7 mg/kg/godz. Za zgodą lekarza przed infuzją mogą być stosowane leki przeciwhistaminowe i przeciwozgorączkowe.</p>
ACMG 2006 [1]	<p>Wytyczne ACMG opisują sposób diagnozy i leczenia choroby Pompego. Opis ich treści przedstawiono skrótoowo ponieważ nie są one aktualne z uwagi na fakt, iż w chwili ich wydania ERT w leczeniu tej choroby nie była jeszcze dostępna, a autorzy przytaczają głównie wyniki badań dotyczących jej zastosowania oraz wskazują, iż należy zwrócić uwagę lekarzy na objawy związane z chorobą, aby w razie ich wstąpienia terapia mogła być stosowana, kiedy tylko będzie dostępna.</p> <p>Objawy kardiologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków w celu leczenia kardiomiopatii;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none">• monitorowanie arytmii, włączając również chorych, którzy będą leczeni ERT.
Objawy ze strony układu oddechowego:	<ul style="list-style-type: none">• w zależności od występujących objawów (niedotlenienie, obturacyjny bezdech senny, depresja oddechowa) zastosować suplementację tlenu i/lub nieinwazyjną wentylację dodatnim ciśnieniem;• agresywne leczenie wszystkich infekcji płuc.
Odżywienie i zaburzenia żołądka i jelit:	<ul style="list-style-type: none">• zapewnienie odpowiedniego odżywienia składającego się z diety wysokobiałkowej (20-25% białka);• zwrócenie uwagi na zapewnienie odpowiedniego poziomu witamin i minerałów;• wdrożenie programu ćwiczeń po konsultacji z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu choroby Pompego.
Poprawa funkcjonowania mięśni:	<ul style="list-style-type: none">• zwiększenie korzyści biomechanicznych ruchu;• zapewnienie ćwiczeń, ruchu i delikatnego rozciągania w granicach stabilności fizjologicznej;• zapewnienie odpoczynku niezbędnego do uniknięcia nadmiernego obciążenia wysiłkiem;• stosowanie się do wytycznych odnośnie rozciągania opracowanych dla innych postępujących chorób mięśni;• zezwolenie na ruchy wyrównujące niezbędne do funkcjonowania, jednak należy zapobiegać negatywnym skutkom takim jak przykurcze i deformacje; Zapobieganie/minimalizacja/korekcja zaburzeń mięśniowo-szkieletowych: <ul style="list-style-type: none">• rozciąganie/pozycjonowanie;• interwencje ortotyczne i unieruchomienie;• urządzenia do siedzenia i pionizowania.
Ogólne zalecenia:	<ul style="list-style-type: none">• restrykcje odnośnie mycia rąk, agresywne leczenie infekcji;• rutynowe szczepienia (w tym szczepienie przeciwko pneumokokom);• szczepienie przeciwko grypie chorych i domowników, a kiedy wskazane stosowanie paliwizumabu;• ostrożne stosowanie leków dostępnych bez recepty oraz dodatkowych leków;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none">• należy zachować ostrożność przy stosowaniu środków znieczulających ze względu na możliwą kardiomiopatię

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1, 11, 12]

3.8.2. Rekomendacje międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujących rekomendacje dotyczące terapii stosowanej w leczeniu choroby Pompego:

- Rekomendacja *Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee* (PTAC, agencja działająca w Nowej Zelandii, wydająca rekomendacje dotyczące leków) z roku 2011, dotycząca zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z chorobą Pompego [22];
- Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii) z roku 2011, dotycząca zastosowania α-glukozydazy alfa u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego w ramach Programu Lekowego Ratującego Życie (ang. *Life Saving Drug Program*) [21];
- Rekomendacja *Committee to Evaluate Drugs* (CED, komitet do spraw ewaluacji leków, działający w Kanadzie) z roku 2009, dotycząca zastosowania α-glukozydazy alfa u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego [10];
- Rekomendacja *Ministry of Health and Long-Term Care*, Kanada (MHLTC, Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej w Kanadzie) z roku 2009, dotycząca zasad refundacji α-glukozydazy alfa u chorych z późną postacią choroby Pompego w ramach programu ograniczonego dostępu (ang. *Exceptional Access Program*) [18];
- Rekomendacja *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC, Kanadyjski Komitet ds. tworzenia dokumentacji refundacyjnej) z roku 2007, dotycząca zastosowania α-glukozydazy alfa u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego [8];
- Rekomendacja *Health Canada* (kanadyjska organizacja rządowa) z roku 2007, dotycząca zastosowania α-glukozydazy alfa u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego [13];

