



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku VPRIV (welagluceraza alfa)
we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I
preparatem welagluceraza alfa**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-9/2013

Data ukończenia: 29 sierpień 2013

Karta niejawnosci

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Polska Sp. z o.o., Warsaw Financial Center, ul. Emilii Plater 53, 02- 013 Warszawa o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

ERT – (ang. *Enzyme Replacement Therapy*) enzymatyczna terapia zastępcza

FVC – (ang. *Forced Vital Capacity*) natężona pojemność życiowej

FEV – (ang. *Forced Expiratory Volume*) natężona objętość wydechowej

GD – (ang. Gaucher Disease) choroba Gauchera

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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.)

MD – (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

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.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

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 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

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

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny [1]-[4]	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	19
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	19
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	26
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	46
4. Ocena analizy ekonomicznej	47
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	47
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	47
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	51
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	56
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	57
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	57
5. Ocena analizy wpływu na budżet	58
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	60
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	60
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	63
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	64
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	64
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	65
9.1. Rekomendacje kliniczne	65
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	66
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	66
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	66
11. Opinie ekspertów.....	68
12. Kluczowe informacje i wnioski	69
13. Źródła.....	72
14. Załączniki	76

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 2.07.2013, MZ-PLA-460-12499-760/LP/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło) 09.09.2013

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: Vpriv (welagluceraza alfa) 400 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 20 ml, kod EAN: 5909990816774

Wnioskowane wskazanie: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

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?

- TAK NIE

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:

Shire Polska Sp. z o.o.
Warsaw Financial Center
ul. Emilii Plater 53
02- 013 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Genzyme – Cerezyme (imigluceraza)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

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

- VPRIV, welagluceraza alfa,

w ramach programu lekowego: leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75).

Na podstawie art. 35 ust. 1 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.). Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 11 lipca 2013 r. poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla preparatu VPRIV względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 21 sierpnia 2013 r. Wnioskodawca przekazał do AOTM uzupełnione analizy z usunięciem niezgodności podanych w wezwaniu Ministra Zdrowia.

Preparat VPRIV nie był finansowany ze środków publicznych w Polsce.

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

Wnioskowana technologia nie była przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Opinia RP/Rekomendacja Prezesa AOTM
Opinia RP nr 19/2013 z dnia 4 lutego 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie zakres programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” (ICD-10 E 75), realizowanego dotychczas w oparciu o zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2009, 140, 1148, z późn. zmianami; pozycja 15 załącznika do Rozporządzenia), zmodyfikacjami, poprawkami i uzupełnieniami programu uwzględnionymi w załączniku do pisma MZ - PLA-460-12499-491/LP, w odpowiedzi na propozycje zgłoszone przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, stanowiącym jednocześnie Załącznik B.23 do</p>

Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

	<p>Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Ministra Zdrowia, poz. 103), które weszło w życie 01 stycznia 2013, poza koniecznością wykonania badań genetycznych.</p> <p>Rada zwraca jednocześnie uwagę, że jeśli w nazwie programu ma być używany kod ICD-10 dla choroby Gauchera to powinien być to kod E 75.2 lub wręcz E 75.220 (ILDS), celem odróżnienia od wielu innych chorób spichrzeniowych wymienionych pod wspólnym kodem E 75, a nie objętych programem lekowym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Program lekowy „Leczenie choroby Gauchera” (ICD-10 E 75), oparty jest o stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) z użyciem imiglucerazy (Cerezyme), w grupie kilkudziesięciu chorych, spełniających kliniczne i diagnostyczne kryteria włączenia do terapii, określone w opisie programu. Podstawową zmianą w proponowanym zapisie programu jest poszerzenie zakresu stosowanych dawek imiglucerazy od 15 do 60 U/kg m.c. z dotychczasowego zakresu 30–60 U/kg m. c., z jednoczesnym odejściem od sztywnego zapisu 2 tygodni między kolejnymi podaniami leku i propozycją wprowadzenia ruchomego przedziału czasowego 14 ± 3 dni. Możliwość stosowania dawek od 15 U/kg m. c. jest zgodna z aktualną charakterystyką produktu oraz rekomendacjami Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA);</p> <p>European Medicines Agency; Updated temporary treatment recommendations for Cerezyme; Doc. Ref. EMEA/665112/2009 z 22 października 2009). W cytowanym dokumencie określono grupy chorych, u których mogą lub powinny być zalecane dawki w przedziale 15-30 U/kg m.c. lub też wskazane jest leczenie alternatywne. W rekomendacjach tych podkreśla się jednak, że niskie dawki nie powinny być stosowane w przypadkach zmian w obrębie układu kostnego.</p> <p>Wprowadzenie przedziału czasowego 14 ± 3 dni między kolejnymi etapami kuracji pozwoli na uniknięcie sytuacji konfliktowych między świadczeniodawcami a płatnikiem świadczeń, w sytuacjach losowych, niezawinionych przez świadczeniodawców. Rekomendacje EMA także uwzględniają możliwość stosowania niższych dawek leku lub dłuższych przerw między kolejnymi etapami kuracji, zależnie od indywidualnej oceny sytuacji klinicznej pacjenta.</p> <p>W projekcie programu wprowadzono precyzyjniejsze, w porównaniu do poprzednich, kryteria włączenia i wyłączenia świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz przekazano decyzję o przedłużeniu leczenia do kompetencji Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.</p> <p>Zmodyfikowano również listę badań diagnostycznych, wykonywanych w ramach programu, w celu kwalifikacji pacjenta do leczenia oraz celem monitorowania przebiegu terapii.</p> <p>Rada uważa, że badanie molekularne powinno być obligatoryjne w każdym przypadku choroby Gauchera. Jest to badanie jednorazowe, a jego koszt wynosi 2-5 % (!) uśrednionych rocznych kosztów leczenia pacjenta.</p> <p>Zmiany w zakresie programu leczenia choroby Gauchera nie powinny generować wzrostu kosztów realizacji programu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 27/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie choroby Gauchera” 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></p> <p>Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu zdrowotnego, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy 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.).</p> <p>W zleceniu Minister Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania.</p> <p>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 Gauchera” w zakresie programu zdrowotnego, gdyż w jego ocenie istotnie poprawią one dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p> <p>Zgodnie z interpretacją Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2009 r. (znak: MZ-PLO-460-5348-111/GK/09), przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2009 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.), w ww. sprawie nie jest wymagany raport w sprawie oceny świadczenia gwarantowanego.</p>

2.4. Problem zdrowotny [1]-[4]

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Uwarunkowana genetycznie choroba spichrzeniowa, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Defekt polega na deficycie aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy, który uniemożliwia rozkład glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu.

Epidemiologia

Choroba Gauchera jest najczęściej występującą chorobą spichrzeniową. Występuje z częstością 1 na 40 tys. mieszkańców Europy i 1:500-1:1000 w populacji Żydów Aszkenazyjskich.

W przybliżeniu, choroba Gauchera I typu występuje u 90% pacjentów, z częstością wynoszącą od 1:40 000 do 1:86 000 żywych urodzeń.

Etiologia i patogeneza

Konsekwencją niedoboru beta-glukocerebrozydazy jest gromadzenie glukocerebrozydu z agregującymi z nim lipidami i białkami w lizosomach makrofagów tkankowych. Makrofagi tkankowe występują przede wszystkim w śledzionie, wątrobie, szpiku, kościach, płucach i węzłach chłonnych. Zmienione patologicznie, nazwane komórkami Gauchera, naciekają te narządy.

Klasyfikacja

ICD-10: N 75

Objawy neurologiczne są najważniejszym kryterium podziału klinicznego na postaci:

- nieneuropatyczną (typ 1)
- neuropatyczną (typ 2 i 3)

Typ 1 występuje częściej w populacji kaukaskiej. W przeciwieństwie do postaci neuropatycznej (typy 2 i 3) objawy kliniczne pojawiają się w każdym wieku, zwykle po okresie dzieciństwa, a czasami dopiero u osób dorosłych. Choroba Gauchera typu 2 występuje rzadziej niż typu 1 (1 na 100 tys.). Charakteryzuje ją szybki postęp zmian neurologicznych, a także zajęcie narządów wewnętrznych, co prowadzi do zgonu w ciągu pierwszych 2 lat życia. Objawy kliniczne w typie 3 (częstość występowania podobna jak typie 2) narastają wolniej, pośrednio między typem 1 i 2, pojawiają się w dzieciństwie i prowadzą do zgonu między 2 a 4 dekadą życia.

Obraz kliniczny

Charakterystycznym objawem klinicznym jest znaczne powiększenie śledziony. Wątroba powiększa się zwykle 1,5-2-krotnie. Do najważniejszych objawów hematologicznych zalicza się: niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, zaburzenia krzepnięcia, podwyższone stężenie ferrytyny, niskie stężenie witaminy B12.

W typie 1 nasilenie większości objawów zwykle jest niewielkie i wynika z powiększenia śledziony, hipersplenizmu i nacieczenia szpiku przez komórki Gauchera. Objawem mało charakterystycznym, ale uciążliwym i często zgłaszanym przez pacjentów, jest zmęczenie. Najprawdopodobniej wiąże się ono z 40% większym spoczynkowym zużyciem energii w porównaniu do osób zdrowych. Objawy kostne występują u ok. 80% chorych z typem 1. Mogą one być różnorodne. Stwierdza się: przewlekłe, a często napadowe bóle kostne; osteopenię; martwicę kości; ogniska osteolityczne; złamania patologiczne.

Do charakterystycznych zmian kostnych należą zniekształcenia dystalnego odcinka kości udowej przypominające kształt kolby Erlenmeyera. Charakter objawów kostnych jest zwykle postępujący i prowadzi do kalectwa. Czasami, zwłaszcza w okresie wzrostu, występują aseptyczne kostne kryzy bólowe dystalnego odcinka kości udowej i proksymalnego odcinka piszczeli.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania choroby Gauchera są badania enzymatyczne:

- badanie aktywności glukocerebrozydazy w leukocytach (norma Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie: $5 \pm 2,4$; tzn. 2,7-7,4 nmol/mg białka/h). W chorobie Gauchera aktywność enzymu wynosi $\leq 30\%$ normy
- badanie aktywności chitotriozydazy w surowicy (norma IPIN poniżej 150 nmol/ml/h). Aktywność chitotriozydazy, która u chorych może być nawet kilkaset razy wyższa, odzwierciedla stopień nagromadzenia glukocerebrozydu w makrofagach i jest czułym wskaźnikiem skuteczności leczenia.

U pewnego odsetka chorych aktywność glukocerebrozydazy w leukocytach mieści się w granicach normy. Dlatego w celu rozpoznania choroby konieczne jest oznaczenie aktywności tego enzymu w hodowanych fibroblastach skóry (norma IPIN 111-455 nmol/mg białka/h).

W diagnostyce przydatne są też badania molekularne. Gen glukocerebrozydazy znajduje się na chromosomie 1q21. Najczęściej stwierdza się mutacje: N370S i L444P. U homozygot N370S przebieg choroby jest łagodny i determinuje postać bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

Badania obrazowe

Najbardziej czułą metodą wykrywania zmian w układzie kostnym jest RTG. Metodą alternatywną jest badanie tomograficzne.

Badanie szpiku

Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

Badanie histopatologiczne szpiku nie jest podstawą rozpoznania, ponieważ komórki podobne do komórek Gauchera stwierdza się także w przebiegu innych chorób spichrzeniowych. Komórki Gauchera naciekają szpik nierównomiernie i tkanka pobrana w biopsji czasem nie zawiera komórek piankowatych, co prowadzi do błędnego wykluczenia choroby Gauchera.

Różnicowanie

Chorobę Gauchera należy różnicować z:

- innymi chorobami spichrzeniowymi (przede wszystkim z chorobą Niemann-Picka - w obu występują komórki piankowane w szpiku)
- chorobami hematologicznymi: przewlekłą białaczką szpikową, szpiczakiem mnogim, chorobą Hodgkina
- infekcjami (HIV)
- talasemią (we wszystkich występują komórki pseudo-Gauchera w szpiku)

Leczenie i cele leczenia

Enzymatyczne leczenie substytucyjne

Od 1994 roku dostępna jest imigluceraza zawierająca rekombinowaną glukocerebrozydazę. Lek podaje się zwykle w dawce 15-30 j.m./kg (maksymalnie 60 j.m./kg) co dwa tygodnie. Wysokie dawki powodują szybsze ustępowanie zmian w układzie kostnym, tak więc zalecane są u chorych z zajęciem układu kostnego i u dzieci. Natomiast u chorych z łagodną postacią choroby, bez zajęcia układu kostnego, skuteczne są niższe dawki. Obowiązuje zasada indywidualizowania dawki, którą powinno się dostosować do stanu pacjenta.

Od 2010 roku dostępna jest welagluceraza alfa, a na dzień opracowywania Analizy, nadal prowadzone są badania nad wykorzystaniem telaglucerazy w terapii choroby Gauchera.

Hamowanie syntezy substratu

Drugą metodą leczenia jest hamowanie syntezy substratu (glukocerebrozydu) przez zahamowanie enzymu syntazy glukozyloceramidu. Zmniejsza to produkcję glukocerebrozydu w takim stopniu, że resztkowa aktywność glukocerebrozydazy jest wystarczająca do rozłożenia go do glukozy i ceramidu. Miglustat stosuje się u chorych z przeciwwskazaniami do enzymatycznego leczenia substytucyjnego. Miglustat, mimo że występuje w postaci tabletek, jest gorzej tolerowany niż imigluceraza. Zwłaszcza na początku leczenia występują objawy niepożądane w postaci polineuropatii, biegunek i spadku masy ciała.

Przebieg naturalny i rokowanie

Enzymatyczne leczenie substytucyjne pozwala na zahamowanie procesu spichrzania. U większości chorych poprawę samopoczucia obserwuje się już po kilku tygodniach leczenia, natomiast wyraźną poprawę parametrów hematologicznych już po 6 miesiącach, a ich normalizację po 12-18 miesiącach. Zmniejszenie rozmiarów śledziona i wątroby stwierdza się zwykle po 4-6 miesiącach. U dzieci pozwala ono na poprawę parametrów rozwojowych i u wszystkich chorych hamuje narastanie zmian w układzie kostnym. Nie potwierdzono skuteczności leczenia enzymatycznego w leczeniu objawów neurologicznych, jest to jednak zalecana metoda w typie 3 choroby, ponieważ zmniejsza objawy trzewne.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu/ów leczniczego [5]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji, szklana fio ka (szkło typu I) o pojemności 20 ml, zamykana korkiem (z gumy butylowej pokrytej warstwą polimerów fluorowych), jednoczęściowym kapslem i zabezpieczeniem typu „flip off cap” zawierająca 400 j. welaglucerazy alfa w proszku, EAN13: 5909990816774
Substancja czynna	Welagluceraza alfa
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Substancją czynną leku VPRIV jest welagluceraza alfa, która jest wytwarzana przy pomocy technologii aktywacji genów w ludzkiej linii komórkowej. Welagluceraza alfa jest glikoproteiną. Monomer ma masę około 63 kDa, posiada 497 aminokwasów i taką samą sekwencję aminokwasów co

Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

	<p>występujący naturalnie ludzki enzym - glukocerebrozydaza. Istnieje 5 potencjalnych miejsc N-glikozylacji, z których cztery są zajęte. Welagluceraza alfa jest wytwarzana tak, aby zawierała głównie gl kany bogate w mannozę i wspomagała internalizację enzymu przez docelowe komórki fagocytarne za pośrednictwem receptora mannozy.</p> <p>Welagluceraza alfa uzupełnia niedobór lub zastępuje beta-glukocerebrozydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu w lizosomie, obniżając w ten sposób ilość nagromadzonego glukocerebrozydu i korygując patofizjologię leżącą u podstaw choroby Gauchera. Welagluceraza alfa podwyższa stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi, oraz zmniejsza objętość wątroby i śledziony u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.</p>
--	--

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26 sierpnia 2010
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Wnioskowane wskazanie	Choroba Gauchera typu I
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co dwa tygodnie.</p> <p>Dawka leku może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. W badaniach klinicznych przetestowano dawki od 15 do 60 jednostek/kg podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg nie badano.</p> <p>Pacjenci aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy mogą przejść na terapię lekiem VPRIV stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</i></p> <p>Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welaglucerazy alfa, nie zaleca się dostosowania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni taką samą dawką (od 15 do 60 j./kg mc.), jak inni dorośli pacjenci.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dwudziestu spośród 94 pacjentów (21%), którzy otrzymywali welaglucerazę alfa podczas badań klinicznych było w wieku dziecięcym lub młodzieńczym (od 4 do 17 lat). Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak.
Przeciwwskazania	Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

W dniu 26.02.2010, lek VPRIV został zarejestrowany przez FDA w terapii choroby Gauchera typu I u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
------------------	--

Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zahamowanie postępu choroby; 2. Poprawa stanu zdrowia chorych; 3. Ograniczenie powikłań związanych z chorobą Gauchera; 4. Umożliwienie prawidłowego rozwoju psychosomatycznego; 5. Poprawa jakości życia chorych.
Kryteria włączenia do programu	<p>Brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub hodowanych fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym.</p> <p>Ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia refundowane jest leczenie pacjentów z typem I choroby.</p> <p>Ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia nie będą leczeni również pacjenci z asymptomatyczną (bezobjawową) chorobą Gauchera, ponieważ dotychczas opublikowane dane nie wskazują na zasadność wprowadzenia enzymatycznej terapii substytucyjnej u tych chorych</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na welaglucerazę alfa 2) Znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo podjętego leczenia 3) Pacjenci z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera 4) Pacjenci z typem II i III choroby 5) Dzieci poniżej 2 roku życia
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co dwa tygodnie. Dawka leku może być zmodyfikowana od 15 do 60 jednostek/kg podawane co dwa tygodnie, indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. Maksymalna dawka leku wynosi 60 jednostek/kg podawane co dwa tygodnie.</p> <p>Pacjenci aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy mogą przejść na terapię welaglucerazą alfa stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania.</p> <p>Podawanie leku powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera, innych dziedzicznych zaburzeń metabolizmu lub schorzeń hematologicznych.</p> <p>Z uwagi na możliwość występowania objawów niepożądanych, z wstrząsem włącznie, lek należy podawać przy bezpośrednim dostępie do leków, sprzętu i aparatury ratującej życie.</p>
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania przy kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> a. Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; b. Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym); c. Morfologia krwi pełna, z rozmazem; d. Układ krzepnięcia; e. Próby wątrobowe: ALAT, AspAT, bilirubina; f. Stężenie fosfatazy kwaśnej; g. Stężenie witamin: B₁₂, E, D; h. Stężenie cholesterolu; i. Chitotriozydaza; j. USG jamy brzusznej, z oceną objętości wątroby i śledziony; k. EKG; l. RTG płuc; m. Pomiary antropometryczne; n. DXA lub MRI kości długich;

Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>o. Ocena jakości życia SF-36;</p> <p>p. Konsultacja ortopedyczna;</p> <p>q. Konsultacja kardiologiczna;</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>a. Raz na 180 dni (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Gauchera. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii).</p> <p style="padding-left: 20px;">i. Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych).</p> <p style="padding-left: 20px;">ii. Morfologia krwi pełna, z rozmazem</p> <p style="padding-left: 20px;">iii. Układ krzepnięcia</p> <p>b. Co 365 dni</p> <p style="padding-left: 20px;">i. Chitotriozydaza</p> <p style="padding-left: 20px;">ii. USG jamy brzusznej, z oceną objętości wątroby i śledziony</p> <p style="padding-left: 20px;">iii. EKG</p> <p style="padding-left: 20px;">iv. RTG płuc</p> <p style="padding-left: 20px;">v. Pomiary antropometryczne (u dzieci do zakończenia fazy wzrostu)</p> <p style="padding-left: 20px;">vi. DXA lub MRI kości długich</p> <p style="padding-left: 20px;">vii. Ocena jakości życia SF-36 (opcjonalnie)</p> <p style="padding-left: 20px;">viii. Konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie)</p> <p style="padding-left: 20px;">ix. Konsultacja kardiologiczna (opcjonalnie)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie objawów nadwrażliwości na welaglucerazę alfa; • znaczny postęp choroby;

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono pięć rekomendacji [7]-[11] z Anglii, Kanady, Australii i USA. Odnalezione wytyczne kliniczne, jako rekomendowane interwencje wskazują enzymatyczną terapię zastępczą (imigluceraza, welagluceraza alfa lub taligluceraza) oraz miglustat (w ramach terapii redukującej substrat) u pacjentów dla których ERT nie jest opcją terapeutyczną. Podsumowanie rekomendacji przedstawiono poniżej w Tabeli 6.

Odnalezione rekomendacje kliniczne są spójne z opiniami ekspertów klinicznych zebranymi w Tabeli 7.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu choroba Gauchera typu I

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Anglia [7], [8]	NHS, 2012 LSD Expert Advisory Group, 2012	W terapii choroby Gauchera typu I u dzieci, rekomenduje się stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) w postaci podawania imiglucerazy lub welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg, co drugi tydzień. W przypadku osiągnięcia zakładanych celów leczniczych (rozwój osobniczy, parametry hematologiczne, wisceralne, kostne, oddechowe), dopuszcza się redukcję dawki do 30 U/kg co drugi tydzień. W przypadku pacjentów nie tolerujących ERT, można zastosować miglustat.
Kanada [9]	Ontario, 2011	Pacjenci z chorobą Gauchera typu I powinni rozpocząć terapię ERT (imigluceraza lub welagluceraza alfa). W przypadku pacjentów nie tolerujących ERT, można zastosować miglustat.
USA [10]	Anthem, 2013	W terapii choroby Gauchera typu I u dzieci i dorosłych, rekomenduje się stosowanie ERT (imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza).
Australia [11]	Department of Health and Ageing, Australian Government, 2013	W terapii choroby Gauchera wymienia się jako dostępne terapie imiglucerazę, welaglucerazę alfa oraz miglustat (dla pacjentów u których ERT nie jest opcją terapeutyczną).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczeniu choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75) 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
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	Aktualnie w Polsce pacjenci z chorobą Gauchera typu I i III są leczeni przy pomocy enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy (Cerezyme) – około 60 pacjentów	Imigluceraza – preparat Cerezyme	Nie są mi znane ceny leków, ale do tej pory jedyny stosowany preparat w leczeniu choroby Gauchera w ramach programu lekowego to Cerezyme	Od 3 lat w ramach realizacji programu lekowego – „Leczenie choroby Gauchera” stosowana jest jedyna dostępna technologia imigluceraza. Skuteczność jest dobra – na podstawie monitorowania terapii u pacjentów z w/w jednostką chorobową (dane na podstawie prac Zespołu Koordynującego ds. Chorób Ultrazadkowych).	W tej chwili jedyną technologią rekomendowaną w postępowaniu klinicznym jest imigluceraza – na podstawie programu terapeutycznego opracowanego przez Ministerstwo Zdrowia.
Ekspert 1	Leczenie enzymatyczne imiglucerażą (Cerezyme)	Leczenie enzymatyczne imiglucerażą w ramach programu lekowego, w związku z porównywalną skutecznością, choć z nieco odmiennym profilem bezpieczeństwa (wg. danych piśmiennictwa – różnice w immunogenności obu enzymów).	Nie posiadam takich informacji	Skuteczność obu technologii – imiglucerazy i welaglucerazy jest porównywalna.	Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami we wskazaniu choroby Gauchera typu I rekomendowana jest, jako leczenie z wyboru, enzymatyczna terapia substytucyjna. Wybór preparatu zależy od jego dostępności, ew. osobniczej odpowiedzi na stosowane leczenie.

VPRIV (welagluceraza alfa)

Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera”										
imigluceraza	Cerezyme, Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 200 U	Cerezyme, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 400 j.m.	5909990943012	1065.0, Imiglucerasum	7236 PLN	7670,16 PLN	7670,16 PLN	Leczenie choroby Gauchera typu I i III	Bezpłatnie	0

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla leczenia pacjentów z chorobą Gauchera welaglucerazą alfa w analizie Wnioskodawcy wskazano obecną standardową terapię, tj. leczenie imiglucerazą. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, obecnie jest refundowany w ramach programu lekowego B.23. Leczenie choroby Gauchera.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Imigluceraza , 60 U/kg, co drugi tydzień	<ul style="list-style-type: none">- standard terapeutyczny w leczeniu choroby Gauchera- jest aktualnie jedynym lekiem refundowanym w enzymatycznej terapii zastępczej- zbieżność wskazań rejestracyjnych dotyczących stosowania analizowanego preparatu w leczeniu choroby Gauchera typu I,- analogiczny mechanizm działania terapeutycznego (grupa farmakoterapeutyczna – enzymy), analogiczny sposób podawania (infuzja dożylna) w takiej samej zalecanej dawce tj. 60 jednostek/kg masy ciała- taki sam zakres przeciwwskazań oraz specjalnych środków ostrożności w czasie stosowania	Wybór zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych do roku 2013, w języku polskim lub angielskim. Zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne – Morris 2012 [12] oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa w analizowanym wskazaniu oraz drugi [13] dotyczący terapii lizosomowych chorób spichrzeniowych.

W przeglądzie systematycznym [13] welagluceraza alfa jest wymieniona, jako jedna z opcji terapeutycznych, bez podania danych odnośnie skuteczności i/lub bezpieczeństwa jej stosowania.

Do analizy Wnioskodawcy włączono opracowania wtórne FDA [14], [15], w których zebrano wyniki badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną VPRIV w Leczeniu choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Morris J.L. 2012 [12] (uwzględniony w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych, informacja o braku konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Przegląd farmakologii, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu I</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobą Gauchera typu I</p> <p>Interwencja: welagluceraza alfa</p> <p>Komparatory: imigluceraza</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>- <i>farmakologia:</i></p> <p>C_{max} (mU/ml) – stężenie maksymalne; 80,6</p> <p>AUC (min*mU/ml)- pole powierzchni pod krzywą; 5116</p> <p>CL (ml/min) - klirens; 717</p> <p>CL per BW (ml/min/kg)- klirens do masy ciała; 12,6</p> <p>MRT (min)-średni czas przebywania leku w organizmie; 14</p> <p>$t_{1/2}$ (min) – czas połowicznego rozpadu; 9,8</p> <p>V_{ss} (% BW) – objętość do masy ciała 17,5%</p> <p>- <i>skuteczność:</i></p> <p><u>Faza I/II (60 U/kg – 30 U/kg)</u></p> <p>Stężenie hemoglobiny, Ilość płytek krwi, znormalizowana wie kość wątroby znormalizowana wie kość śledziony</p> <p>- <i>bezpieczeństwo:</i></p> <p>w każdym tygodniu przed, w trakcie i po podaniu wlewu, ocena niekorzystnych reakcji związanych z infuzją</p> <p>co 12 tygodni: badanie fizykalne, laboratoryjne, ECG i echokardiogram</p> <p>inne niekorzystne działania</p> <p>Metodyka: np. badania prospektywne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne</p> <p>Inne: publikacja w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: analiza farmakokinetyczna, raport dotyczący programu Early Access Program oraz 4 badania kliniczne fazy I-III o akronimach TKT025, TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 opisane: w 5 pełnotekstowych publikacjach, 3 publikacjach uzyskanych z rejestru badań klinicznych z dostępnymi wynikami oraz 2 abstraktach</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: W oparciu o małą liczbę wiarygodnych doniesień naukowych, dostępne dane sugerują, że welagluceraza alfa wykazuje skuteczność kliniczną w zakresie osiągnięcia i utrzymania efektów terapeutycznych w leczeniu choroby Gauchera, zarówno u pacjentów wcześniej niepoddawanych enzymatycznej terapii zastępczej, jak i pacjentów leczonych uprzednio imiglucerazą. Welagluceraza alfa jest dobrze tolerowana przez pacjentów, co udokumentowano w referencyjnych badaniach klinicznych. Ponadto, na podstawie ograniczonych danych można wnioskować, że welagluceraza alfa jako produkt białkowy charakteryzuje się niskim potencjałem indukcji odpowiedzi immunologicznej za pomocą przeciwciał, co z kolei wiąże się ze zmniejszonym w stosunku do imiglucerazy, ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynikających z podania leku w postaci infuzji dożylniej i następowej reakcji immunologicznej z udziałem przeciwciał.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej:

- MEDLINE (PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Przeszukano również strony internetowe serwisów medycznych

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Datę ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej określono na dzień 14 listopada 2012 roku. Nie stosowano ograniczeń czasowych.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 15 lipca 2013 r. Odnaleziono 1 badanie (van Dussen 2012) opublikowane przed datą złożenia wniosku, które spełniało kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte przez Wnioskodawcę. Badanie to zostało uwzględnione w przesłanych przez Wnioskodawcę uzupełnieniu analiz. Ponadto w analizie weryfikacyjnej opisano wyniki przedstawione w trzech kolejnych, odnalezionych przez analityków AOTM publikacjach, opublikowanych po dacie złożenia wniosku (Ben Turkia 2013, Gonzalez 2013 i Zimran 2013). Odnalezione publikacje pełnotekstowe raportują wyniki z badań HGC-GCB-039 (Ben Turkia 2013), TKT032 (Gonzalez 2013) i TKT034 (Zimran 2013), które zostały uwzględnione w analizie Wnioskodawcy w oparciu o opracowania wtórne (raporty FDA) i doniesienia konferencyjne – wyniki prezentowane w tych publikacjach zostały zestawione z wynikami przedstawionymi w analizie Wnioskodawcy.

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił również wyniki odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania imiglucerazy u pacjentów z chorobą Gauchera.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I bez współistniejącej neuropatii	Brak (nie podano).	Kryterium włączenia dotyczące populacji pokrywają się z kryteriami włączenia do programu lekowego.
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w analizowanym wskazaniu	Brak (nie podano).	Brak uwag.
Komparatory	Refundowaną technologię opcjonalną (ang. comparison) – stosowanie imiglucerazy (Cerezyme®) w analizowanym wskazaniu	Brak (nie podano).	Komparator zgodny z praktyką kliniczną i wytycznymi leczenia.
Punkty końcowe	Efekty terapeutyczne (zmiany stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, zmiany w zakresie objętości śledziona i wątroby, zmiany w układzie kostnym, poziom biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera, przede wszystkim: chitotriozydazy i chemokiny CCL18, a także jakość życia pacjentów) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w tym ryzyko wystąpienia odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciw rekombinowanemu enzymowi, a także ryzyko wycofania z dalszego udziału w badaniu lub wystąpienia zgonu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych)	Brak (nie podano).	Brak uwag.
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności dotyczące profilu bezpieczeństwa (jeśli takie	Brak (nie podano).	Typy badań poprawne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	zidentyfikowano)		
Inne kryteria	<p>Badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,</p> <p>Wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,</p> <p>Badania, w których populację stanowili pacjenci z chorobą Gauchera typu I (bez neuropatii),</p> <p>Badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa względem imiglucerazy,</p> <p>Randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne).</p> <p>Ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad</p>	Brak (nie podano).	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analizę kliniczną oparł Wnioskodawca o wyniki pięciu pierwotnych badań, z których 2 były badaniami z randomizacją (HGC-GCB-039 [16]-[21]) porównujące welaglucerazę alfa z imiglucerażą oraz TKT032 [22]-[26] porównujące dwie różne dawki welaglucerazy alfa (45 U/kg vs 60 U/kg)); a 3 pozostałe badaniami otwartymi bez grupy kontrolnej oceniającymi stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów wcześniej nie leczonych (badanie TKT025 i jego kontynuacja TKT025EXT [27]-[41]), leczonych wcześniej imiglucerażą (badanie TKT034 [42]-[52]) i pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach o akronimach TKT032, HGT-GCB-039 oraz TKT034 (HGT-GCB-044 [53]-[61]).

Do analizy Wnioskodawca włączył również wyniki badania o niższej wiarygodności odnoszącego się do monitorowania efektów programu wczesnego dostępu (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) do terapii welaglucerażą alfa (Early Access Program [62]).

Charakterystykę włączonych do analizy badań prezentuje Tabela 12.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
HGC-GCB-039 [16]- [21] Shire HGT	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy, grupy równoległe. Wyniki obu badanych grup były ze sobą porównywane.	Welagluceraza alfa w dawce stałej 60 U/kg, co drugi tydzień w postaci infuzji dożylniej przez 39 tygodni (17 pacjentów). Imigluceraza w dawce 60 U/kg, co drugi tydzień przez 39 tygodni (17 pacjentów)	Pacjenci powyżej 2 roku życia ze zdiagnozowaną chorobą GD typu I – 34 pacjentów <u>Kryteria włączenia:</u> udokumentowane deficytu glukocerebrozydazy w leukocytach, anemia, trombocytopenia, umiarkowana splenomegalia i powiększeniem wątroby w badaniu palpacyjnym związanym z GD, <u>Kryteria wyłączenia:</u> Pacjenci leczeni w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badań, z GD typu II i III, wyn k przeciwciał pozytywny, reakcja alergiczna, zażywanie leków 30 dni przed rozpoczęciem badań, powiększona struktura czerwonych krwinek, przewlekła terapia kortykosteroidowa w ciągu 6 miesięcy, pozytywny test HIV, WZW B lub C, anemia wywołana niedoborem żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Stężenie poziomu hemoglobiny <u>Drugorzędowy:</u> Zmiana poziomu płytek krwi, wielkości wątroby i śledziony oraz chitotriozydazy i CCL18 <u>Bezpieczeństwo:</u> Przy każdej cotygodniowej infuzji był sprawdzany stan pacjenta pod kątem objawów niepożądanych. Dodatkowo, co 6 tygodni przed infuzją sprawdzany był poziom przeciwciał antywelaglucerazy i antyimiglucerazy.
TKT025 / TKT025EXT [27]- [41] Shire HGT	Jednoośrodkowe badanie 1/2 fazy (TKT025) z jego kontynuacją (TKT025EXT). Lipiec 2005 Okres obserwacji – 48 miesięcy (3, 9, 24, 48 miesięcy)	Welagluceraza alfa w dawce początkowej 15 U/kg, następnie 30 U/kg do 60 U/kg; w postaci infuzji dożylniej co drugi tydzień	Dorośli pacjenci z objawami i enzymatycznie potwierdzoną chorobą Gauchera typu 1 – 12 pacjentów <u>Kryteria włączenia:</u> śledziona bez zmian, anemia związana z chorobą (poziom hemoglobiny co najmniej 10 g/L (1 g/dL) poniżej dolnego limitu normy), trombocytopenia (liczba płytek krwi poniżej dolnego limitu normy), negatywne wyniki przeciw WZW typu B i C oraz HIV. Pacjenci nie poddani wcześniej ERT lub nie otrzymujący imiglucerazy w ciągu ostatnich 12 miesięcy i z brakiem antygenu przeciw imiglucerazie. Kobiety w okresie rozrodczym zobowiązane były do stosowania antykoncepcji, a przed wejściem do badania i każdym podaniem leku, brak ciąży potwierdzano badaniami osocza. <u>Kryteria wyłączenia:</u> udział w eksperymentalnej terapii w ciągu mniej niż 30 dni do rozpoczęcia badania lub brak możliwości przestrzegania protokołu badania z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci, którzy ukończyli badanie 1/2 fazy, mogli przejść do badania rozszerzonego.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi <u>Drugorzędowe:</u> Objętość wątroby i śledziony; Chitotriozydaza i CCL18 <u>Bezpieczeństwo:</u> Co drugi tydzień - ocena związana z efektami niepożądanymi odnoszącymi się do podania leku, przyjmowania leków towarzyszących, ocena objawów życiowych (przed, podczas i w trakcie infuzji). Dodatkowa ocena bezpieczeństwa była przeprowadzana średnio co 12 tygodni i obejmowała ocenę fizyczną, testy laboratoryjne (hematologia, osocze, moczu, test ciążowy), 12-odprowadzeniowe EKG i echokardiogram. Ocena obecności przeciwciał przeciw welaglucerazie przeprowadzona została w interwałach 3-miesięcznych przez Shire HGT.
TKT032 [22]-[26] Shire HGT	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy, z grupami równoległymi. Nie porównywano bezpośrednio wyników obu badanych grup.	Welagluceraza alfa - 60 U/kg w postaci infuzji dożylniej co drugi tydzień (13 pacjentów) Welagluceraza alfa - 45 U/kg w postaci infuzji dożylniej co drugi tydzień (12 pacjentów)	Pacjenci z klinicznymi dowodami GD1 >=2 lat. Diagnoza w oparciu o badanie aktywności glukocerebrozydazy i analizę genotypu - 25 pacjentów. <u>Kryteria włączenia:</u> anemia związana z chorobą (stężenie hemoglobiny >= 1 g/dL poniżej dolnego limitu normy dla wieku i płci w danym laboratorium; średnia splenomegalia oceniona w	<u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana stężenia hemoglobiny od włączenia do badania do 12 miesiąca w grupie przyjmującej welagluceraze w dawce 60 U/kg <u>Drugorzędowe:</u> Zmiana stężenia hemoglobiny od włączenia do badania do 12 miesiąca w grupie przyjmującej