- Rekomendacja *The Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2007, dotycząca zastosowania αglukozydazy alfa u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego [27];
- Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2006, dotycząca zastosowania αglukozydazy alfa u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego [4];
- *La Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2006, dotycząca zastosowania αglukozydazy alfa u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego [16].

Rekomendacje odnośnie zastosowania αglukozydazy alfa w leczeniu późnej postaci choroby Pompego są rozbieżne. Większość rekomendacji jest negatywna. Jako uzasadnienie podawana jest niska jakość dowodów naukowych, trudność interpretacji ich wyników oraz niewykazanie pozytywnego wpływu leku na istotne klinicznie punkty końcowe. Pozytywną rekomendację wydało kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej, jednak lek zgodnie z tą rekomendacją powinien być stosowany tylko w ramach programu ograniczonego dostępu. Pozytywna rekomendacja została również wydana przez organizację *Health Canada*, która uznała, że należy rekomendować stosowanie tego leku u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Pompego. Z kolei rekomendacja AWMSG wskazuje, że nie jest rekomendowane stosowanie αglukozydazy u dorosłych, jednak powinna być ona stosowana u chorych z młodzieńczą postacią choroby (młodzieńcza postać jest zaliczana do późnego stadium).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 3.
Podsumowanie międzynarodowych rekomendacji dotyczących leków stosowanych w terapii choroby Pompego

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja	Uzasadnienie
PTAC 2011 [22]	Negatywna	Dane wskazują, że optymalną dawką αglukozydazy alfa jest 20 mg/kg mc., a stosowanie jej w wyższych dawkach nie niesie ze sobą dodatkowych korzyści.
		Jakość dowodów naukowych odnośnie zastosowania αglukozydazy alfa w leczeniu choroby Pompego jest niska, a ich siła słaba do umiarkowanej. Wyniki wskazują na korzyść ze stosowania leku w odniesieniu do niektórych punktów końcowych nieistotnych klinicznie, jednak wpływ na zachorowalność oraz śmiertelność w długim okresie czasu pozostaje nieznany. Istnieją nieliczne dowody na to, iż lek ten może być stosowany u chorych z ustalonym rozpoznaniem choroby, z nieodwracalną krańcową niewydolnością narządów.
		Pomimo świadomości, iż pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Pompego mają niezaspokojone potrzeby zdrowotne, Komisja wskazuje na brak dowodów na klinicznie istotną korzyść ze stosowania tego leku i nieproporcjonalnie wysokie koszty.
PBAC 2011 [21]	Odroczona/ Negatywna	Pomimo dostarczenia nowych dowodów naukowych przed podmiot odpowiedzialny, z uwagi na fakt, iż dowody są nieliczne, a ich interpretacja jest problematyczna, w dalszym ciągu nie jest jasne czy zastosowanie αglukozydazy alfa znacząco przedłuża życie chorych.
		PBAC odracza wydanie decyzji do momentu dostarczenia dodatkowych danych odnośnie wpływu na przeżycie chorych.
		W rekomendacji określono również komparator dla αglukozydazy alfa, za który uznano standardową (paliatywną) terapię w tym: intensywne wspomaganie funkcji układu oddechowego, opieka kardiologiczna, terapia dietą, świadczenia rehabilitacyjne.
CED 2009 [10]	Negatywna/ Pozytywna	Po analizie dostępnych danych CED nie rekomenduje finansowania αglukozydazy alfa w leczeniu chorych ze zdiagnozowaną późną postacią choroby Pompego.
		Na podstawie rekomendacji CED została wydana pozytywna rekomendacja opisana poniżej (MHLTC 2009).

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja	Uzasadnienie
MHLTC 2009 [18]	Pozytywna	<p>αglukozydaza alfa może być finansowana dla chorych ze zdiagnozowaną późną postacią choroby Pompego w ramach <i>Ontario Public Drug Program</i> po spełnieniu następujących wymagań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba Pompego zdiagnozowana na podstawie analizy enzymatycznej lub analizy mutacji oraz objawy kliniczne wskazujące na późną postać choroby w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ znaczące upośledzenie siły mięśni (z powodu choroby Pompego) potwierdzone odpowiednim badaniem dla mięśni proksymalnych i dystalnych i/lub ○ znaczące upośledzenie funkcji układu oddechowego (definiowane jako stosowanie metody wspomagającej oddychanie CPAP (ang. <i>continous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) lub BiPAP (ang. <i>bilevel positive airway pressure</i> – urządzenie do nieinwazyjnej wentylacji ciśnieniem dodatnim dostarczającym przez maskę twarzową lub nosową)); • chorzy niespełniający kryteriów refundacji αglukozydazy alfa dla osób z niemowlęcą postacią choroby; • chorzy niestosujący przewlekle inwazyjnej mechanicznej wentylacji (np. rurka tracheotomijna lub wewnątrzchtawicza); • stan zdrowia wg skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)): 1 do 3; • brak innych zagrażających życiu chorób, w przypadku których jest mało prawdopodobnym, żeby ERT wpływała na ich rokowanie (np. nerwiak niedojrzały, białaczka). <p>Leczenie powinno odbywać się w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu choroby Pompego.</p> <p>Dawkowanie: 20 mg/kg mc., i.v., co 2 tygodnie. Wyższe dawki nie będą finansowane ze środków płatnika. Zapytanie o możliwość zastosowania niższej dawki powinno być wysłane do oceny klinicznej przez specjalistę w dziedzinie genetyki.</p> <p>W przypadku, gdy chory w czasie leczenia znajdzie się w jednej z niżej wymienionych kategorii, leczenie nie będzie kontynuowane, aż do momentu wykazania, że terapia może przynieść choremu korzyść analizowaną w kategoriach stabilizacji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biopsja mięśni wskazuje na całkowite zwłóknienie; • chorzy z oczekiwaną długością życia niższą niż 6 miesięcy, niezależnie od przyczyny; • chorzy stosujący przewlektą inwazyjną wentylację mechaniczną. <p>Kontynuacja terapii będzie rozważona u chorych spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, u których siła mięśni ustabilizowała się lub poprawiła (jeżeli wyniki wg ECOG spadł o 1 stopień w czasie 6 miesięcy i spadek nastąpił w 2 kolejnych 6-mies. okresach, rozważa się zaprzestanie stosowania ERT); • chorzy w dalszym ciągu nie wymagają przewlekłej inwazyjnej mechanicznej wentylacji (np. rurka tracheotomijna lub wewnątrzchtawicza); • pacjenci nie mogą być obłożnie chorzy (jakakolwiek aktywność fizyczna powoduje dyskomfort, a objawy występują nawet w spoczynku) ani zakwalifikowani do leczenia interwencyjnego (np. chirurgiczne);