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>badaniu palpacyjnym; trombocytopenia związana z chorobą (liczba płytek krwi, $<90 \times 10^9 / L$); lub powiększona wątroba (badanie palpacyjne).</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Terapia GD w ciągu co najmniej 30 miesięcy przed rozpoczęciem badania; splenektomia; typ 2 lub 3 GD, potwierdzony badaniem klinicznym; obecność przeciwciał; reakcja anafilaktyczna przeciw imiglycerazie. Poddanie terapii eksperymentalnej w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania. Pozytywny wynik testu na HIV, WZW B lub C; anemia z powodu niedoboru witaminy B12, kwasu foliowego lub żelaza.</p>	<p>welaglycerazie w dawce 45 U/kg</p> <p>Zmiana od włączenia do badania do 12 miesięcy: liczby płytek, objętości śledziony i wątroby, poziomu chitotriozydazy i CCL18 w obu badanych grupach</p> <p>Dane odnośnie innych parametrów (włączając w to gęstość mineralną kości) zostały zebrane na początku badania i w zaplanowanych interwałach w celu przeprowadzenia dodatkowych analiz, jednak nie były one głównym celem tej pracy</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Przeciwciała przeciw welaglycerazie alfa</p> <p>Co drugi tydzień do 30 dni po ostatniej infuzji - ocena efektów niepożądanych odnoszących się do podania leku (AE pojawiające się przy rozpoczęciu, w trakcie lub w ciągu 12 godzin po infuzji i ocenione jako związane z podawaniem leku).</p>
<p>TKT034 [42]-[52]</p> <p>Shire HGT</p>	<p>Wieloośrodkowe, Badanie 2/3 fazy (TKT034). Lipiec 2007</p> <p>Okres obserwacji – 12 miesięcy (7, 13, 19, 25, 31, 37, 45, 51, 53 tydzień)</p>	<p>Welaglyceraza alfa w dawce początkowej 15 U/kg, następnie 30 U/kg, 45 U/kg do 60 U/kg; w postaci infuzji dożylniej co drugi tydzień</p> <p><u>Warunki przerwania leczenia:</u> spadek wartości Hb o $>1g/dL$, spadek wartości PLT $>20\%$, powiększenie wątroby przy badaniu palpacyjnym i w obrazie MRI $>15\%$, powiększenie śledziony przy badaniu palpacyjnym i w obrazie MRI $>15\%$</p>	<p>Pacjenci powyżej 2 roku życia z objawami i enzymatycznie potwierdzoną chorobą Gauchera typu 1 – 40 pacjentów</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli i dzieci, typowe objawy choroby, terapia imiglycerazą przed rozpoczęciem badań</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> hemoglobina $\leq 10g/dL$, płytki krwi $\leq 80 \times 10^9/L$, niestabilna wartość hemoglobiny i poziomu płytek krwi przed rozpoczęciem badań, zdiagnozowana GD typu 2 lub 3, reakcja uczuleniowa na imiglycerazę, otrzymanie w trakcie leczenia imiglycerazą miglustatu w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badań, zdiagnozowany radiologicznie 12 miesięcy przed badaniami zawał śledzionowy oraz postępująca nekroza kości, pozytywny wynik HIV, WZW B lub C, anemia niezwiązana z GD, ciąża, laktacja, osoby używające nieakceptowalnych medycznie metod antykoncepcji</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Stężenie hemoglobiny i poziom płytek krwi.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Objętość wątroby i śledziony; aktywność chitotriozydazy i CCL18</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Co szósty tydzień - ocena niepożądanych efektów związanych z przyjmowaniem leku łącznie z oceną objawów życiowych (badanie poziomu hemoglobiny i płytek krwi) Dodatkowa ocena bezpieczeństwa była przeprowadzana średnio co 12 tygodni i obejmowała ocenę fizyczną, testy laboratoryjne (koagulogram, morfologia, surowica krwi, badanie moczu), ocena poziomu chitotriozydazy i CCL18 odbywała się średnio co 12 tygodni. Ocena obecności przeciwciał przeciw welaglycerazie przeprowadzona została co sześć tygodni przez Shire HGT.</p>
<p>HGT-GCB-044 [53]-[61]</p>	<p>Badanie III fazy, otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, z analizą ITT.</p>	<p>Welaglyceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. co drugi tydzień w postaci infuzji dożylniej.</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną, objawową chorobą Gauchera typu I, którzy wcześniej brali udział w badaniach o akronimach TKT032, HGT-GCB-039, a także TKT034 – 34 pacjentów</p>	<p>Zmiany stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, zmiany objętości wątroby oraz śledziony,</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Shire HGT	Wieloośrodkowe: 21 ośrodków klinicznych na świecie.	Czas trwania badania: w toku rozpoczęcie: maj 2008; data zakończenia badania: grudzień 2012 rok.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zakończenie udziału w badaniach klinicznych o akronimach TKT032, HGT-GCB-039, a także TKT034; stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres badania w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym; udokumentowanie negatywnego wyniku testu ciążowego przed włączeniem do badania; mężczyźni akceptowali stosowanie antykoncepcji w czasie badania i informowali o ciąży partnerki; pacjent, rodzice lub prawni opiekunowie pacjenta wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu; pacjent musiał współpracować z prowadzącymi badanie</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> stosowanie badanego leku lub preparatu niezwiązanego z leczeniem choroby Gauchera w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie; współwystępowanie innego, istotnego klinicznie schorzenia, które mogłoby wpłynąć na uzyskanie wyników leczenia (nowotwory złośliwe, pierwotna marskość wątroby, autoimmunologiczne schorzenia wątroby); ciąża lub okres karmienia piersią; potencjalnie niezrozumienie zasad uczestnictwa w badaniu przez pacjenta, rodzica pacjenta lub jego prawnego opiekuna; potencjalne ryzyko nieukończenia badania przez pacjenta oraz niestosowania się do wymogów protokołu</p>	zmiany aktywności i stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera: chitotriozydazy oraz chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych, osiągnięcie założonych celów terapeutycznych, ocena profilu bezpieczeństwa

Tabela 13. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie			
	TKT025	TKT032	TKT034	HGC-GCB-039
Stężenie hemoglobiny	+	+	+	+
Liczba płytek krwi	+	+	+	+
Objętość wątroby	+	+	+	+
Objętość śledziony	+	+	+	+
Chitotriozydaza	+	+	+	+
CCL18	+	+	+	+
Inny punkt końcowy	+	+	+	+

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Tabela 14 zawiera omówienie metodyki badań w analizie wnioskodawcy w kontekście wiarygodności wewnętrznej tych badań. Z uwagi na małą dostępność wysokiej jakości badań randomizowanych, oceniono również jakość badań obserwacyjnych.

Jedno z włączonych do analizy badań (TKT034) było częściowo prowadzone w polskiej populacji – nie przedstawiono osobnych wyników dla tej subpopulacji, jednak populacja pacjentów z chorobą Gauchera typu I jest populacją jednorodną i uzyskane wyniki można uogólnić na polską subpopulację.

W większości badań schemat dawkowania był porównywalny z zaleceniami wskazanymi w ChPL, a postępowanie diagnostyczno-kliniczne było spójne z aktualną praktyką kliniczną.

Ograniczenia badań klinicznych włączonych do analizy wg Wnioskodawcy:

- spośród włączonych badań, tylko dwa były badaniami randomizowanymi (HGT-GCB-039 i TKT032)
- włączone do analizy badania TKT025, TKT025EXT, TKT034 oraz HGT-GCB-044 były przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej, a badanie TKT025/TKT025EXT było badaniem 1/2 fazy
- brak danych pozwalających na ocenę poprawności metod przeprowadzenia badań
- niewielka liczebność uczestników poszczególnych badań, a dla części badań brak wyników dla poszczególnych pacjentów, które uzupełniono za pomocą metod statystycznych (przypisanie, ang. *imputation*) – jest to związane z charakterem choroby Gauchera, która jest schorzeniem ultrazadkim

Komentarz analityków Agencji: na dzień opracowywania analizy weryfikacyjnej dostępne były publikacje pełnotekstowe – w ramach analizy weryfikacyjnej, jeśli dane na to pozwalały, uzupełniono ocenę w oparciu o dane pochodzące z publikacji pełnotekstowej.

Tabela 14. Kryteria wiarygodności wewnętrznej badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dotyczy badań RCT dot. welaglucerazy alfa)

ID badania	Klasyf. AOTM; JADAD	Randomizacja; opis randomizacji	Zaślepienie; opis zaślepienia	Liczebność grup interwencja vs kontrola	Czy liczebność grup była uzasadniona; Czy grupy były porównywalne	Typ analiz (oceniana populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty (interwencja vs kontrola)	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
Pacjenci wcześniej nieleczeni									
HGT-GCB-039	IIA 4	Tak; randomizacja w stosunku 1:1	podwójnie zaślepienie, brak opisu zaślepienia	Welagluceraza alfa – 17 Imigluceraza - 17	Tak, moc statystyczna 80%; Tak	ITT i PP (dla pierwszorzędowego punktu końcowego)	Tak; Tak (w przypadku braku danych, uzupełniano je z wykorzystaniem metod statystycznych „ang. <i>imputation</i> ”)	Non-inferiority	Grupy równoległe
TKT032	IIA 3	Tak; randomizacja w stosunku 1:1, wskazano czynniki stratyfikacji (płeć i wiek)	podwójnie zaślepienie, brak opisu zaślepienia	Welagluceraza alfa 45 U/kg – 13 Welagluceraza alfa 60 U/kg – 12	Tak, moc statystyczna 90%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną infuzję)	Tak; Tak (w przypadku braku danych, uzupełniano je z wykorzystaniem metod statystycznych „ang. <i>imputation</i> ”)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek welaglucerazy alfa. Nie porównywano bezpośrednio obu badanych grup.	
TKT025 TKT025 EXT	IVAn d.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Welagluceraza alfa - 13	Nie dotyczy	badanie pretest/posttest analiza PP	Tak; Tak	Badanie 1/2 fazy – ocena bezpieczeństwa i skuteczności welaglucerazy alfa	
TKT034	IVAn d.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Welagluceraza alfa - 40	Nie dotyczy	ITT	Tak; Tak	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności welaglucerazy alfa u pacjentów przyjmujących wcześniej imiglucerazę	
HGT-GCB-044	IVC n d.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Welagluceraza alfa – 27	Nie dotyczy	ITT	Tak; Tak	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa welaglucerazy alfa u pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach o akronimach TKT032, HGT-GCB-039, a także TKT034	

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Z uwagi na brak badań pozwalających na przeprowadzenie metaanalizy, w analizie Wnioskodawcy wyniki badań przedstawiono osobno. Analiza została przeprowadzona wyczerpująco, a wyniki zebrane w tabelach podsumowano komentarzem.

Nie stwierdzono błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

Ograniczenia opisane w analizie Wnioskodawcy:

- niewielka ilość badań umożliwiających porównanie efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) welaglucerazy alfa względem imiglucerazy w analizowanym wskazaniu,
- brak publikacji pełnotekstowych raportujących wyniki badań włączonych do analizy (oparcie części analizy o abstrakty konferencyjne i opracowania wtórne)

Komentarz analityków Agencji: jeśli na dzień opracowywania analizy weryfikacyjnej dostępne były publikacje pełnotekstowe – ich wyniki przedstawiono w analizie, komentując ewentualne różnice.

- z uwagi na niewielką ilość badań, do analizy Wnioskodawcy włączono wyniki dotyczące efektywności klinicznej uzyskane w badaniach bez grupy kontrolnej

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Badanie HGT-GCB-039 [14], [15], [16]-[21]

Międzynarodowe badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-039 zostało przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w układzie grup równoległych. Do badania włączono 34 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I - dorosłych oraz dzieci w wieku od 2 roku życia. Badanie obejmowało pacjentów zarówno po przeprowadzonym zabiegu splenektomii (20 pacjentów (59%) poddanych było uprzednio splenektomii; 9 (26%) chorych było w wieku dziecięcym), jak i z zachowaną śledzioną. Grupy były dobrze zbilansowane pod względem klinicznym oraz demograficznym, niemniej jednak w grupie kontrolnej było więcej dzieci w wieku <5 lat. Badanie ukończyło 32 pacjentów. Porównywane preparaty podawano w dawce 60 U/kg m.c., co 2 tydzień w formie wlewu dożylnego trwającego: 60 minut w przypadku welaglucerazy alfa oraz 60-120 minut w przypadku imiglucerazy, przez okres 9 miesięcy (20 infuzji). Warto podkreślić, że w obu przypadkach stosowano zarejestrowane dawki i schematy podania leków.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny w wyniku zastosowanej terapii. Pozostałe punkty końcowe obejmowały zmianę: liczby płytek krwi, względnej masy wątroby i śledziony oraz aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera tj. chitotriozydazy i chemokiny CCL18. Testy immunologiczne wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerazie alfa i imiglucerazie oraz przeciwciała neutralizujące wykonywano co 6 tygodni. W ramach analizy profilu bezpieczeństwa oceniano wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, jak również oceniono immunogenność analizowanych preparatów.

Oceny wyników dokonano w populacji ITT uwzględniającej łącznie 34 pacjentów; po 17 pacjentów w każdej z porównywanych grup (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa). Przeprowadzono również analizę wyników w populacji PP, która objęła 30 pacjentów (88%) z populacji ITT, po 15 pacjentów w każdej z porównywanych grup (ocena skuteczności klinicznej).

Badanie było typu *non-inferiority*. Testowana hipoteza zerowa zakładała, że różnica w leczeniu pomiędzy obu lekami będzie mniejsza lub równa 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy dla stężenia hemoglobiny (≤ -1 g/dl). Natomiast hipoteza alternatywna zakładała, że różnica w leczeniu pomiędzy obu lekami będzie większa dla imiglucerazy, o ponad 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy dla stężenia hemoglobiny.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl) - badanie HGT-GCB-039

Stężenie hemoglobiny (g/dl)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Początkowe stężenie hemoglobiny; średnia \pm SE [zakres: Min., Max.]	11,5 \pm 0,3 [9,7; 14,4]	10,5 \pm 0,3 [8,1; 13,1]	-	-
Końcowe stężenie hemoglobiny; średnia \pm SE [zakres: Min., Max.]	13,1 \pm 0,4 [10,9; 15,9]	11,9 \pm 0,3 [8,7; 13,6]	-	-
Zmiana stężenia hemoglobiny;	+ 1,624 \pm 0,223	+ 1,488 \pm 0,281	0,135	>0,05

Stężenie hemoglobiny (g/dl)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	[-0,2; 3,6]	[-0,6; 3,5]	(-0,596, ∞)	

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

W wyniku zastosowania ERT stężenie hemoglobiny wzrosło w obu porównywanych grupach z populacji ITT. Oszacowana różnica zmian stężenia hemoglobiny pomiędzy grupami wyniosła 0,135 g/dl i nie była istotna statystycznie ani klinicznie.

W analizie zastosowano wielokrotne przypisanie (ang. multiple imputation), ponieważ wyniki dotyczące stężenia hemoglobiny z 41. tygodnia leczenia nie były dostępne dla 4 pacjentów (po 2 pacjentów z każdej grupy).

W przypadku analizy dotyczącej pacjentów z populacji PP uzyskano podobne wyniki do tych raportowanych w analizie ITT. Różnica zmian stężenia hemoglobiny w czasie trwania terapii wynosiła 0,157 g/dl. Raportowane wyniki wskazują, że welagluceraza alfa jest równie skuteczna jak imigluceraza w zakresie poprawy parametrów hematologicznych, takich jak wzrost stężenia hemoglobiny.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl) - badanie HGT-GCB-039

Stężenie hemoglobiny (g/dl)	Oszacowana różnica zmian między grupami (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wiek: 2-17 lat, N=9	-0,355 (-1,909; 1,199)	>0,05
Wiek ≥ 18 roku życia, N=25	0,378 (-0,444; 1,200)	>0,05
Płeć męska, N=16	-0,031 (-1,310; 1,248)	>0,05
Płeć żeńska, N=18	0,283 (-0,424; 0,991)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

Zmiany stężenia hemoglobiny w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy we wszystkich czterech analizowanych subpopulacjach (dzieci, dorosłych, mężczyzn, kobiet) były porównywalne między sobą. Stosowanie welaglucerazy alfa, jak i imiglucerazy równie skutecznie wpłynęło na wzrost stężenia hemoglobiny, zarówno w populacji dzieci, jak i pacjentów dorosłych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, bez względu na płeć.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – zmiana liczby płytek krwi ($\times 10^9/l$) - badanie HGT-GCB-039

Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Początkowa liczba płytek krwi; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	161 ± 22 [44; 311]	181 ± 25 [63; 431]	-	-
Końcowa liczba płytek krwi; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	272 ± 32 [64; 464]	326 ± 32 [135; 519]	-	-
Zmiana liczby płytek krwi; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	+ 110 ± 17 [20; 271]	+ 144 ± 23 [32; 314]	-38,71 (-88,42; 10,99)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

W trakcie stosowania ERT liczba płytek krwi wzrosła w obu analizowanych grupach. Oszacowana różnica zmian pomiędzy grupami (badaną i kontrolną), która wyniosła w przybliżeniu $-39 \times 10^9/l$, nie była istotna klinicznie ani statystycznie ($p > 0,05$).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zmiana względnej masy wątroby (% masy ciała) - badanie HGT-GCB-039

Względna masa wątroby (% masy ciała)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowa względna masa wątroby; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	4,4 ± 0,6 [1,9; 12,2]	4,2 ± 0,3 [1,7; 7,0]	-	-
Końcowa względna masa wątroby; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	3,1 ± 0,2 [1,6; 4,7]	3,1 ± 0,2 [1,8; 4,6]	-	-

Względna masa wątroby (% masy ciała)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Zmiana względnej masy wątroby; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	-1,3 ± 0,3 [-6,5; 0,1]	-1,1 ± 0,2 [-2,4; 0,4]	-0,07 (-0,43; 0,29)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

W okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy względna masa wątroby uległa redukcji w obu analizowanych grupach. Pomiedzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi (welagluceraza alfa vs imigluceraza) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie stopnia redukcji względnej masy wątroby ($p>0,05$).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – zmiana względnej masy śledziony (% masy ciała) - badanie HGT-GCB-039

Względna masa śledziony (% masy ciała)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowa względna masa śledziony; średnia ± SE [zakres]	2,53 ± 0,64 [1,4; 6,3]	4,24 ± 1,5 [0,6; 8,9]	-	-
Końcowa względna masa śledziony; średnia ± SE [zakres]	1,19 ± 0,22 [0,8; 2,5]	1,79 ± 0,57 [0,5; 4,3]	-	-
Zmiana względnej masy śledziony; średnia ± SE [zakres]	-1,34 ± 0,42 [-3,8; -0,6]	-2,46 ± 0,97 [-5,5; -0,1]	0,08 (-0,52; 0,68)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

W obu grupach nastąpiła redukcja względnej masy śledziony w porównaniu do stanu wyjściowego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami ($p>0,05$) w zakresie stopnia redukcji względnej masy śledziony. Oba preparaty okazały się równie skuteczne.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – zmiana aktywności chitotriozydazy (nmol/ml/h) - badanie HGT-GCB-039

Stężenie chitotriozydazy (nmol/ml/godzinę)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowe stężenie chitotriozydazy; mediana	45 534	50 077	-	-
Średnia zmiana stężenia chitotriozydazy względem wartości wyjściowych	-34 712	-35 110	-704 (-11 762; 10 355)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

Po okresie 9 miesięcy średnia aktywność chitotriozydazy w surowicy krwi uległa zmniejszeniu w obu analizowanych grupach. Oszacowana różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła 1 069 nmol/ml/godzinę i nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p>0,05$). Zatem, welagluceraza alfa redukowała nagromadzony substrat równie skutecznie jak imigluceraza.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia chemokiny CCL18 (ng/ml) - badanie HGT-GCB-039

Stężenie chemokiny CCL18 (ng/ml)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowe stężenie chemokiny CCL18; mediana	1 637	1 849	-	-
Zmiana stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych (średnia procentowa redukcja)	-926 (-55%)	-1 153 (-49%)	146 (-189; 480)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

Zaobserwowano redukcję stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych zarówno w grupie badanej otrzymującej welaglucerazę alfa, jak i w grupie kontrolnej leczonej imiglucerażą. Różnica zmian

stężenia chemokiny CCL18 między porównywanymi grupami wyniosła 146 ng/ml i nie była istotna statystycznie ($p>0,05$). Zatem, welagluceraza alfa redukowała substrat nagromadzony w komórkach Gauchera równie skutecznie jak imigluceraza.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie - badanie HGT-GCB-039

Stężenie chemokiny CCL18 (ng/ml)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Odpowiedź na leczenie; n (%)	16* (92,9%)	17 (100%)	0,94 (0,75; 1,22)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji (FDA); ** oszacowane przez Autorów analizy Wnioskodawcy na podstawie podanego przedziału ufności.