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja	Uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • nie występują inne zagrażające życiu choroby, w przypadku których jest mało prawdopodobnym, żeby ERT wpływała na ich rokowanie (np. nerwiak niedojrzały, białaczka); • chorzy, u których nie odnotowano zagrażających życiu komplikacji związanych ze stosowaniem ERT (reakcje związane z infuzją leku o ciężkim nasileniu), które nie mogą być wyleczone przy pomocy innych środków i jest mało prawdopodobne, aby chorzy czerpali dalsze korzyści ze stosowania ERT; • chory stosował się do zaleceń odnośnie zalecanego dawkowania leku w celu optymalnej kontroli objawów choroby; • chory stosował się do zaleceń odnośnie monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii; • leczenie jest przeprowadzane w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu choroby Pompego • dawkowanie zgodne z opisanym powyżej.
CEDAC 2007 [8]	Negatywna	CEDAC rekomenduje finansowanie αglukozydazy alfa tylko w leczeniu niemowlęcej postaci choroby Pompego. Nie jest rekomendowane stosowanie tego leku u chorych z młodzieńczą i późną postacią tej choroby, ponieważ istniejące dowody naukowe są niewystarczające do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii.
Health Canada 2007 [13]	Pozytywna	<p>W oparciu o dane dotyczące jakości produktu, skuteczności i bezpieczeństwa, po rozważeniu korzyści i ryzyka w opinii Health Canada zastosowanie αglukozydazy alfa jest korzystne u chorych na chorobę Pompego.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż rekomendacja została wydana w oparciu o dane z dowodów naukowych dotyczących zastosowania leku przede wszystkim u chorych z niemowlęcą postacią choroby Pompego. W rekomendacji nie wskazano jednak, że dotyczy ona tylko tej podgrupy chorych.</p>
SMC 2007 [27]	Negatywna	<p>SMC nie rekomenduje stosowania αglukozydazy alfa w ramach NHS w Szkocji w leczeniu choroby Pompego.</p> <p>Leczenie u chorych z niemowlęcą postacią choroby znacząco wydłuża przeżycie chorych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Dowody są mniej jasne dla chorych, u których już jest stosowane wspomaganie funkcji układu oddechowego lub chorych z późną postacią choroby Pompego. Nie przedstawiono danych dotyczących analizy ekonomicznej.</p>
AWMSG 2006 [4]	Negatywna/ Pozytywna	<p>AWMSG rekomenduje stosowanie αglukozydazy alfa w leczeniu choroby Pompego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jednak z wykluczeniem chorych z późną postacią choroby, z powodu niewystarczających danych odnośnie efektywności klinicznej leku w tej grupie chorych.</p> <p>AWMSG wskazał jednak, że lek ten powinien być dostępny dla chorych z młodzieńczą postacią choroby.</p> <p>Rekomendowane jest aby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymujący αglukozydazę alfa zostali włączeni do rejestru chorych na chorobę Pompego; • leczenie było stosowane pod nadzorem specjalisty doświadczonego w leczeniu choroby Pompego lub innych chorób nerwowo-mięśniowych; • terapia była stosowana zgodnie z przyjętymi wytycznymi w wyznaczonych do tego ośrodkach; • AWMSG zweryfikowało wydaną rekomendację w przypadku

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja	Uzasadnienie
		pojawienia się nowych dowodów naukowych.
HAS 2006 [16]	Negatywna	<p>HAS nie rekomenduje wpisania αglukozydazy alfa na listę leków stosowanych przez szpitale i służby publiczne w leczeniu chorych z późną postacią choroby Pompego (lek jest rekomendowany w leczeniu niemowlęcej postaci choroby)</p> <p>Zwrócono, również uwagę na fakt, iż istnieje grupa chorych z późną postacią choroby Pompego aktualnie leczonych αglukozydazą alfa w ramach autoryzacji tymczasowej. Podjęto decyzję, iż chorzy ci powinni kontynuować terapię, jednak okresowo dla każdego przypadku niezależnie należy oceniać korzyści z leczenia w celu decyzji o kontynuacji terapii.</p> <p>Nowodiagnozowani powinni być włączani do badań klinicznych, w których stosowana jest αglukozydaza alfa.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [4, 8, 10, 13, 16, 18, 21, 22, 27]

3.8.3. Wytyczne i rekomendacje polskie

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących leczenia chorych na chorobę Pompego. Odnaleziono natomiast stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM z dnia 5 maja 2008 roku, dotyczące finansowania ze środków publicznych αglukozydazy alfa (Myozyme®) w leczeniu choroby Pompego [2].

Rada Konsultacyjna rozważała zasadność finansowania αglukozydazy alfa w leczeniu choroby Pompego, w ramach programu terapeutycznego [2].

Na podstawie dostępnych dowodów Rada Konsultacyjna nie rekomendowała finansowania ze środków publicznych αglukozydazy alfa w innych niż niemowlęca postaciach choroby Pompego [2].