Odpowiedź na leczenie definiowano jako wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 1 g/dl względem wartości wyjściowych. Analizowany parametr wyrażono w jednostkach skorelowanych z odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 1 g/dl w trakcie terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą względem wartości wyjściowych.

W ramach przeprowadzonej analizy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) pomiędzy badanymi grupami w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 9 miesięcy. Zatem, welagluceraza alfa jest równie skuteczna w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie jak imigluceraza.

Poniżej zebrano wyniki pochodzące z publikacji pełnotekstowej [16], które pokrywają się z wynikami dostępnymi w opracowaniach wtórnych [14], [15].

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia hemoglobiny - badanie HGT-GCB-039

Punkt końcowy	Welagluceraza alfa 60 U/kg			Imigluceraza 60 U/kg			Średnia różnica (95% jednostronny CI)
	n	Mediana (t=0)	Średnia zmiana od t=0	n	Mediana (t=0)	Średnia zmiana od t=0	
Hemoglobina g/dL (ITT)	17	11,4	1,624	17	10,6	1,488	0,135 (-0,596)
Hemoglobina g/dL (PP)	15	11,4	1,677	15	10,6	1,520	0,157 (-0,599)
Drugorzędowe punkty końcowe							(95% obustronny CI)
Płytki krwi $\times 10^9/L$	17	172	108,0	17	188	146,7	-38,7 (-88,4; 11,0)
Średnia zmiana względnej masy śledziony (% masy ciała)	7	1,90	-1,86	7	1,40	-1,94	0,08 (-0,52; 0,68)
Średnia zmiana względnej masy wątroby (% masy ciała)	17	3,90	-1,24	17	4,00	-1,17	-0,07 (-0,43; 0,29)
Chitotriozydaza (nmol/mL/h)	15	27,145	-27,622	16	34,362	-28,691	1,069 (-7,446; 9,583)
CCL18 (ng/mL)	17	1,637	-967	17	1,849	-1,113	146 (-189; 480)

Badania niższej wiarygodności

Badanie TKT032 [14], [15], [22]-[26]

Celem badania było oszacowanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa stosowanej w dwóch różnych dawkach: 45 oraz 60 U/kg m.c. Badanie przeprowadzono z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w układzie równoległym i analizą ITT. Dodatkową analizę następujących punktów końcowych: zmiany stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, masy wątroby i śledziony, stężenia biomarkerów, przeprowadzono na zmodyfikowanej populacji zaplanowanej do leczenia (ang. modified Intention-To-Treat; mITT). Analiza mITT obejmowała wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy zostali zakwalifikowani do badania, również tych, którzy nie spełnili wszystkich kryteriów włączenia (dwóch pacjentów, po jednym z każdej grupy, nie spełniało 1 kryterium włączenia, a mianowicie stężenie hemoglobiny nie było u nich niższe o 1 g/dl od dolnej granicy normy dla danej płci i wieku). Okres leczenia/obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Do badania włączono 25 pacjentów w wieku ≥ 2 roku życia, którzy nie przeszli zabiegu splenektomii i wcześniej nie byli poddani ERT.

Pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup otrzymujących welaglucerażę alfa w dawce: 45 U/kg m.c. (N=12) lub 60 U/kg m.c. (N=13). Analizowany preparat podawano przez 52 tygodnie w formie dożylnego wlewu, trwającego 60 minut, raz na 2 tygodnie. Wszyscy pacjenci otrzymali $\geq 80\%$ z zaplanowanych 26 infuzji welagluceraży alfa. Wszyscy pacjenci zakończyli badanie. Testy wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerazie alfa wykonywano co 6 tygodni. Stężenie hemoglobiny oraz liczbę płytek

krwi badano po każdej infuzji oraz 2 tygodnie po ostatniej infuzji. Natomiast badania zmian objętości wątroby i śledziony wykonano za pomocą rezonansu magnetycznego w 6. i 12. miesiącu terapii. W 3., 6., 9. oraz 12. tygodniu trwania badania określono stężenie biomarkerów w surowicy krwi: chitotriozydazy oraz chemokiny CCL18. Ponadto, pacjenci wypełnili kwestionariusze oceniające jakość życia (ang. Quality of Life; QoL): pacjenci ≥ 18 roku życia wypełnili kwestionariusz SF-36 (ang. Short Form 36), natomiast opiekunowie pacjentów w wieku 5-17 lat wypełniali kwestionariusz CHQ-PF50 (ang. Childhood Health Questionnaire; CHQ-PF50).

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek - badanie TKT032

Analizowane parametry	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c. (N=13)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=12)
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych; średnia (95% CI) (g/dl) średnia % zmiana, (95% CI)	+2,44 (95% CI: 1,49; 3,39), p<0,001 +23,8% (95% CI: 13,7; 33,9)	+2,43 (95% CI: 1,72; 3,14), p<0,001 +23,3% (95% CI: 15,8; 30,7)
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; średnia (95% CI) ($\times 10^9/l$) średni % wzrost, (95% CI)	+ 40,9 (95% CI: 11,2; 70,6), p=0,01 +66,4% (95% CI: 14,5; 118,3)	+50,9 (95% CI: 24,0; 77,8), p=0,002 +65,9% (95% CI: 28,7; 103,2)

Po 12 miesiącach ERT, zarówno w grupie pacjentów otrzymujących welaglucerazę alfa w dawce 45 U/kg m.c., jak i dawce 60 U/kg m.c. zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (w obu grupach: $p<0,001$), który w czasie terapii był istotny klinicznie (≥ 1 g/dl).

W porównaniu z wartościami wyjściowymi liczba płytek krwi również istotnie statystycznie wzrosła w obu analizowanych grupach tj. w przypadku zastosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. ($p=0,002$), jak i w grupie pacjentów otrzymujących welaglucerazie alfa w dawce 45 U/kg m.c. ($p=0,01$).

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – zmiana względnej masy wątroby i śledziony - badanie TKT032

Analizowane parametry	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c. (N=13)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=12)
Zmiana względnej masy śledziony względem wartości wyjściowych; średnia % redukcja, (95% CI)	-39,9% (95% CI: -51,9; -27,9), p=0,009 (N=13)	-50,4% (95% CI: -62,1; -38,6), p=0,003 (N=12)
Zmiana względnej masy wątroby względem wartości wyjściowych; średnia % redukcja, (95% CI)	-6,2% (95% CI: -18,1; 5,6), $p=0,31$ (N=13)	-17,0% (95% CI: -27,0; -7,0), p=0,03 (N=12)

Względna masa śledziony uległa statystycznie istotnej redukcji względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie pacjentów stosujących welaglucerazę alfa w dawce 45 U/kg m.c. ($p=0,009$), jak i grupie pacjentów przyjmujących preparat w dawce 60 U/kg m.c. ($p=0,003$).

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, względna masa wątroby uległa statystycznie istotnej redukcji w wyniku zastosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. ($p=0,03$), natomiast w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 45 U/kg m.c. stopień redukcji względnej masy wątroby w trakcie terapii nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($p=0,31$).

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – zmiana aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych - badanie TKT032

Analizowane parametry	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c. (N=13)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=12)
Zmiana aktywności chitotriozydazy względem wartości wyjściowych (%)	-60,0% (95% CI: -73,3; -46,6), p<0,001 (N=11)	-82,6% (95% CI: -91,2; -74,1), p<0,001 (N=11)
Zmiana stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych (%)	-46,8% (95% CI: -63,4; -30,2), p<0,001 (N=13)	-66,0% (95% CI: -77,8; 54,2), p<0,001 (N=12)

W obu analizowanych grupach odnotowano istotną statystycznie procentową redukcję aktywności chitotriozydazy w odniesieniu do wartości początkowych ($p<0,001$). Z analizy wykluczono 1 pacjenta z mutacją enzymu oraz 2 pacjentów, u których wyjściowa aktywność enzymu mieściła się w granicach normy.

W czasie 12 miesięcy stosowania ERT w obu analizowanych grupach pacjentów stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych ($p<0,001$).

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na zastosowane leczenie - badanie TKT032

Kategoria odpowiedzi	Dobra		Umiarkowana		Brak	
Dawka welaglucerazy alfa	45 U/kg m.c. N=13	60 U/kg m.c. N=12	45 U/kg m.c. N=13	60 U/kg m.c. N=12	45 U/kg m.c. N=13	60 U/kg m.c. N=12
Wzrost stężenia hemoglobiny (g/dl)**						
Kryteria odpowiedzi*	> 1,5 g/dl		≤ 1,5 g/dl i > 0,5 g/dl		≤ 0,5 g/dl	
13. tydzień	3 (23,1%)	1 (8,3%)	6 (46,2%)	9 (75,0%)	4 (30,8%)	2 (16,7%)
25. tydzień	7 (53,8%)	7 (58,3%)	3 (23,1%)	5 (41,7%)	3 (23,1%)	0
37. tydzień	10 (76,9%)	7 (58,3%)	3 (23,1%)	5 (41,7%)	0	0
53. tydzień	8 (61,5%)	10 (83,3%)	5 (38,5%)	2 (16,7%)	0	0
Wzrost liczby płytek krwi (x10⁹/l)						
Kryteria odpowiedzi*	> 30 x10 ⁹ /l		≤ 30 x10 ⁹ /l i > 15 x10 ⁹ /l		≤ 15 x10 ⁹ /l	
13. tydzień	2 (15,4%)	3 (25,0%)	1 (7,7%)	13. tydzień	2 (15,4%)	3 (25,0%)
25. tydzień	2 (15,4%)	6 (50,0%)	4 (30,8%)	25. tydzień	2 (15,4%)	6 (50,0%)
37. tydzień	5 (38,5%)	6 (50,0%)	3 (23,1%)	37. tydzień	5 (38,5%)	6 (50,0%)
53. tydzień	6 (46,2%)	6 (50,0%)	1 (7,7%)	53. tydzień	6 (46,2%)	6 (50,0%)
Redukcja masy wątroby (% masy ciała)**						
Kryteria odpowiedzi*	≥ 30% masy ciała		< 30 i ≥ 10% masy ciała		< 10% masy ciała	
25. tydzień	2 (18,2%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
51. tydzień	1 (9,1%)	1 (9,1%)	6 (54,5%)	8 (72,7%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)
Redukcja masy śledziony (% masy ciała)**						
Kryteria odpowiedzi*	≥ 30% masy ciała		< 30 i ≥ 10% masy ciała		< 10% masy ciała	
25. tydzień	8 (61,5%)	8 (72,7%)	1 (7,7%)	25. tydzień	8 (61,5%)	8 (72,7%)
51. tydzień	10 (76,9%)	10 (90,9%)	2 (15,4%)	51. tydzień	10 (76,9%)	10 (90,9%)

Dane z publikacji [14], [22]. * kryteria odpowiedzi sugerowane przez EMA. ** w przypadku brakujących danych zastosowano przypisanie (ang. *imputation*).

Dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na zastosowane leczenie stwierdzono u 75% pacjentów leczonych wyższą dawką (60 U/kg m.c.) oraz u 54% pacjentów otrzymujących niższą dawkę welaglucerazy alfa (45 U/kg m.c.). Z kolei, u 25% pacjentów leczonych wyższą dawką oraz u 46% pacjentów otrzymujących niższą dawkę preparatu nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie.

Powyższe wyniki wskazują na istnienie zależności pomiędzy zastosowaną dawką welaglucerazy alfa, a stopniem odpowiedzi na leczenie:

- wzrost stężenia hemoglobiny powyżej 1 g/dl nastąpił około 10 tygodni wcześniej u wszystkich pacjentów leczonych wyższą dawką welaglucerazy alfa (60 U/kg m.c.) w porównaniu do niższej dawki preparatu (45 U/kg m.c.),
- w 12. miesiącu badania, 83% pacjentów uzyskało dobrą odpowiedź na leczenie welaglucerazą alfa (wzrost >1,5 g/dl hemoglobiny), a 17% umiarkowaną odpowiedź (wzrost >0,5 i <1,5 g/dl hemoglobiny) w przypadku wyższej dawki (60 U/kg m.c.) w porównaniu do niższej dawki (45 U/kg m.c.): 62% pacjentów osiągnęło dobrą, a 39% umiarkowaną odpowiedź na leczenie,
- wzrost liczby płytek krwi przynajmniej o 15x10⁹/l nastąpił u 82% pacjentów w grupie leczonej wyższą dawką welaglucerazy alfa w porównaniu do 58% pacjentów otrzymujących niższą dawkę preparatu,
- stopień redukcji względnej masy śledziony o co najmniej 30% masy ciała w 12. miesiącu badania był o 14% większy w przypadku zastosowania wyższej dawki welaglucerazy alfa niż po zastosowaniu niższej dawki preparatu,
- stopień redukcji względnej masy wątroby o co najmniej 10% masy ciała w 12. miesiącu badania był większy i istotny statystycznie w przypadku zastosowania wyższej dawki welaglucerazy alfa, w porównaniu do efektów stosowania niższej dawki preparatu.

Podsumowując, w czasie 12-miesięcznej, enzymatycznej terapii zastępczej, już w 25. tygodniu leczenia welaglucerazą alfa zanotowano istotny klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny u wszystkich pacjentów otrzymujących wyższą dawkę leku wynoszącą 60 U/kg m.c. Z kolei, wszyscy pacjenci otrzymujący niższą dawkę welaglucerazy alfa tj. 45 U/kg m.c., osiągnęli istotny klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny dopiero w 37. tygodniu leczenia. Podobny, zależny od dawki, efekt obserwowano w przypadku analizy zmian liczby płytek krwi. Odsetek pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie w zakresie zmiany liczby płytek

krwi wynosił tylko 18% w przypadku stosowania wyższej dawki preparatu oraz 42% w grupie stosującej welaglucerazę w dawce 45 U/kg m.c. Stopień redukcji względnej masy wątroby lub śledziony również był zależny od zastosowanej dawki leku.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – zmiana parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w subpopulacji dzieci - badanie TKT032

Analizowane parametry	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c. (N=13)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=12)
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (g/dl); średni % wzrost	+2,77 (95% CI: -0,99; 6,53); +24,7%	+1,74 (95% CI: 0,72; 2,78); 16,3%
Średnia zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych ($\times 10^9/l$); średni % wzrost	+60,3 (95% CI: -103,1; 223,7); +38,9%	+49,9 (95% CI: -32,1; 131,9); +26,4%
Średnia zmiana względnej objętości wątroby względem wartości wyjściowych (cm^3); średnia % redukcja	-0,3 (95% CI: -1,7; 1,1); -10,6%	-0,7 (95% CI: -1,4; 0,0); -18,3%
Średnia zmiana względnej objętości śledziony względem wartości wyjściowych (cm^3); średnia % redukcja	-0,7 (95% CI: -0,26; 1,2); -47,6%	-2,1 (95% CI: -5,3; 1,1); -64,6%

Analiza w subpopulacji dzieci wykazała, że dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (zmiana stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz zmiana względnej objętości śledziony oraz wątroby) zaobserwowano poprawę w obu grupach otrzymujących różne dawki welaglucerazy alfa.

Dodatkowo, w obu grupach obserwowano zwiększenie szybkości wzrostu u dzieci poddanych ERT względem stanu wyjściowego. W grupie pacjentów otrzymujących wyższą dawkę welaglucerazy alfa (60 U/kg m.c.) stwierdzono również niewielką poprawę w zakresie rozwoju szkieletu (różnica pomiędzy oszacowanym, a chronologicznym wiekiem szkieletu wyniosła 0,4 roku). Średni wiek szkieletu na początku badania oszacowano na $2,2 \pm 0,9$ lat - młodszy niż rzeczywisty wiek dzieci; w 51. tygodniu leczenia różnica ta wynosiła tylko $1,7 \pm 1,1$ lat. Analogicznej poprawy nie stwierdzono w przypadku zastosowania niższej dawki welaglucerazy alfa.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – zmiana parametrów hematologicznych - badanie TKT032

Analizowane parametry	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c.		Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c.	
	Kobiety; N=5	Mężczyźni; N=7	Kobiety; N=5	Mężczyźni; N=8
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (g/dl)	+ 1,88 (95% CI: 0,98; 2,78)		+ 2,79 (95% CI: 1,21; 4,37)	

Zastosowanie welaglucerazy alfa w dawce 45 U/kg m.c., jak i w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 12 miesięcy wiązało się ze wzrostem stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych, przy czym był on większy w przypadku subpopulacji mężczyzn w porównaniu do kobiet.

W ramach badania TKT032 zakładano analizę wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów, jednak ze względu na niewielką badaną populację, odstąpiono od tej analizy.

W jednym ośrodku (dysponującym odpowiednią aparaturą) oceniano funkcję płuc. W oparciu o ograniczone dane, zaobserwowano trend w kierunku poprawy funkcji płuc, którą stwierdzono w oparciu o wzrost parametrów: natężonej pojemności życiowej (ang. Forced Vital Capacity; FVC) i natężonej objętości wydechowej (ang. Forced Expiratory Volume; FEV) oraz objętości zalegającej płuc w porównaniu do pomiarów z początku badania w grupie leczonej wyższą dawką welaglucerazy alfa (60 U/kg m.c.).

Badanie TKT025 / TKT025EXT [27]-[41]

Badania o akronimach: TKT025 oraz TKT025EXT to pierwsze przeprowadzone badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I, z najdłuższym okresem obserwacji oraz najlepiej opracowanymi wynikami. Celem niniejszych badań było oszacowanie bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welaglucerazy alfa oraz jej skuteczności klinicznej.

Badanie kliniczne o akronimie TKT025 i jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT zostało przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej. Okres leczenia/obserwacji wynosił 9 miesięcy (TKT025), a następnie został przedłużony (TKT025EXT) o kolejne 48 miesięcy. Do badania klinicznego TKT025 włączono 12 pacjentów w wieku od 19 do 70 lat, z których 11 ukończyło badanie. Jedna pacjentka przerwała leczenie z przyczyn osobistych, niezwiązanych ze stosowanym lekiem. Trzech pacjentów nie spełniało kryteriów włączenia i wykluczenia, ponieważ 2 pacjentów nie miało anemii, a trzeci pacjent wcześniej przeszedł częściową splenektomię. Z kolei, badanie kliniczne TKT025EXT obejmowało 10 pacjentów w wieku o 18 do 62 lat, z których u 8 pacjentów uzyskano kompletne wyniki (4 kobiety i 4 mężczyzn).