W uzasadnieniu rekomendacji dla innych niż niemowlęca postaci choroby podano informację, iż ocena została wykonana w oparciu o wyniki badania randomizowanego, w którym wykazano niewielką skuteczność kliniczną αglukozydazy alfa. Wskazano również, że przy miernych wynikach klinicznych i wysokim koszcie, koszt uzyskania efektu zdrowotnego jest bardzo wysoki (zdecydowanie wyższy niż akceptowalny próg rekomendowany przez WHO) [2].

Rada Konsultacyjna uznała też, że w leczeniu chorób rzadkich, do których zalicza się choroba Pompego, bardzo drogimi lekami wskazane jest współfinansowanie przez producentów tych leków oraz organizacje pozarządowe [2].

3.8.4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Terapia chorych z chorobą Pompego polega na zastosowaniu enzymatycznego leczenia substytucyjnego. W Polsce jedyną dostępną terapią enzymatyczną jest αglukozydaza alfa (produkt leczniczy Myozyme[®]). Obecnie terapia ta finansowana jest ze środków publicznych jedynie u chorych z postacią wczesną choroby Pompego, która została zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności αglukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub w fibroblastach skóry, potwierdzona badaniem molekularnym. Kwalifikację do *Programu lekowego leczenia choroby Pompego* dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W ramach programu lekowego chorzy otrzymują αglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg mc. podawaną raz na dwa tygodnie, w postaci infuzji [30].

Należy podkreślić, że jedynie ERT może opóźnić wystąpienie objawów choroby Pompego, bądź złagodzić obraz fenotypowy tej choroby [30]. Dzięki temu stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej może wydłużyć przeżycie chorych oraz poprawić ich jakość życia.

4. Interwencja – αglukozydaza alfa

Produkt leczniczy Myozyme[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 29 marca 2006 roku (ostatnie przedłużenie pozwolenia: 29 marca 2011 r.). Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Genzyme Europe B.V. Myozyme[®] jest dostępny w postaci proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 50 mg αglukozydazy alfa. Po rozpuszczeniu roztwór zawiera 5 mg αglukozydazy alfa/ml, natomiast po rozcieńczeniu stężenie wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml [9].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) należy ona do grupy farmakoterapeutycznej: inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy; kod ATC: A16AB07 [9].

4.1. Działanie leku

Uważa się, że produkt leczniczy Myozyme[®] przywraca aktywność lizosomalnej kwaśnej glukozydazy alfa, prowadząc do stabilizacji lub odbudowy funkcji mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (w tym mięśni oddechowych) [9].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

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) [9].

Produkt leczniczy Myozyme[®] jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku [9].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zalecana dawka αglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg mc. Dawka jest podawana raz na dwa tygodnie [9].

Produkt leczniczy Myozyme[®] należy podawać stopniowo w postaci infuzji dożylniej. Zaleca się rozpoczęcie infuzji z szybkością początkową 1 mg/kg mc./h (miligram/kilogram masy ciała/godzinę) i stopniowe jej zwiększanie o 2 mg/kg mc./h co 30 minut, aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg mc./h, o ile nie wystąpią objawy reakcji związanych z infuzją [9].

4.4. Działania niepożądane

W poniżej tabeli zaprezentowano działania niepożądane (zgłoszone u przynajmniej 2 chorych) 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana

(nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ze względu na małą liczbę chorych z chorobą Pompego, działanie niepożądane, które wystąpiło u 2 chorych, jest klasyfikowane jako częste [9].

Tabela 4.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z chorobą Pompego leczonych αglukozydazą alfa

	Częstość występowania	Działanie niepożądane		Dodatkowe działanie niepożądane
		Wczesna postać choroby Pompego ²	Późna postać choroby Pompego ³	Wczesna i późna postać choroby Pompego
Zaburzenia układu immunologicznego	Często		Nadwrażliwość	
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój		
	Nieznana			Niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drżenie	Zawroty głowy, drętwienia, ból głowy*	
	Nieznana			Drżenie, ból głowy
Zaburzenia w obrębie oka	Nieznana			Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	Bardzo często	Tachykardia		
	Często	Sinica		
	Nieznana			Zatrzymanie akcji serca, bradykardia, tachykardia, sinica
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca		
	Często	Nadciśnienie, błądź	Uderzenia gorąca	
	Nieznana			Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, skurcz naczyń, błądź
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej	Bardzo często	Przyspieszenie oddechu, kaszel		
	Często		Ucisk w gardle	

² Działania zgłoszone u 39 chorych z wczesną postacią choroby Pompego w dwóch badaniach klinicznych.