Pacjenci włączeni do badań otrzymywali welaglucerazę alfa w dawce wynoszącej 60 U/kg m.c. podawaną raz na dwa tygodnie przez 40 kolejnych tygodni. Niemniej jednak, 3 pierwszych pacjentów otrzymało kolejne infuzje welaglucerazy alfa, w dawce wynoszącej: 15 U/kg m.c., 30 U/kg m.c., 60 U/kg m.c., którą otrzymali w sumie 20 razy. Pozostałych 9 pacjentów otrzymało pierwsze infuzje w dawce wynoszącej od razu 60 U/kg m.c. (badanie o akronimie TKT025). Pacjenci, którzy wzięli udział w kontynuacji badania o akronimie TKT025, początkowo otrzymywali maksymalną dawkę welaglucerazy alfa tj. 60 U/kg m.c., którą po upływie 6-9 miesięcy trwania badania zmniejszono do dawki wynoszącej 45 U/kg m.c. oraz po kolejnych 13 tygodniach - do dawki wynoszącej 30 U/kg m.c. (badanie o akronimie TKT025EXT).

Oceny wyników dokonano zgodnie z regułą ITT.

W analizie Wnioskodawcy, podkreślono że w badaniu TKT025 stosowano preparat różniący się od preparatu AF2 przeznaczonego do sprzedaży. Z tego względu wyniki badania nie mogą być bezpośrednio wykorzystane w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa welaglucerazy alfa AF2. W badaniu TKT025EXT stosowano już preparat AF2 [14], [15].

Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności – zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych raportowane do 48. miesiąca terapii welaglucerażą alfa względem wartości wyjściowych - badanie TKT025 oraz TKT025EXT

Analizowane parametry Kliniczne	Welagluceraza alfa				
	N=12*				N=10**
	13. tydzień (3. miesiąc)	25. tydzień	37. tydzień	39. tydzień (9. miesiąc)	48. miesiąc
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl) ± SD [zakres] (średni % wzrost)	+1,2 (+11%)	+1,9 (+16%)	13,9 ± 1,8 [11,8; 16,6]	+2,2 ± 0,9 [0,6; 3,7] (+19,2%***); p<0,001	+21,7%; p<0,04
Średnia zmiana liczny płytek krwi (x10 ⁹ /l) ± SD [zakres] (średni % wzrost)	+9 (+15%)	+23 (+38%)	+41 (+68%)	+38 ± 31 [-10; 85] (+67,6%***); p=0,001	+157,8%; p<0,04
Średnia zmiana względnej masy wątroby (% masy ciała) ± SD [zakres] (średnia % redukcja)	-	-15% p=0,002	-	-0,8 ± 0,5 [-1,5; -0,1] (-18,2%***); p<0,001	- 42,8%; p<0,04
Średnia zmiana względnej masy śledziony (% masy ciała) ± SD [zakres] (średnia % redukcja)	-	-51% p<0,001	-	-1,9 ± 0,7 [-3,6; -1,0] (-49,5%***); p<0,001	- 79,3%; p<0,04

* dane przepisane z referencji [14]. ** dane przepisane z referencji [27].

W wyniku stosowania ERT za pomocą welaglucerazy alfa, zaobserwowano istotną statystycznie (p<0,04) poprawę parametrów hematologicznych oraz wisceralnych dla 48. miesiąca terapii.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności – zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych względem wartości wyjściowych w długoterminowym badaniu klinicznym o akronimie TKT025EXT

Analizowane parametry Kliniczne	Welagluceraza alfa (n=10)				
	24. miesiąc*	30. miesiąc**	48. miesiąc***	57. miesiąc ^	60. miesiąc^
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl); średni % wzrost	brak danych	+18,7%; p=0,004	+21,7%; p<0,04	brak danych	+ 21,3%
Średnia zmiana liczny płytek krwi (x10 ⁹ /l); średni % wzrost	brak danych	+154,0%; p=0,004	+157,8%; p<0,04	brak danych	+ 157,2%
Średnia zmiana względnej masy wątroby (% masy ciała)	-26,9%; p=0,008	brak danych	- 42,8%; p<0,04	- 38,8%	brak danych
Średnia zmiana względnej masy śledziony (% masy ciała)	-70,9%; p<=0,004	brak danych	- 79,3%; p<0,04	- 74,0%	brak danych

* dane przepisane z referencji [31], ** dane przepisane z referencji [36]. *** dane przepisane z referencji [27]. ^dane przepisane z referencji [40].

W długoterminowej fazie otwartego badania TKT025EXT obserwowano dalszą klinicznie i statystycznie istotną poprawę analizowanych parametrów hematologicznych oraz wisceralnych. Utrzymywał się lub następował dalszy wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi. Analogicznie, względna masa

wątroby oraz śledziony utrzymywała się na stałym poziomie lub ulegała dalszej redukcji względem wartości wyjściowych.

Wpływ zastosowanego leczenia na parametr BMB (ang. Bone Marrow Burden)

W publikacji [41] przedstawiono najnowsze wyniki dotyczące wpływu welaglucerazy alfa na zmniejszenie stopnia spichrzania glukocerebrozydu w komórkach szpiku kostnego (ang. Bone Marrow Burden; BMB). W czasie 9-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem welaglucerazy alfa raportowano istotną statystycznie zmianę parametru BMB w odcinku lędźwiowym względem stanu początkowego, która następnie ulegała dalszej, stopniowej poprawie przez okres 5 lat leczenia. Ponadto, istotną klinicznie redukcję stopnia obciążenia szpiku kostnego względem stanu początkowego raportowano u 8 analizowanych pacjentów po 7 latach terapii welaglucerażą alfa.

Osiąganie celów terapeutycznych w czasie terapii welaglucerażą alfa

W czasie pierwszej fazy leczenia tj. w trakcie badania klinicznego o akronimie TKT025 żaden z pacjentów nie osiągnął wszystkich założonych celów terapeutycznych; jedynie połowa pacjentów osiągnęła dwa z zaplanowanych celów tj. w zakresie wzrostu stężenia hemoglobiny i redukcji względnej masy wątroby. Po roku terapii wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej dwa założone cele terapeutyczne oraz utrzymali na stabilnym poziomie osiągnięte wartości parametrów hematologicznych oraz wisceralnych. Należy zaznaczyć, że pomiędzy 15. a 18. miesiącem leczenia u wszystkich 8 pacjentów stopniowo zredukowano stosowaną dawkę welaglucerazy alfa z 60 do 30 U/kg m.c. W 24. miesiącu terapii nie stwierdzono jeszcze istotnej klinicznie poprawy w zakresie patologicznych zmian w układzie kostnym [34].

Po upływie 48. miesięcy terapii wszyscy pacjenci osiągnęli predefiniowane cele terapeutyczne w zakresie 5 analizowanych parametrów tj. zmiany stężenia hemoglobiny, zmiany liczby płytek krwi, redukcji objętości wątroby oraz śledziony, a także w zakresie redukcji nasilenia zmian w układzie szkieletowym [28].

Analiza post-hoc wpływu welaglucerazy alfa na zmiany kostne

W publikacji [29] przedstawiono wyniki analizy wpływu długotrwałego stosowania welaglucerazy alfa na zmiany mineralnej gęstości kości (ang. Bone Mineral Density; BMD) u pacjentów poddawanych enzymatycznej terapii zastępczej przez okres 69. miesięcy.

Uzyskane wyniki wskazują, że u wszystkich 10 analizowanych pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa przez okres 69. miesięcy, mineralna gęstość kości uległa istotnej statystycznie poprawie. Raportowano wzrost mineralnej gęstości kości w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, a także w szyjce kości udowej.

Wśród pacjentów leczonych jedynie za pomocą welaglucerazy alfa (N=6), na początku badania u 3 pacjentów rozpoznano osteopenię (u 2 pacjentów w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i u 1 pacjenta w szyjce kości udowej) oraz u 1 pacjenta rozpoznano osteoporozę szyjki kości udowej. Po 69. miesiącach leczenia stwierdzono, że 3 pacjentów, u których wcześniej rozpoznano osteopenię, uzyskało prawidłowy wynik w zakresie mineralnej gęstości kości. Natomiast u pacjenta, u którego wcześniej rozpoznano osteoporozę, po leczeniu stwierdzono osteopenię szyjki kości udowej.

Podsumowując, w badaniu klinicznym o akronimie TKT025 oraz jego przedłużeniu (TKT025EXT) po raz pierwszy udokumentowano wpływ welaglucerazy alfa na zmiany kostne występujące w przebiegu choroby Gauchera typu I. Pomimo małej liczebności próby, w wyniku długotrwałego stosowania enzymatycznej terapii zastępczej stwierdzono istotny klinicznie oraz statystycznie wzrost mineralnej gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w obrębie szyjki kości udowej u pacjentów biorących udział w badaniu. Wyniki te sugerują, że welagluceraza alfa może wpływać na poprawę analizowanego parametru, jakim jest redukcja patologicznych zmian kostnych związanych z chorobą Gauchera, który jest jednocześnie najtrudniejszy do osiągnięcia w zakresie oszacowywanych celów terapeutycznych.

Nierandomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-044 [w toku] [53]-[59], [67],[68]

Badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-044 jest otwartym, aktualnie zakończonym badaniem, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Jego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w dawce 60 U/kg m.c. w populacji pacjentów, którzy brali udział w randomizowanych badaniach o akronimach: TKT032 oraz HGT-GCB-039. Kryteriami włączenia do badania były: wiek \geq 2 lat, rozpoznanie choroby Gauchera typu I, brak wcześniejszego leczenia (brak leczenia przyczynowego w okresie 12. oraz 30. miesięcy przed włączeniem do badań o akronimach: HGT-GCB-039 oraz TKT032), występowanie anemii, trombocytopenii lub organomegalii związanej z rozwojem choroby (pacjenci po splenektomii wykluczeni byli z badania o akronimie TKT032). Welaglucerażą alfa podawano w dawce 60 U/kg m.c., co 2 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. Wstępne wyniki obejmują łączny okres stosowania enzymatycznej terapii zastępczej wynoszący 2 lata (12 miesięcy w

badaniu o akronimie TKT032 i 9 miesięcy w badaniu o akronimie HGT-GCB-039, a następnie 12. oraz 15. miesięcy w fazie kontynuacji ww. badań, czyli w badaniu o akronimie HGT-GCB-044).

Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa w populacji pacjentów, którzy brali wcześniej udział w 2 badaniach o akronimach: TKT032 oraz HGT-GCB-039

Z łącznej liczby 28 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych TKT032 oraz HGT-GCB-039, 27 pacjentów (z których 11 pacjentów zakończyło uprzednio udział w badaniu o akronimie TKT032, a 16 pacjentów – w badaniu o akronimie HGT-GCB-039; 1 pacjent pierwotnie włączony do badania RCT został wycofany z dalszej terapii w trakcie badania) włączonych zostało do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044. Raportowane w badaniu HGT-GCB-044 wyniki dotyczą efektów stosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 15. miesięcy, jak i łączny okres stosowania enzymatycznej terapii zastępczej wynoszący 2 lata. Łącznie 9 pacjentów włączonych do badania o akronimie HGT-GCB-039 poddanych było wcześniej splenektomii, stąd też ocena zmian objętości śledziony przeprowadzona została w oparciu o dane dla 18 pacjentów. Z kolei, u 1 pacjenta stwierdzono wyjściową aktywność chitotriozydazy <5 000 nmol/ml/godzinę i nie został on uwzględniony w analizie zmian aktywności ocenianego biomarkera.

W okresie 2 lat stosowania enzymatycznej terapii zastępczej u wszystkich pacjentów otrzymujących welaglucerazę alfa obserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie analizowanych parametrów w odniesieniu do wartości wyjściowych. Raportowano:

- wzrost stężenia hemoglobiny; WMD= +2,47 g/dl (95% CI: +2,00; +2,93),
- wzrost liczby płytek krwi; WMD= +114,8% (95% CI: +78,5%; +151,1%),
- zmniejszenie objętości wątroby; WMD= -28,3% (95% CI: -34,0%; -22,5%),
- zmniejszenie objętość śledziony; WMD= -67,1% (95% CI: -72,5%; -61,6%),
- zmniejszenie aktywności chitotriozydazy; WMD= -86,7% (95% CI: -91,7%; -81,8%),
- zmniejszenie stężenia chemokiny CCL18; WMD= -84,6% (95% CI: -88,2%; -81,0%).

W publikacji [54] przedstawiono wyniki analizy w zakresie osiągania celów terapeutycznych w okresie 2 lata terapii welaglucerażą alfa w łącznej populacji pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039. W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c., podawaną co 2 tygodnie. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów, u których raportowano osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych; po zakończeniu udziału we wcześniejszych badaniach klinicznych TKT032 oraz HGT-GCB-039 (stan początkowy) oraz po upływie kolejnych 12. lub 24. miesięcy stosowania welaglucerazy alfa w ramach enzymatycznej terapii zastępczej.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności – liczba i odsetek pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044, u których osiągnięto wyznaczone cele terapeutyczne

Parametr	Liczba pacjentów	Stan początkowy	Po upływie 1 roku terapii	Po upływie 2 lat terapii
Wzrost stężenia hemoglobiny	27	11 (41%)	26 (96%)	26 (96%)
Wzrost liczby płytek krwi	27	9 (33%)	21 (78%)	26 (96%)
Redukcja objętości śledziony	18	3 (17%)	18 (100%)	18 (100%)
Redukcja objętości wątroby	27	12 (44%)	26 (96%)	27 (100%)

W oparciu o wyniki badania HGT-GCB-044 w analizie Wnioskodawcy przedstawiono analizę skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa u pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniu o akronimie HGT-GCB-039, w populacji pacjentów pediatrycznych oraz w populacji pacjentów z nasiloną trombocytopenią oraz splenomegalią. Wyniki badania wskazują, iż 2-letnia terapia welaglucerażą alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, w tym także pacjentów pediatrycznych wiąże się z istotną klinicznie poprawą 4 kluczowych parametrów hematologicznych oraz wisceralnych oraz osiągnięciem wyznaczonych celów terapeutycznych nawet u pacjentów z ciężką trombocytopenią oraz nasiloną splenomegalią.

Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej leczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Nierandomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie TKT034

Badanie o akronimie TKT034 było otwartą próbą kliniczną przeprowadzoną bez randomizacji i grupy kontrolnej. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza ITT). Okres leczenia/obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Badanie miało na celu oszacowanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w populacji pacjentów poddawanych uprzednio terapii imiglucerazą. Do niniejszego badania klinicznego włączono pacjentów, którzy byli wcześniej poddani enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą imiglucerazy w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c., przez minimum 30 kolejnych miesięcy (mediana: 67 miesięcy; zakres: 22-192 miesiące). Pacjenci musieli przyjmować stałe dawki imiglucerazy przez okres co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Do analizy włączono 40 pacjentów w wieku ≥ 2 roku życia lat, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę welaglucerazy alfa, z których 38 (95%) ukończyło badanie, a 2 pacjentów wycofało się z udziału w badaniu w jego trakcie. Jedna pacjentka wycofała się z badania z powodu silnej reakcji anafilaktycznej, która wystąpiła po pierwszej infuzji welaglucerazy alfa, a drugi pacjent wycofał się w 31. tygodniu leczenia z zdrowia przyczyn osobistych. W analizowanej populacji 4 pacjentów poddanych zostało splenektomii. W analizie uwzględniono również 3 pacjentów, u których w surowicy krwi stwierdzono przeciwciała skierowane przeciw stosowanej uprzednio imiglucerazie [42], [47].

Welaglucerazę alfa podawano w postaci infuzji dożylną trwającej 60 minut, raz na 2 tygodnie w dawce identycznej jak w przypadku stosowanej wcześniej imiglucerazy. Zaplanowano 26 infuzji welaglucerazy alfa, którą podawano w zakresie dawek:

- $\leq 22,5$ U/kg m.c. u 14 pacjentów (1. podgrupa),
- 22,5 – 37,5 U/kg m.c. u 12 pacjentów (2. podgrupa),
- 37,5 – 52,5 U/kg m.c. u 7 pacjentów (3. podgrupa),
- 52,5 U/kg m.c. u 7 pacjentów (4. podgrupa) [42], [47].

Jeden pacjent, który uprzednio leczony był imiglucerażą w dawce 50 U/kg m.c., otrzymywał welaglucerażę alfa w dawce 15 U/kg m.c., ponieważ w trakcie pierwszej infuzji wystąpiła u niego reakcja anafilaktyczna. Łącznie 38 pacjentów (95%) otrzymało $\geq 80\%$ infuzji, tylko 2 pacjentów z 1. podgrupy otrzymało $< 80\%$ zaplanowanych infuzji analizowanego preparatu.

Jeśli u pacjenta wystąpiły klinicznie istotne zmiany w zakresie poprawy parametrów hematologicznych i/lub wisceralnych, możliwe było zwiększenie dawki welaglucerazy alfa o 15 U/kg m.c. Jeśli parametry kliniczne nie wróciłyby do poziomu wyjściowego w ciągu 3 miesięcy, istniała możliwość zwiększenia dawki o kolejne 15 U/kg m.c. Powyższe założenie nie dotyczyło pacjentów otrzymujących welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c., w przypadku pogorszenia się wyników w tej grupie chorych, pacjenci byli wycofywani z badania [14]. Testy wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerazie alfa oraz przeciwciała neutralizujące enzym wykonywano co 6 tygodni.

Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności – zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w czasie 12-miesięcznej terapii welaglucerażą alfa względem wartości początkowych, na podstawie referencji

Analizowane parametry kliniczne	Welagluceraza alfa w zakresie dawek: 15 – 60 U/kg m.c. (N=40)	Welagluceraza alfa w zakresie dawek: 15 – 60 U/kg m.c. (Zimran 2013) (N=40)	Predefiniowane kryteria skuteczności terapii
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny w odniesieniu do wartości wyjściowych (g/dl)	-0,101 (90% CI: -0,272; 0,070)	-0,1 (90% CI: -0,3; 0,1) (N=40)	± 1 g/dl
Średnia zmiana liczby płytek krwi w odniesieniu do wartości wyjściowych ($\times 10^9/l$)	+7,04% (90% CI: 0,54; 13,53%)	+7,0% (90% CI: 0,5; 13,5%) (N=40)	$\pm 20\%$
Średnia zmiana względnej masy śledziony w odniesieniu do wartości wyjściowych (% masy ciała)	-5,56% (90% CI: -10,77; -0,35%)	-5,6% (90% CI: -10,8; -0,4%) (N=36)	$\pm 15\%$
Średnia zmiana względnej masy wątroby w odniesieniu do wartości wyjściowych (% masy ciała)	0,03% (90% CI: -2,62; 2,56%), N=36	0,0% (90% CI: -2,6; 2,6%) (N=40)	$\pm 15\%$

Uzyskane wyniki wskazują, że średni wzrost stężenia hemoglobiny oraz redukcja masy wątroby utrzymywały się na porównywalnym poziomie w czasie 12-miesięcznej terapii welaglucerażą alfa względem wartości początkowych będących efektem wcześniejszego leczenia imiglucerażą. Natomiast, dwa z pozostałych analizowanych parametrów uległy poprawie tj.: średnia liczba płytek krwi wzrosła o 7%, a średnia masa śledziony zmniejszyła się o 5,6%. Ponadto, 90% przedziału ufności dla wartości średnich zmian wszystkich

analizowanych parametrów znalazły się w obrębie wcześniej zdefiniowanych kryteriów skuteczności leczenia (zmiany istotne klinicznie). W przypadku każdego z analizowanych parametrów obserwowane wyniki były podobne w każdej z 4 grup pacjentów przyjmujących różne dawki welaglucerazy alfa.