³ Działania zgłoszone u 60 chorych z późną postacią choroby Pompego w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo.

	Częstość występowania	Działanie niepożądane		Dodatkowe działanie niepożądane
		Wczesna postać choroby Pompego ²	Późna postać choroby Pompego ³	Wczesna i późna postać choroby Pompego
	Nieznana			Zatrzymanie oddechu, bezdech, niewydolność oddechowa, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk gardła, duszność, przyspieszenie oddechu, ucisk w gardle, świst krtaniowy, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty		
	Często	Odbijanie, nudności	Biegunka, wymioty, nudności*	
	Nieznana			Ból brzucha, odbijanie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Pokrzywka, wysypka		
	Często	Rumień, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka plamkowa, wysypka grudkowa, świąd	Pokrzywka, wysypka grudkowa, świąd, nadmierna potliwość	
	Nieznana			Obrzęk okołoczołowy, siność siatkowata, zwiększone łzawienie, wysypka, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często		Skurcz mięśni, drżenie mięśni, bóle mięśni	
	Nieznana			Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana			Zespół nerczycowy, białkomocz
Zaburzenia ogólne	Bardzo często	Gorączka		

Częstość występowania	Działanie niepożądane		Dodatkowe działanie niepożądane
	Wczesna postać choroby Pompego ²	Późna postać choroby Pompego ³	Wczesna i późna postać choroby Pompego
Często	Drażliwość, dreszcze	Gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, obrzęk miejscowy, zmęczenie*, uczucie gorąca	
Nieznana			Bóle w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, uczucie gorąca, gorączka, dreszcze, dyskomfort w klatce piersiowej, drażliwość, uczucie zimna w obwodowych częściach ciała, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie nasycenia krwi tlenem	
	Często	Przyspieszenie rytmu serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego, podwyższenie temperatury ciała	Zwiększenie ciśnienia tętniczego
	Nieznana		Zmniejszenie nasycenia krwi tlenem, przyspieszenie rytmu serca.

* Działanie zgłoszone częściej w grupie z placebo niż w grupie z produktem Myozyme® u pacjentów z późną postacią choroby Pompego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Myozyme®* [9]

U niewielkiego odsetka chorych (poniżej 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 chorych stwierdzano różnorodne objawy przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza ze strony układu oddechowego, układu krążenia, obrzęki i (lub) objawy skórne [9].

U chorych, u których odnotowano umiarkowane, ciężkie lub nawracające reakcje związane z infuzją, oznaczono przeciwciała klasy IgE (immunoglobuliny E), swoiste dla α-glukozydazy alfa; dodatni wynik badania otrzymano u kilku pacjentów, w tym u kilku, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna [9].

W przypadku α-glukozydazy alfa donoszono o zespole nerczycowym i poważnych reakcjach skórnych, przypuszczalnie o podłożu immunologicznym, w tym wrzodziejących i martwiczych zmianach skórnych [9].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów

[REDACTED]

3. Status leku sierocego (orphan drug)

„Finansowanie leczenia chorób rzadkich często wiąże się z wyższymi kosztami terapii jednostkowej. Spowodowane jest to tym, że koszt opracowania nowej technologii przeznaczonej do leczenia chorób rzadkich jest co prawda porównywalny z kosztem tworzenia każdej innej innowacyjnej technologii medycznej, jednak populacja docelowa jest znacznie mniejsza. Jednocześnie, podmiot odpowiedzialny rozpoczynający prace badawcze, a następnie produkcję leku, oczekuje co najmniej zwrotu poniesionych na badania nakładów. Te z kolei, przy ograniczonej liczbie chorych, można osiągnąć jedynie ustalając odpowiednio wysokie ceny preparatów. Zwrot poniesionych na badania nakładów jest o tyle istotny, że bez jego gwarancji firmy nie będą opracowywać nowych leków, które mogłyby mieć zastosowanie w leczeniu chorób rzadkich” [17].