W czasie 12-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą welaglucerazy alfa średnia aktywność chitotriozydazy oraz stężenie chemokiny CCL18 w surowicy krwi ulegały stopniowej redukcji, a procentowa różnica zmian w 53. tygodniu terapii względem wartości początkowych wyniosła odpowiednio: -28,1% oraz -16,4% [47].

Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa w subpopulacji dzieci

W populacji uwzględnionej w badaniu klinicznym o akronimie TKT034 (12. miesięcy terapii), a następnie włączonej do długoterminowego badania o akronimie HGT-GCB-044 (kolejne 12. miesięcy terapii), 9 pacjentów było w wieku poniżej 18 roku życia. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej imiglucerazę przez okres co najmniej 4 lat. W publikacji [43] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji 9 pacjentów pediatrycznych poddanych terapii welaglucerażą alfa przez okres 2 lat.

Badania oceniające wpływ zastosowanego leczenia na szybkość wzrostu przeprowadzono co 3. miesiące (w oparciu o wytyczne opracowane przez WHO), a stopień rozwoju i stopień osiągniętej dojrzałości płciowej według skali Tannera analizowano w 9., 12. oraz 24. miesiącu terapii. Po upływie 2 lat enzymatycznej terapii zastępczej wykazano, że szybkość wzrostu oraz rozwoju u 9 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I były porównywalne do wskaźników referencyjnych, standardowych dla określonego wieku raz płci [47].

Badanie o niższej wiarygodności dotyczące przedrejestracyjnego zastosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I

Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności

Ze względu na wystąpienie braków w zaopatrzeniu w imiglucerażę w 2009 roku (z powodu wykrycia zanieczyszczenia preparatu materiałem wirusowym) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) umożliwiła zastosowanie u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, niezarejestrowanego jeszcze wtedy preparatu – welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej w ramach tzw. Early Access Program [62].

Z grupy 44 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej, 8 pacjentów (18,2%) nie było wcześniej poddanych enzymatycznej terapii zastępczej i obserwowano u nich wystąpienie odpowiedzi na zastosowaną terapię welaglucerażą alfa. Wśród 36 pacjentów, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa po wcześniejszej terapii imiglucerażą raportowano nasilenie efektów terapeutycznych w postaci poprawy parametrów hematologicznych oraz wisceralnych.

Wyniki obserwowane w grupie pacjentów wcześniej leczonych imiglucerażą wniosły nowe informacje w zakresie stosowania enzymatycznej terapii zastępczej. Zgodnie z obserwacjami przeprowadzonymi w ramach praktyki klinicznej, po 3-5 latach stosowania imiglucerazy w enzymatycznej terapii zastępczej stwierdza się występowanie efektu „plateau” (dla każdego z parametrów specyficznych dla choroby), który tłumaczony jest albo normalizacją tychże parametrów, albo powstaniem nieodwracalnych zmian wisceralnych, które wykluczają dalszą poprawę stanu zdrowia pacjenta. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy w zakresie analizowanych parametrów w kohorcie pacjentów poddanych uprzednio terapii imiglucerażą nasuwają przypuszczenia, że domniemany efekt „plateau” obserwowany u niektórych pacjentów może być powodowany zjawiskiem habituacji, możliwym do odwrócenia za pomocą zastosowania nowego rodzaju terapii, w tym przypadku – welaglucerazy alfa [62].

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

W retrospektywnym badaniu [63] opisano efekty kliniczne zmiany terapii na stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów przyjmujących wcześniej imiglucerażę w malejących dawkach, co również powodowane było występowaniem braków w zaopatrzeniu w imiglucerażę. Do analizy włączono 32 dorosłych pacjentów z 2 europejskich ośrodków klinicznych, którzy rozpoczęli leczenie welaglucerażą alfa po okresie 1-8,5 miesiąca terapii malejącymi dawkami imiglucerazy. Wyniki badania wykazały, że zmiana leczenia na welaglucerażę alfa podawaną w dawkach równoważnych do stosowanej wcześniej imiglucerazy (przed wystąpieniem jej braku w obrocie) było skuteczne u większości pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Liczba płytek krwi, zmniejszona w trakcie redukcji dawek imiglucerazy została szybko przywrócona do wartości prawidłowych, a zwiększona początkowo aktywność chitotriozydazy uległa zmniejszeniu. Welagluceraza alfa charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa, co umożliwiło pacjentom

stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej w warunkach domowych. Podczas pierwszych infuzji dożylnych preparatu podanych w ośrodku klinicznym oraz około 600 infuzji podanych w warunkach domowych nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie działań niepożądanych [63].

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe dane przedstawiają wyniki dla 94 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy otrzymywali welaglucerazę alfa w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg co drugi tydzień w 5 badaniach klinicznych. Pięćdziesięciu czterech pacjentów nie było uprzednio leczonych enzymatyczną terapią zastępczą, a 40 pacjentów zamieniło terapię imiglucerazą na terapię lekiem VPRIV. Pacjenci byli w wieku od 4 do 71 lat w momencie rozpoczęcia leczenia lekiem VPRIV. Do badań włączono 46 mężczyzn i 48 kobiet. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leku, które wystąpiły u pacjentów podczas badań klinicznych były reakcje nadwrażliwości. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje wywołane podaniem infuzji. Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji wywołanych podaniem infuzji były: ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie/astenia, oraz gorączka/podwyższona temperatura ciała. Jedyna reakcja niepożądana, która doprowadziła do przerwania terapii była reakcją wywołaną podaniem infuzji.

Profil bezpieczeństwa stosowania leku VPRIV w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do ≤17 lat był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Badanie HGT-GCB-039 [14], [15], [16]-[21]

Wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych

Większość działań niepożądanych raportowanych w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-039 charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Ponadto, w obu grupach obserwowano podobny rodzaj działań niepożądanych.

Działania niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia (ogółem)

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa – liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (ogółem) o jakimkolwiek stopniu nasilenia - badanie HGT-GCB-039

Działania niepożądane ogółem	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	RR/PetoOR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**	NNH/NTT (95% CI)*
Co najmniej 1 działanie niepożądane	16 (94,1%)	16 (94,1%)	1,00 (0,77; 1,30)	p>0,05	-
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	8 (47,1%)	6 (35,3%)	1,33 (0,60; 3,06)	p>0,05	-
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z podaniem infuzji dożylniej	5 (29,4%)	4 (23,5%)	1,25 (0,42; 3,75)	p>0,05	-
Co najmniej 1 działanie niepożądane o ciężkim nasileniu lub zagrażające życiu	3 (17,6%)	2 (11,8%)	1,50 (0,33; 6,91)	p>0,05	-
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1,00 (0,19; 5,22)	p>0,05	-
Działania niepożądane zagrażające życiu	1 (5,9%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wycofanie z dalszego leczenia	2 (11,8%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,87 (0,47; 131,27)	p>0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy stosowaniem welaglucerazy alfa, a podawaniem imiglucerazy w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych w powyżej tabeli działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy [14], [16]. W obu grupach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi określonymi jako związane z zastosowanym leczeniem były reakcje występujące w trakcie infuzji dożylniej. Ponadto, w grupie badanej do działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oraz o ciężkim nasileniu należały: alergiczne zapalenie skóry oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. W grupie kontrolnej,

działaniem niepożądanym o ciężkim nasileniu i prawdopodobnie związanym z zastosowanym leczeniem były dreszcze obserwowane u jednego pacjenta [16].

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 nie raportowano żadnego przypadku zgonu pacjenta ani wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, niemniej jednak 1 pacjent przyjmujący imiglycerazę wycofał zgodę na udział w badaniu z powodu powtarzających się reakcji związanych z infuzją dożylną leku [16].

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa – liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane - badanie HGT-GCB-039

Poważne działania niepożądane	Welaglyceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imiglyceraza 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	RR/PetoOR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**	NNH/NNT (95% CI)*
Ogółem	3 (17,65%)	2 (11,76%)	1,50 (0,33; 6,91)	p>0,05	-
Trombocytopenia	1 (5,88%)	1 (5,88%)	1,00 (0,11; 9,14)	p>0,05	-
Infekcje i zakażenia (sepsa)	0 (0,00%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Epizod uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Alergiczne zapalenie skóry	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą PetoOR.

Między porównywanymi opcjami terapeutycznymi (welaglyceraza alfa vs imiglyceraza) nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych w powyższej tabeli ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy [16], [17]. Ponadto, wystąpienie jakichkolwiek innych działań niepożądanych w czasie 9 miesięcy stosowania enzymatycznej terapii zastępczej raportowano sporadycznie, co przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 13).

Do ciężkich działań niepożądanych raportowanych w grupie badanej należały: alergiczne zapalenie skóry, trombocytopenia (2 epizody związane z chorobą podstawową u jednego pacjenta) oraz epizod uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych. Jedynym ciężkim działaniem niepożądanym określonym jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem było zapalenie skóry o podłożu alergicznym o poważnym przebiegu, ale niebędące przyczyną wycofania pacjenta z dalszego udziału w badaniu. Ponadto, pacjent pediatryczny, u którego wystąpił 15-minutowy napad drgawkowy niezwiązany z zastosowanym leczeniem, został hospitalizowany i utracony z okresu obserwacji po 17. tygodniu leczenia [16], [18].

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa – liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane - badanie HGT-GCB-039

Jakiegokolwiek działania niepożądane	Welaglyceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imiglyceraza 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	RR/PetoOR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**	NNH/NNT (95% CI)*
Suchość oka	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wymioty	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Nudności	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wzrost temperatury ciała	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Obrzęki obwodowe	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Dreszcze	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Obrzęk twarzy	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Uczucie zimna	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14	p>0,05	-

			(0,003; 6,820)		
Uczucie gorąca	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Nadwrażliwość	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wzrost skurczowego ciśnienia krwi	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Zmniejszenie saturacji krwi	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Wydłużenie czasu protrombinowego	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Bóle stawów	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Bóle kończyn	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Zapalenie stawów	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Bóle głowy	2 (11,76%)	2 (11,76%)	RR=1,00 (0,19; 5,22)	p>0,05	-
Parestezje	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Bole miednicy	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Pokrzywka	2 (11,76%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,87 (0,47; 131,27)	p>0,05	-
Świąd	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Alergiczne zapalenie skóry	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Liszaj płaski	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Wysypka	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Hipotensja	1 (5,88%)	1 (5,88%)	RR=1,00 (0,11; 9,14)	p>0,05	-
Uderzenia gorąca	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy wykazała brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi ($p>0,05$) w zakresie wszystkich analizowanych w powyższej tabeli jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy [17].

Porównanie immunogenności analizowanych preparatów

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano również rzeczywistą liczbę pacjentów, u których wystąpiły neutralizujące przeciwciała przeciw zastosowanemu leczeniu (welaglucerazie alfa lub imiglucerazie). Wykrycie przeciwciał oparto na analizie próbek surowicy krwi pobranych w różnych punktach czasowych badania [16].

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa – liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane - badanie HGT-GCB-039 [17]

Parametr	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	PetoOR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**	NNH/NTT (95% CI)*
Obecność przeciwciał przeciw welaglucerazie alfa/imiglucerazie w surowicy krwi	0/17 (0%)*	4/17 (23,5%)*	0,11 (0,01; 0,87)	p<0,05	5 (3; 41)

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą PetoOR.

U żadnego z 17 pacjentów z grupy badanej nie stwierdzono w surowicy krwi obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa. Natomiast w grupie kontrolnej, przeciwciała skierowane przeciw imiglucerazie wykazano u 4 pacjentów, przy czym u 1 pacjenta były to przeciwciała neutralizujące [19]-[21]. Raportowana różnica między grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$); welagluceraza alfa jest istotnie statystycznie mniej immunogenna od imiglucerazy. Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie welaglucerazy alfa zamiast imiglucerazy pięciu pacjentom z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I wiąże się z uniknięciem rozwoju przeciwciał skierowanych przeciw egzogennemu enzymowi dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy.

Badanie TKT032 [14], [15], [22]-[26]

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych (ogółem)

Welagluceraza alfa, stosowana zarówno w dawce 45 U/kg m.c., jak i dawce 60 U/kg m.c. była dobrze tolerowana przez pacjentów.

Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa – liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane (ogółem) - badanie TKT032

Działania niepożądane	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c. (N=13)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=12)	Suma N=25
Brak zdarzeń niepożądanych	2 (15,4%)	0 (0,0%)	2 (8%)
≥ 1 działanie niepożądane	11 (84,6%)	12 (100%)	23 (92%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	9 (69,2%)	6 (50%)	15 (60%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z infuzją	8 (61,5%)	6 (50%)	14 (56%)
≥ 1 działanie niepożądane o ciężkim nasileniu lub zagrażające życiu	2 (15,4%)	0 (0,0%)	2 (8%)
≥ 1 poważne działanie niepożądane	0 (0,0%)	1 (8,3%)	1 (4%)

Większość pacjentów (92%) doświadczyła co najmniej jednego działania niepożądanego w czasie 12 miesięcy stosowania welaglucerazy alfa. Działania niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących wyższą dawkę welaglucerazy alfa (60 U/kg m.c.), gdzie u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane [14]. Niezależnie od dawki, do najczęściej (co najmniej 20%) raportowanych działań niepożądanych w populacji 25 pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032 należały: bóle głowy (48%), zapalenie nosogardzieli (36%), zranienia, bóle stawów (każde po 32%), kaszel, wzrost temperatury ciała (każde po 28%), zawroty głowy (24%), grypa, niedrożność nosa, wymioty, bóle kostne oraz wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego; aPTT (każde po 20%) [14]. Raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Jedynie u 2 pacjentów (8%) otrzymujących welaglucerazę alfa w dawce 45 U/kg m.c. wystąpiły 2 działania niepożądane o poważnym (ang. severe) nasileniu (omdlenie i trombocytopenia). Z kolei w grupie leczonej dawką 60 U/kg m.c. 1 pacjent z padaczką w wywiadzie doświadczył ciężkiego (ang. serious) działania niepożądanego prawdopodobnie niezwiązanego z zastosowanym leczeniem (duży napad drgawkowy). Pacjent kontynuował udział w badaniu [14], [22].

Żaden z 25 pacjentów poddanych enzymatycznej terapii zastępczej nie wycofał się z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ponadto w badaniu nie raportowano działań niepożądanych zagrażających życiu ani reakcji nadwrażliwości na zastosowany preparat [22]-[25].

Wystąpienie działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem

Działania niepożądane określone przez badaczy jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 60% wszystkich pacjentów (15/25). Wystąpiły one u 50% (6/12) pacjentów otrzymujących welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c. oraz u 69% (9/13) pacjentów poddanych terapii niższą dawką analizowanego preparatu [23].

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem welaglucerazy alfa i raportowanych przez co najmniej 1 pacjenta należały: bóle głowy (16%), hipotensja, wynaczynienia (każde po 12%), trombocytopenia, zawroty głowy, senność, tachykardia, nadciśnienie, bóle stawów, bóle pleców oraz uczucie zimna (każde po 8%). W grupie pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem obejmowały: bóle głowy oraz hipotensję (każde

po 17%), natomiast w grupie pacjentów otrzymujących niższą dawkę preparatu: bóle głowy, wynaczynienia, bóle stawów oraz pleców (każde po 15%) [14].

Działania niepożądane wywołane infuzją dożylną preparatu, zdefiniowane jako reakcje niepożądane, które wystąpiły w ciągu 12 godzin od rozpoczęcia wlewu dożylnego raportowano u 56% wszystkich pacjentów poddanych terapii (14/25) [23]. Działania niepożądane wywołane infuzją dożylną wystąpiły u 50% (6/12) pacjentów z grupy leczonej wyższą dawką (60 U/kg m.c.) i u 62% (8/13) pacjentów z grupy leczonej niższą dawką welaglucerazy alfa (45 U/kg m.c.). Najczęściej raportowano bóle głowy i hipotensję, które wystąpiły łącznie u 12% pacjentów (3/25). W grupie leczonej welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. obserwowano hipotensję u 17% (2/12), a u 15% (2/13) pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa w dawce 45 U/kg m.c. raportowano bóle głowy, bóle stawów i pleców [14].

Bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa w populacji pediatrycznej

U żadnego z pacjentów pediatrycznych włączonych do niniejszego badania klinicznego o akronimie TKT032 nie raportowano wystąpienia poważnych (ang. severe) działań niepożądanych, a także ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Żaden z 7 pacjentów pediatrycznych nie został również wycofany z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych [25].

Analiza immunogenności welaglucerazy alfa

Tylko u 1 z 25 pacjentów, uprzednio nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej wykryto przeciwciała skierowane przeciw stosowanej w badaniu welaglucerazie alfa. Badanie in vitro wykazało, że były to przeciwciała neutralizujące klasy IgG. Pacjent otrzymywał welaglucerażę alfa w dawce 45 U/kg m.c. [23]. Stwierdzono u niego klinicznie istotny wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, co sugeruje brak wpływu odpowiedzi immunologicznej na skuteczność egzogennie podanego enzymu. Ponadto, u tego pacjenta nie zanotowano żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [68].

Badanie TKT025 i TKT025EXT

Bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa oszacowano w oparciu o cotygodniowe monitorowanie występowania działań niepożądanych, parametrów czynności życiowych oraz stosowania równocześnie innych leków. Dodatkowo, co 12 tygodni przeprowadzano badania lekarskie, testy laboratoryjne obejmujące: badania krwi i moczu, test ciążowy, elektrokardiogram (EKG) i echokardiogram. Testy ELISA (ang. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerazie alfa przeprowadzano co 3 miesiące [27].

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych

W okresie 9-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej nie raportowano żadnego przypadku zgonu, wystąpienia ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych ani przypadku wycofania pacjenta z dalszego udziału z badania o akronimie TKT025 z powodu działań niepożądanych [27]. Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiło u wszystkich 12 pacjentów włączonych do badania. Łącznie raportowano wystąpienie 103 działań niepożądanych. Żadne z nich nie zostało określone jako poważne lub/i zagrażające życiu (raportowane działania niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zawroty głowy, bóle kości oraz bóle głowy (każde po 42%), a także bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, grypa, bóle w nadbrzuszu oraz astenia (każde po 25%). Wszystkie obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się niewielkim stopniem nasilenia (stopień 1.), za wyjątkiem bólów kostnych o umiarkowanym nasileniu (stopień 2.), które nie były jednak związane ze stosowaniem welaglucerazy alfa [14].