Definicja choroby rzadkiej przyjęta w Unii Europejskiej mówi, że jest to choroba występująca nie częściej niż u 5 na 10 000 osób [17]. Na podstawie tego kryterium choroba Pompego zalicza się do chorób rzadkich. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w ramach pracy magisterskiej zatytułowanej *Wymiar kliniczny, ekonomiczny i społeczny chorób rzadkich i ultra-rzadkich na przykładzie choroby Pompego* [6] wskazują, że w Polsce jest 16 chorych z późną postacią choroby Pompego.

W związku z tym, produkt leczniczy Myozyme®, stosowany w leczeniu choroby Pompego, w dniu 14 lutego 2001 roku został uznany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) za „lek sierocy” [25].

„Decyzje refundacyjne dotyczące nowo wprowadzanych technologii medycznych, które posiadają status „orphan drug”, powinny być podejmowane z uwzględnieniem efektywności kosztowej terapii w ramach oceny technologii medycznych. Nie jest jednak wymagane w tym przypadku przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej, a jedynie uzasadnienie ceny leku. Przeprowadzając pełną analizę ekonomiczną, należy się spodziewać wyższych wartości współczynników efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów niż w analizach technologii powszechnie stosowanych. Jest to oczywiście związane z relatywnie wyższą ceną leku, a tym samym wyższymi kosztami całej terapii, Dlatego nie należy w takim wypadku oczekiwać progu opłacalności definiowanej na poziomie niższym niż trzykrotna wartość PKB (produkt krajowy brutto) per capita za QALY” (ang. *quality-adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość) [17].

Analiza ekonomiczna bywa natomiast niezbędna z punktu widzenia producenta leku, stanowiąc ważne narzędzie przy opracowywaniu ewentualnych scenariuszy podziału rynku oraz pomocne w negocjacjach cenowych z regulatorem.

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania α-glukozydazy alfa

α-glukozydaza alfa jest finansowana w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Pompego*. Na podstawie kryteriów kwalifikacji stwierdzono, że program ten obejmuje chorych z wczesną postacią choroby (typ niemowlęcy) [30]. Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.* cena hurtowa brutto i wysokość limitu finansowania 1 fiolki o pojemności 20 ml produktu leczniczego Myozyme® wynosi 2 024,61 PLN [20]. Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku leczenia późnej postaci choroby Pompego α-glukozydaza alfa nie jest finansowana ze środków publicznych.

Tabela 5.

Grupa limitowa, cena, limit finansowania oraz poziom odpłatności dla produktu leczniczego Myozyme® finansowanego ze środków publicznych w ramach Programu lekowego leczenia choroby Pompego (wczesnej postaci)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Alglucosidasum alfa	Myozyme®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,05 g/fiol.	1 fiol.a 20 ml	1052.0, Alglucosidase alfa	1892,16	2024,61	2024,61	Bezpłatnie

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.* [20].

7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

7.1. Analiza kliniczna

[Redacted content]

[Redacted text block]

7.2. Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Załączniki

8.1. Spis tabel

Tabela 1. Wyniki badań wskazujące na obecność choroby Pompego	16
Tabela 2. Podsumowanie międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia choroby Pompego	20
Tabela 3. Podsumowanie międzynarodowych rekomendacji dotyczących leków stosowanych w terapii choroby Pompego	27
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z chorobą Pompego leczonych αglukozydazą alfa.....	33
Tabela 5. Grupa limitowa, cena, limit finansowania oraz poziom odpłatności dla produktu leczniczego Myozyme® finansowanego ze środków publicznych w ramach <i>Programu lekowego leczenia choroby Pompego (wczesnej postaci)</i>	39

9. Bibliografia

[Redacted bibliography text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]