Wystąpienie działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem

Łącznie 10 pacjentów doświadczyło 22 działań niepożądanych związanych z zaburzeniami nerwowymi, które prawdopodobnie związane były ze stosowaniem welaglucerazy alfa w ramach badania o akronimie TKT025 tj.: zawroty głowy (25%, 3 osoby), bóle pleców, bóle kości, bóle głowy, wzrost temperatury ciała, nudności (każde po 17%; po 2 osoby), bóle brzucha, astenia, uczucie palenia, migrena, bóle kończyn oraz drżenie (każde po 8%; po 1 osobie). Z kolei, 9 pacjentów (75%) doświadczyło 17 działań niepożądanych związanych z podaniem preparatu w postaci infuzji dożylniej. Były to: zawroty głowy, bóle głowy, bóle pleców, bóle kostne, gorączka (każde po 17%; po 2 osoby), migrena, drżenie, bóle brzucha, nudności oraz bóle kończyn (każde po 8%; po 1 osobie) [14].

Ponadto, u żadnego z pacjentów nie zaszła konieczność zastosowania premedykacji w czasie dożylnego podawania analizowanego preparatu, jak i nie raportowano żadnego przypadku działania niepożądanego

związanego z infuzją, które byłoby przyczyną przerwania dalszej terapii. Ponadto, u żadnego pacjenta w surowicy krwi nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa [27].

Analiza bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w długoterminowym badaniu o akronimie TKT025EXT

W długoterminowej fazie otwartego badania klinicznego o akronimie TKT025EXT, częstość występowania działań niepożądanych związanych z terapią welaglucerazą alfa, w tym reakcji związanych z infuzją analizowanego preparatu była rzadko raportowana, podobnie jak w pierwszej fazie badania o akronimie TKT025. Obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanie nasilonym oraz przejściowym ich charakterem.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: bóle stawów (80%, 8 osób), bóle pleców, gorączka (każde po 60%; po 6 osób), bóle głowy, bóle brzucha, zapalenie nosogardzieli (każde po 50%; po 5 osób), grypa, bóle kończyn, krwawienie z dziąseł, zmęczenie oraz nudności (każde po 40%; po 4 osoby).

Większość obserwowanych działań niepożądanych została określona jako niezwiązana ze stosowaniem welaglucerazy alfa. Jedynie u 2 pacjentów wystąpiły 3 działania niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem welaglucerazy alfa w postaci infuzji dożylniej: drżenie, ból kończyn i zmęczenie.

Łącznie u 4 pacjentów raportowano wystąpienie 7 ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych, które zostały określone jako niezwiązane ze stosowaniem welaglucerazy alfa i ostatecznie nie spowodowały przerwania terapii. U 2 pacjentów stwierdzono łącznie 3 poważne (ang. severe) działania niepożądane: silny ból głowy oraz stawów i martwicę kości, które zostały również określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [14].

Wyniki raportowane w badaniach o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT wskazują, że welagluceraza alfa jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. Wykazanie dobrego profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu umożliwiło siedmiorgu pacjentom (z 10 włączonych do badania) co najmniej jednokrotne podanie welaglucerazy alfa w warunkach domowych w ciągu 60. miesięcy trwania badania [40].

Przez cały okres trwania terapii tj. w czasie 4 lat stosowania welaglucerazy alfa u żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw stosowanemu enzymowi [14].

Badanie HGT-GCB-044

Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej; badanie w toku)

Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w populacji pacjentów, którzy brali wcześniej udział w 2 badaniach RCT tj. TKT032 oraz HGT-GCB-039

W populacji 27 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, a następnie zostali włączeni do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044 oszacowano częstość występowania działań niepożądanych w czasie 2 lat terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. [53].

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 20% pacjentów, bez względu na związek z zastosowanym leczeniem) należały: bóle głowy (n=8), zapalenie nosogardzieli (n=10), bóle stawów (n=7), grypa (n=6) oraz wzrost temperatury ciała (n=7).

Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego o poważnym (ang. severe) nasileniu raportowano u 5 (19%) pacjentów, z czego tylko u 2 pacjentów zostały one uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem tj.: zapalenie skóry o podłożu alergicznym oraz wydłużenie czasu aktywacji częściowej tromboplastyny (czasu kaolinowo-kefalinowego). Łącznie 9 ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych obserwowano u 6 (22%) pacjentów, przy czym alergiczne zapalenie skóry u 1 pacjenta było prawdopodobnie związane z zastosowaną terapią. Zastosowanie tymczasowej redukcji dawki welaglucerazy alfa spowodowało cofnięcie się raportowanego działania niepożądanego w trakcie dalszej terapii.

Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem raportowano u 14 (52%) pacjentów, a wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego związanego z podaniem leku w postaci infuzji dożylniej stwierdzono u 11 (41%) pacjentów poddanych terapii.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu, a także przypadków wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono również rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej przeciw podawanej dożylnie welaglucerazie alfa.

Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w populacji pediatrycznej

W okresie 2 lat terapii welaglucerazą alfa u wszystkich 6 pacjentów pediatrycznych raportowano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego. Do działań niepożądanych występujących u więcej niż jednego pacjenta należały: zapalenie migdałków (n=2), infekcje górnych dróg oddechowych (n=2), wysypka (n=2), podwyższona temperatura ciała (n=2) oraz wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (n=2).

U jednego pacjenta raportowano wystąpienie 2 poważnych (ang. severe) działań niepożądanych tj. 2 epizodów trombocytopenii (liczba płytek krwi po 2 latach terapii: 148 x 10⁹/l), które zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Co istotne, w czasie 2 lat stosowania enzymatycznej terapii zastępczej u żadnego z pacjentów nie wykazano w surowicy krwi obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa [56].

Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w populacji pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniu o akronimie HGT-GCB-039

W publikacji [60] przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w populacji 32 pacjentów włączonych do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044, którzy zakończyli wcześniej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-039.

W badaniu RCT o akronimie HGT-GCB-039 wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy podawanych w dawkach 60 U/kg m.c. każda. Analogiczne wyniki obserwowano w czasie 15-miesięcznej kontynuacji terapii welaglucerazą alfa w ramach otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044, w tym także u pacjentów stosujących wcześniej imiglucerazę, co zobrazowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa – liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie udziału w randomizowanym badaniu o akronimie HGT-GCB-039, a następnie w czasie terapii welaglucerazą alfa w ramach badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044

Działania niepożądane	Badanie o akronimie HGT-GCB-039 (0-9 miesięcy)		Badanie o akronimie HGT-GCB-044 (9-24 miesiące)	
	Welagluceraza alfa (n=16)	Imigluceraza (n=16)	Welagluceraza alfa (n=16)	Imigluceraza (n=16)
Co najmniej 1 działanie niepożądane	15 (94%)	15 (94%)	15 (94%)	13 (81%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	8 (50%)	5 (31%)	2 (13%)	4 (25%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z infuzją	5 (31%)	3 (19%)	2 (13%)	1 (6%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane zagrażające życiu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane o ciężkim nasileniu	2 (13%)	1 (6%)	3 (19%)	2 (13%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane o poważnym przebiegu	2 (13%)	0 (0%)	3 (19%)	3 (19%)

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (≥20%) należały: zapalenie nosogardzieli (31%) oraz bóle stawów (25%) w przypadku pacjentów kontynuujących terapię welaglucerazą alfa oraz bóle głowy (25%) i zapalenie górnych dróg oddechowych (25%) w kohorcie pacjentów, u których terapię imiglucerażą zamieniono na stosowanie welaglucerazy alfa. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, określonych jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem raportowano u 6 z 32 pacjentów (18,75%) poddanych terapii welaglucerazą alfa przez okres 15 miesięcy [60].

W publikacji [36] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji 16 pacjentów, którzy byli wcześniej poddani terapii imiglucerażą przez okres 9. miesięcy (w ramach badania o akronimie HGT-GCB-039), a którzy następnie otrzymywali welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 15. miesięcy. W analizowanej populacji, u 3 pacjentów w surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw stosowanej wcześniej imiglucerazie, natomiast w trakcie dalszej terapii za pomocą welaglucerazy alfa nie obserwowano rozwoju przeciwciał przeciw podawanemu enzymowi (welagluceraza alfa).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (≥ 20% pacjentów) należały: bóle głowy (25%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (25%). Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. U 3 pacjentów, po zmianie terapii raportowano wystąpienie ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych, które zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem oraz niezagrażające życiu. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli

działań niepożądanych związanych z dożylną infuzją imiglucerazy pozostawał na niskim poziomie w trakcie dalszej terapii welaglucerazą alfa [61].

Podsumowując, welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. jest dobrze tolerowana przez pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, zarówno w długoterminowym stosowaniu tj. łącznie przez 2 lata terapii, jak i w przypadku 15-miesięcznej terapii po zmianie z dotychczas stosowanej imiglucerazy.

Badanie TKT034

Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej leczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Welagluceraza alfa podawana w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. była dobrze tolerowana przez pacjentów, a większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym (u 14 z 40 pacjentów) lub umiarkowanym nasileniem (u 15 z 40 pacjentów).

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa – liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupach chorych poddanych terapii welaglucerazą alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. (po wcześniejszym leczeniu imiglucerażą), biorących udział w badaniu klinicznym o akronimie TKT034

Działania niepożądane	Welagluceraza alfa				
	15 U/kg m.c. N=15	30 U/kg m.c. N=12	45 U/kg m.c. N=6	60 U/kg m.c. N=7	Suma N=40
≥ 1 działanie niepożądane	12 (80%)	11 (91,7%)	5 (83,3%)	6 (85,7%)	34 (85%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	6 (40%)	3 (25%)	1 (16,7%)	1 (14,3%)	11 (27,5%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z infuzją	6 (40%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	9 (22,5%)
≥ 1 działanie niepożądane ciężkie lub zagrażające życiu	0 (0,0%)	2 (16,7%)	1 (16,7%)	2 (28,6%)	5 (12,5%)
≥ 1 poważne działanie niepożądane	1 (6,7%)	1 (8,3%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	4 (10,0%)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)

Wystąpienie, co najmniej 1 działania niepożądanego raportowano u 85% pacjentów włączonych do badania klinicznego (34/40). Najczęściej obserwowano: bóle głowy (ogółem 12 pacjentów), bóle stawów (ogółem 9 pacjentów), zapalenie nosogardzieli (ogółem 8 pacjentów). Nie raportowano żadnego przypadku zgonu, ani działań niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu. U 4 pacjentów (10%) obserwowano wystąpienie 5 ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych (reakcja rzekomo anafilaktyczna, opuchlizna w okolicy twarzy, pokrzywka, bóle stawów oraz reakcja alergiczna na alteplazę), z których 1 określone zostało jako związane z leczeniem, a 7 raportowanych działań niepożądanych u 5 pacjentów cechowało się poważnym (ang. severe) nasileniem, ale nie były one związane z zastosowanym leczeniem [42], [50].

Wystąpienie działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem

Działania niepożądane określone przez badaczy jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem raportowano u około 28% pacjentów, przy czym większość z nich stanowiły reakcje związane z podaniem preparatu w postaci infuzji dożylną. U 1 pacjenta poddanego terapii welaglucerażą w dawce 15 U/kg m.c. wystąpiła ciężka reakcja rzekomo anafilaktyczna w trakcie pierwszej infuzji, która była przyczyną przerwania dalszego leczenia [14], [42], [50].

Analiza immunogenności welaglucerazy alfa

U żadnego pacjenta w surowicy krwi nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa, mimo że na początku badania u 3 pacjentów leczonych wcześniej imiglucerażą stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw stosowanemu uprzednio enzymowi [42].

Terapia domowa

Pacjenci, którzy nie doświadczyli w trakcie pierwszych trzech infuzji poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz działań niepożądanych związanych z infuzją preparatu, następane wlewy dożylne welaglucerazy alfa mogli otrzymywać w domu. W okresie leczenia wynoszącym 12 miesięcy, 25 z 40 pacjentów (63%) włączonych do niniejszego badania klinicznego otrzymało co najmniej 1 infuzję leku w warunkach domowych; 10 pacjentów (71%) stosowało welaglucerażę alfa w dawce 15 U/kg m.c., 6 (50%) – 30 U/kg m.c., 5 (71%) – 45 U/kg m.c., a 4 (57%) pacjentów otrzymywało welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. [42], [46].

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia analizy bezpieczeństwa, Wnioskodawca przeszukał strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA), jednak nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

Wnioskodawca uzupełnił analizę o dane pochodzące z opracowań wtórnych, które oparto o wyniki badań pierwotnych uwzględnionych w analizie. Poniżej przedstawiono wyniki analizy immunogenności welaglucerazy alfa.

Analiza immunogenności welaglucerazy alfa [3], [4], [5]

Welagluceraza alfa jest glikoproteiną podawaną drogą dożylną, stąd też jest potencjalnie immunogenna. Indukcja odpowiedzi immunologicznej w postaci powstania przeciwciał skierowanych przeciw białku będącemu cząsteczką farmakologicznie czynną może wpływać na farmakokinetykę leku, jego skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa.

Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych III fazy o akronimach: TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 (wszystkie badania uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej) byli monitorowani pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa lub imiglucerazie. Spośród 99 analizowanych pacjentów, 82 osoby otrzymały welaglucerażę alfa, a 17 – imiglucerażę [4]-[6]. Obecność oraz poziom specyficznych przeciwciał analizowano metodą sekwencyjnej, bezpośredniej elektrochemiluminescencji, a dodatkowo wyniki były potwierdzane i fenotypowane m.in. za pomocą metody ilościowej radioimmunoprecypitacji.

Wyniki badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 wykazały, że welagluceraza alfa jest istotnie statystycznie mniej immunogenna od imiglucerazy ($p < 0,05$) [4]-[6].

W badaniu klinicznym o akronimie TKT032 w populacji 25 pacjentów wcześniej niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej tylko u 1 chorego wykryto wzrost poziomu przeciwciał klasy IgG w czasie stosowania welaglucerazy alfa przez okres 12. miesięcy, przy czym przeprowadzone kolejno badanie *in vitro* wykazało, że były to przeciwciała neutralizujące.

W badaniu klinicznym o akronimie TKT034 u żadnego spośród 40 pacjentów leczonych wcześniej imiglucerażą nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciw podawanej welaglucerazie alfa w okresie obserwacji wynoszącym 12. miesięcy, pomimo, że na początku badania u 3 pacjentów w surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw imiglucerazie, co wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia reakcji immunologicznej skierowanej przeciw welaglucerazie alfa.

W badaniu HGT-GCB-039 u żadnego z 17 pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy. W grupie kontrolnej, w której stosowano imiglucerażę w takiej samej dawce jak welaglucerażę alfa (tj. 60 U/kg m.c.), obecność przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi raportowano u 4 z 17 pacjentów, przy czym u 1 pacjenta były to przeciwciała neutralizujące.

Należy również podkreślić, że w badaniu klinicznym I/II fazy o akronimie TKT025 u żadnego z 11 pacjentów nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa w ciągu 9. miesięcy trwania badania. Podobnie w jego przedłużeniu o akronimie TKT025EXT, u żadnego z 8 pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi w okresie obserwacji wynoszącym 60. miesięcy [4]-[6].

Opracowanie wysoce czułych, ekwiwalentnych i wystandaryzowanych metod umożliwiło oszacowanie i przeprowadzenie bezpośredniego porównania stopnia odpowiedzi humoralnej na dożylnie podawanie welaglucerazy alfa lub imiglucerazy. Wyniki analizy wykazały serokonwersję u 1% pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa oraz u co najmniej 20% chorych otrzymujących imiglucerażę, co sugeruje wystąpienie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy preparatami w zakresie immunogenności.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Analizę kliniczną oparto na wynikach pięciu pierwotnych badań, z których 2 były badaniami z randomizacją: HGT-GCB-039 porównujące welaglucerażę alfa z imiglucerażą oraz TKT032 oceniające skuteczność dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa – w badaniu tym nie porównywano wyników pomiędzy grupami. Trzy pozostałe były badaniami otwartymi bez grupy kontrolnej oceniającymi stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów: wcześniej nie leczonych (badanie TKT025 i jego kontynuacja TKT025EXT); leczonych wcześniej imiglucerażą (badanie TKT034) i pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach

o akronimach TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 (badanie HGT-GCB-044). Jakość badania HGT-GCB-039 została oceniona 4 punkty w skali Jadad.

Do analizy Wnioskodawca włączył również wyniki badania o niższej wiarygodności odnoszącego się do monitorowania efektów programu wczesnego dostępu (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) do terapii welaglucerazą alfa (Early Access Program).

Skuteczność welaglucerazy oceniono w oparciu o badanie non-inferiority (HGT-GCB-039) porównujące bezpośrednio welaglucerazę alfa z stosowaną aktualnie w terapii i refundowaną – imiglucerazą. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi preparatami dla średniej zmiany stężenia hemoglobiny (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz średniej zmiany ilości płytek krwi, objętości wątroby i śledziony, a także poziomu chitotriozydazy i chemokin CCL18 (drugorzędowe punkty końcowe).

Dane pochodzące z badań o niższej wiarygodności (TKT032, TKT034, HGT-GCB-039 oraz HGT-GCB-044), w których ocenę oparto o porównanie ze stanem początkowym pacjentów, również wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Stosowanie welaglucerazy alfa jest skuteczne zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych.

Profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa jest dobry, a stosowanie preparatu nie wiązało się z występowaniem działań niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Welagluceraza alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna w porównaniu do imiglucerazy.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania welaglucerazy alfa w terapii choroby Gauchera typu 1.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV[®]; fiołka 400 j.m.) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w odniesieniu do stosowania imiglucerazy (Cerezyme[®]) w ww. wskazaniu w warunkach polskich przy proponowanej przez podmiot odpowiedzialny [redacted]

Technika analityczna

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano, że welagluceraza alfa jest równie skuteczna klinicznie oraz bezpieczna w stosowaniu u dzieci i dorosłych, jak jej komparator, czyli imigluceraza, w leczeniu choroby Gauchera 1. typu. Welagluceraza alfa została przebadana w różnych dawkach wynoszących 15-60 jednostek/kg masy ciała, co może ułatwić dostosowanie dawek do indywidualnych potrzeb pacjentów. Jest również mniej immunogenna od imiglucerazy, co może ograniczyć aktywność preparatu oraz wywołać reakcje nadwrażliwości u pacjentów.

W analizie klinicznej nie znaleziono podstaw do stwierdzenia jednoznacznie wyższej efektywności klinicznej welaglucerazy alfa wobec imiglucerazy w terapii choroby Gauchera typu 1. W opracowaniu przyjęto najbardziej konserwatywne założenie o braku istotnych różnic w efektywności klinicznej welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy (jedyna statystycznie istotna różnica na korzyść welaglucerazy alfa odnosi się do immunogenności, jednakże nie daje podstaw do oceny tego leku jako klinicznie lepszego od imiglucerazy), dlatego zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla stosowania preparatu welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu 1 w odniesieniu do stosowania imiglucerazy, co jest zgodne z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (§5. Ust. 3.).

Porównywane interwencje

Za jedyny, odpowiedni komparator do porównania z preparatem VPRIV[®] (welagluceraza alfa) uznano preparat Cerezyme[®] (imigluceraza), który stanowi obecnie standard terapeutyczny w leczeniu choroby Gauchera w Polsce i jest jedynym lekiem stosowanym w enzymatycznej terapii zastępczej, finansowanym ze środków publicznych w naszym kraju.

Perspektywa

Podstawową perspektywą ekonomiczną niniejszej analizy jest perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika. W rozważanej sytuacji koszty dla obu perspektyw są tożsame. Opracowanie nie uwzględnia perspektywy społecznej, ponieważ nie jest możliwa ocena kosztów istotnych ze wspomnianej perspektywy.

Horyzont czasowy



Dyskontowanie

Ze względu na horyzont obserwacji przekraczający okres 1 roku dyskontowano wszystkie koszty pojawiające się po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia, będące konsekwencją zastosowania analizowanych schematów terapeutycznych. Stopę dyskontową przyjęto na poziomie 5% w stosunku rocznym dla kosztów zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy minimalizacji kosztów stopy dyskontowej kosztów na poziomie 0% oraz 10%.

Koszty



Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono dla dwóch schematów terapii (30 U/kg i 60 U/kg) oraz grup wiekowych (pacjenci pediatryczni i dorośli).

Wnioskodawca przeprowadził walidację wyników opracowania w oparciu o walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną. Przeprowadzono również jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości.

[Redacted line]

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

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted content]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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]	[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]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego VPRIV® ze środków publicznych w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego "Leczenie choroby Gauchera" w zakresie programu lekowego w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy VPRIV® nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej, stanowili chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii), poddani długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej.

Na podstawie danych literaturowych wiadomo, że typ 1 choroby Gauchera występuje z częstością 1:20 000 do 1:200 000, natomiast typy 2 oraz 3 z częstością 1:100 000. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia wiadomo, że w latach 2009, 2010 i 2011 w Polsce odnotowano niezmienną liczbę 58 osób cierpiących na chorobę Gauchera i leczonych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego "Leczenie choroby Gauchera".

Perspektywa

Zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych oraz minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia, podstawową perspektywą ekonomiczną analizy jest perspektywa płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta. W niniejszym opracowaniu wszystkie koszty są kosztami z perspektywy płatnika publicznego, koszty z perspektywy pacjenta wynoszą 0 zł w każdym rozpatrywanym scenariuszu i zostały pominięte w dalszej części opracowania. Przedstawiony sposób finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych nie uwzględnia współpłacenia pacjenta za oceniany preparat VPRIV®.

Horyzont czasowy

Na tej podstawie w niniejszym opracowaniu przyjęto horyzont czasowy analizy na poziomie 3 lat (lata 2013, 2014 i 2015) - jest to okres wystarczający do przedstawienia stabilnych kosztów porównywanych scenariuszy oraz cen preparatów. Wynika to z faktu, iż w roku 2014 marża hurtowa osiągnie docelową, niezmienną wartość 5%.

Kluczowe założenia

Podstawą szacowania populacji docelowej dla produktu leczniczego były dane Narodowego Funduszu Zdrowia odnoszące się do pacjentów leczonych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie choroby Gauchera”.



Komentarz analityków Agencji: Przyjęte założenie o odsetku pacjentów stosujących preparat VPRIV jest zasadne. Przyjęty odsetek jest również zbliżony do odsetka pacjentów u których wykształca się odpowiedź immunologiczna przeciw imiglucerazie i którzy wymagają zamiany terapii na welaglucerażę alfa.

Koszty

W ramach opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii). Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

Zidentyfikowano koszty różniące należące wyłącznie do kosztów bezpośrednich medycznych.



Ograniczenia według wnioskodawcy

Do ograniczeń analizy należy fakt, iż na potrzeby modelowania przyjęto, że pacjenci zmieniają terapię preparatem imiglucerazy na terapię preparatem welagluceraży alfa na początku każdego roku analizy. Ze względu na fakt, iż preparat VPRIV[®] nie jest obecnie dostępny dla pacjentów, uzyskane na podstawie badania kwestionariuszowego dane dotyczące dawkowania welagluceraży również należą do ograniczeń niniejszej analizy.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. 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	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
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?	TAK	

Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[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]	[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]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego VPRIV® ze środków publicznych w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy VPRIV® nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono otrzymane od ekspertów uwagi do zapisów programu lekowego:

- Komentarz do badań przy kwalifikacji:
Brak wyniku analizy DNA (genu GBA), co stanowi kryterium włączenia
- Komentarz do badań co 365 dni:
Brak morfologii krwi z płytkami
- Uwaga ogólna do badań:
USG jamy brzusznej z oceną wielkości (zamiast objętości) wątroby i śledziony
- Komentarz do dawkowania:
Program lekowy zawiera wszystkie istotne dane, jedynie w schemacie dawkowania leków powinna zostać zawarta tolerancja podawania leku co 2 tygodnie do ± 3 dni.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa w terapii pacjentów z chorobą Gauchera typu I, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 60. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NHS 2012 [7]	Diagnostyka, monitorowanie i terapia choroby Gauchera u dzieci	Rekomendacje wydane na podstawie grupy ekspertów	Badanie wstępne: - oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa Terapia: - leczenie powinno rozpocząć się od dawki 60 U/kg, co drugi tydzień - dawkowanie powinno być często monitorowane i dostosowywane w odniesieniu do wzrostu wagi ciała pacjenta - u pacjentów z typem I choroby Gauchera, po osiągnięciu zakładanych celów terapeutycznych, można rozważyć redukcję dawki do 30 U/kg/2 tygodnie - dawkowanie powinno być poddane analizie co 6 miesięcy - minimalna dawka nie powinna być niższa niż 30 U/kg/2 tygodnie
NHS 2012 [8]	Diagnostyka, monitorowanie i terapia choroby Gauchera u dorosłych	Rekomendacje wydane na podstawie grupy ekspertów	Welagluceraza jest lekiem pierwszego wyboru z uwagi na lepszą koszt-efektywność. Dawkowanie wstępne zawiera się w zakresie 30-60 U/kg/2 tygodnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Niższe dawki mogą być rozważone u pacjentów z łżejszą postacią choroby. Ewentualna zmiana dawki powinna odbywać się co 12 miesięcy w sytuacji, gdy stan pacjenta jest ustabilizowany. Za wystarczające dawki podtrzymujące przyjmuje się 15-30 U/kg/2 tygodnie. Dawka może być zwiększona w sytuacji, gdy nie osiągnięto zakładanych celów terapeutycznych w obranym okresie czasu.
Ontario 2011 [9]	Terapia choroby Gauchera z wykorzystaniem ERT lub SRT	b.d.	Dawkowanie powinno się dobierać w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby. Nie powinno przekraczać 60 U/kg/2 tygodnie.
Anthem (Medical Policy & Technology Assessment Committee) 2013 [10]	Farmakoterapia choroby Gauchera	b.d.	Stosowanie ERT (imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza) u pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu I uważa się za niezbędne medycznie w sytuacji, gdy: - lek będzie stosowany w monoterapii - choroba Gauchera jest potwierdzona badaniami aktywności glukocerebrozydazy lub badaniem genetycznym - obecne są kliniczne istotne objawy - objawy kostne lub wisceralne/hematologiczne. Stosowanie ERT (imigluceraza, welagluceraza alfa, taligluceraza) u pacjentów nieletnich z chorobą Gauchera typu I uważa się za niezbędne medycznie w sytuacji, gdy: - lek będzie stosowany w monoterapii - choroba Gauchera jest potwierdzona badaniami aktywności glukocerebrozydazy lub badaniem genetycznym - obecne są kliniczne istotne objawy.
PBAC 2013 [11]	Terapia choroby Gauchera w ramach Life Saving Drugs Program	Rekomendacje wydane na podstawie grupy ekspertów	Dawkowanie powinno się dobierać w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby. Standardowo dawkowanie zawiera się w zakresie 30-60 U/kg/2 tygodnie, a dawka początkowa to 30 U/kg/2 tygodnie, chyba że stan pacjenta wymaga podania wyższej dawki.

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

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH (Kanada), 2011 [76]	VPRIV w terapii choroby Gauchera	Zalecenia: Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) zaleca dostęp do welaglucerazy alfa dla pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Uzasadnienie: 1. Jedno, podwójnie zaślepione badanie RCT nad stosowaniem welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 potwierdziło, że lek jest nie gorszy (non-inferior) od obecnie stosowanej imiglucerazy, w oparciu o poprawę parametrów hematologicznych. 2. Welagluceraza jest tańsza, niż imigluceraza.
HAS (Francja), 2010 [77]	VPRIV w terapii choroby Gauchera	Rada Przejrzystości (The Transparency Committee) rekomenduje włączenie leku VPRIV do obrotu we wskazaniach i dawkowaniu określonym w zgłoszeniu.
Ontario The Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada), 2011 [78]	VPRIV w terapii choroby Gauchera	Produkt leczniczy VPRIV jest refundowany w ramach Exceptional Access Program (EAP).
PBAC (Australia), 2012 [11]	VPRIV w terapii choroby Gauchera	Produkt leczniczy VPRIV jest refundowany w ramach Life Saving Drugs Program (LSDP).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 62. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące VPRIV (welagluceraza alfa) w terapii choroby Gauchera typu I - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Anglia	NHS 2012	+			-
	Kanada	Ontario 2011	+			-
	USA	Anthem 2013	+			-
	Australia	PBAC 2013	+			-
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CADTH 2011	+			-
	Francja	HAS 2010	+			-
	Kanada	Ontario 2011	+			refundowany w ramach Exceptional Access Program (EAP)
	Australia	PBAC 2013	+			refundowany w ramach Life Saving Drugs Program (LSDP)

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 64. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania VPRIV w Leczeniu choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75)

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
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii	<ul style="list-style-type: none"> - enzymatyczna terapia substytucyjna o znanym już, wykazanym w innych terapiach enzymatycznych mechanizmie działania, - możliwość zastosowania alternatywnej technologii, we wskazaniu – choroba Gauchera typu I, np. w sytuacji braku dostępności imiglucerazy (co już wcześniej miało miejsce), - możliwość negocjacji ceny w związku z dostępnością dwóch porównywalnych technologii w tym samym wskazaniu. 	Brak argumentacji	Jako jedna z trzech aktualnie znanych terapii enzymatycznych w chorobie Gauchera typu I powinna być finansowana ze środków publicznych. Jednak wobec już istniejącego programu lekowego Cerezyme w razie uruchomienia programu lekowego welaglucerazy alfa niezbędne będą jasne rekomendacje, co do kryteriów jednej z tych dwóch technologii.
Ekspert 1	<p>Choroba Gauchera należy do grupy sfingolipidoz I jest lizosomalną chorobą spichrzeniową, spowodowaną mutacjami genu GBA (OMIM 606463), odpowiedzialnego za syntezę β-glukocerebrozydazy. Niedobór tego enzymu powoduje spichrzenie glukocerebrozydu w lizosomach. Choroba ta zaliczana jest do chorób ultrarzadkich. Typ I występuje z częstością od 1:40 000 do 1:60 000 osób. Leczenie dotychczasowe polega na stosowaniu enzymatycznej terapii, przy użyciu β-glukocerebrozydazy, w celu zahamowania postępu choroby i ograniczenia powikłań z nią związanych. Leczenie pacjentów z I oraz III typem choroby jest refundowane ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia i jest realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera”.</p> <p>Leczenie pacjentów z I typem choroby Gauchera nową technologią – welaglucerazą alfa – powinno być realizowane zgodnie z zapisem w/w programu lekowego i finansowane ze środków publicznych.</p>	-	<p>Choroba Gauchera jest ciężką chorobą metaboliczną w której objawy mogą być bardzo zróżnicowane, od postaci bezobjawowych (asymptomatycznych) do postaci o ciężkim przebiegu i zależą od naciekania różnych narządów przez komórki o przeładowanych glukocerebrozydem lizosomach. Komórki Gauchera można wykryć w śledzionie, wątrobie, szpiku, węzłach chłonnych, niekiedy w płucach.</p> <p>Typ I – to postać „nie-neuropatyczna”, w której obserwuje się hepatosplenomegalię, kliniczne i radiologiczne objawy zmian kostnych, niedokrwistość, trombocytopenię, niekiedy zmiany płucne. Z uwagi na ciężkość objawów pacjenci wymagają leczenia przy użyciu dostępnych technologii w ramach finansowania ze środków publicznych.</p>

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

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

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

- VPRIV, welagluceraza alfa, w ramach programu lekowego: leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa (ICD-10: N 75).

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka w postaci mechanizmu payback 3%.

Na podstawie art. 35 ust. 1 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.).

Problem zdrowotny

Choroba Gauchera to uwarunkowana genetycznie choroba spichrzeniowa, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Defekt polega na deficycie aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy, który uniemożliwia rozkład glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu. Jest to najczęściej występująca choroba spichrzeniowa. Występuje z częstością 1 na 40 tys. mieszkańców Europy i 1:500-1:1000 w populacji Żydów Aszkenazyjskich. Typ 1 występuje częściej w populacji kaukaskiej. W przeciwieństwie do postaci neuropatycznej (typy 2 i 3) objawy kliniczne pojawiają się w każdym wieku, zwykle po okresie dzieciństwa, a czasami dopiero u osób dorosłych. Charakterystycznym objawem klinicznym jest znaczne powiększenie śledziony. Wątroba powiększa się zwykle 1,5-2-krotnie. Do najważniejszych objawów hematologicznych zalicza się: niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, zaburzenia krzepnięcia, podwyższone stężenie ferrytyny, niskie stężenie witaminy B12.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii medycznych należą pozostałe leki z grupy enzymatycznej terapii zastępczej – obecnie stosowana imigluceraza (preparat Cerezyme) oraz niedostępna jeszcze w Polsce – taligluceraza.

Pacjenci u których nie jest możliwe zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej, mogą być poddani substytucyjnej terapii zastępczej z wykorzystaniem miglustatu (preparat Zavesca).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Analizę kliniczną oparto na wynikach pięciu pierwotnych badań, z których 2 były badaniami z randomizacją: HGC-GCB-039 porównujące welaglucerazę alfa z imiglucerażą oraz TKT032 oceniające skuteczność dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa – w badaniu tym nie porównywano wyników pomiędzy grupami. Trzy pozostałe były badaniami otwartymi bez grupy kontrolnej oceniającymi stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów: wcześniej nie leczonych (badanie TKT025 i jego kontynuacja TKT025EXT); leczonych wcześniej imiglucerażą (badanie TKT034) i pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach o akronimach TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 (badanie HGT-GCB-044). Jakość badania HGC-GCB-039 została oceniona 4 punkty w skali Jadad.

Do analizy Wnioskodawca włączył również wyniki badania o niższej wiarygodności odnoszącego się do monitorowania efektów programu wczesnego dostępu (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) do terapii welaglucerażą alfa (Early Access Program).

Skuteczność welaglucerazy oceniono w oparciu o badanie non-inferiority (HGC-GCB-039) porównujące bezpośrednio welaglucerazę alfa z stosowaną aktualnie w terapii i refundowaną – imiglucerażą. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi preparatami dla średniej zmiany stężenia hemoglobiny (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz średniej zmiany ilości płytek krwi, objętości wątroby i śledziony, a także poziomu chitotriozydazy i chemokin CCL18 (drugorzędowe punkty końcowe).

Dane pochodzące z badań o niższej wiarygodności (TKT032, TKT034, HGT-GCB-039 oraz HGT-GCB-044), w których ocenę oparto o porównanie ze stanem początkowym pacjentów, również wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Stosowanie welaglucerazy alfa jest skuteczne zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych.

Profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa jest dobry, a stosowanie preparatu nie wiązało się z występowaniem działań niepożądanych zagrażających życiu pacjenta. Welagluceraza alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna w porównaniu do imiglucerazy.

Skuteczność praktyczna

Ze względu na wystąpienie braków w zaopatrzeniu w imiglucerazę w 2009 roku (z powodu wykrycia zanieczyszczenia preparatu materiałem wirusowym) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) umożliwiła zastosowanie u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, niezarejestrowanego jeszcze wtedy preparatu – welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej w ramach tzw. Early Access Program.

Z grupy 44 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej, 8 pacjentów (18,2%) nie było wcześniej poddanych enzymatycznej terapii zastępczej i obserwowano u nich wystąpienie odpowiedzi na zastosowaną terapię welaglucerazą alfa. Wśród 36 pacjentów, którzy otrzymywali welaglucerazę alfa po wcześniejszej terapii imiglucerażą raportowano nasilenie efektów terapeutycznych w postaci poprawy parametrów hematologicznych oraz wisceralnych.

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie finansowaniu produktu leczniczego VPRIV® ze środków publicznych w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w

ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy VPRIV® nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Otrzymane od ekspertów uwagi odnosiły się do: badań przy kwalifikacji do terapii (brak wyniku analizy DNA (genu GBA), co stanowi kryterium włączenia; badań co 365 dni (brak badania morfologii krwi z płytkami), dawkowania (program lekowy zawiera wszystkie istotne dane, jedynie w schemacie dawkowania leków powinna zostać zawarta tolerancja podawania leku co 2 tygodnie do \pm 3 dni) oraz przedstawiono ogólną uwagę do badań (przeprowadzenie USG jamy brzusznej z oceną wielkości (zamiast objętości) wątroby i śledziony).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- [1] Gajewski P. [red.]: Interna Szczeklika 2012, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012.
- [2] UpToDate 2013, Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and clinical course; <http://www.uptodate.com> – dostęp 4.07.2013.
- [3] UpToDate 2013, Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis; <http://www.uptodate.com> – dostęp 4.07.2013.
- [4] UpToDate 2013, Gaucher disease: Treatment; <http://www.uptodate.com> – dostęp 4.07.2013.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego VPRIV®
- [6] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cerezyme®

REKOMENDACJE

- [7] Vellodi A., Wraith J.E., et al. Paediatric Gaucher Disease in England: Guidelines for assessment, monitoring and enzyme replacement therapy. Marzec 2012. http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_paediatric_Gauchers_Disease.pdf (dostęp - lipiec 2013).
- [8] Adult Gaucher Disease Standard Operating Procedures. Grudzień 2012. http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/SOP_for_adult_Gauchers_disease.pdf (dostęp - sierpień 2013)
- [9] Ontario guidelines for treatment of gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or velaglucerase, or substrate reduction therapy with miglustat. Sierpień 2011. <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/ONTARIO-GUIDELINES-FOR-TREATMENT-OF-GAUCHER-August-2011-2.pdf> (dostęp - lipiec 2013).
- [10] Pharmacotherapy for Gaucher Disease. 2013. http://www.anthem.com/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_a048620.htm (dostęp - sierpień 2013).
- [11] Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program. Lipiec 2013. [www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/Gaucher-Guidelines-29-July-2013.doc](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/Gaucher-Guidelines-29-July-2013.doc) (dostęp - sierpień 2013).

OPRACOWANIA WTÓRNE

- [12] Morris J.L. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease. Clinical Therapeutics. 2012 34(2):259-71.
 - [13] Alfadhel M., Khalid A., et al. Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review. Arch Dis Child 2013 98:454–61.
 - [14] Chen I., Hyde J. Medical review(s). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for drug evaluation and research. Application number: 22-575. 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022575s000medr.pdf, lipiec 2013.
 - [15] Vali B.D., Welch M.E. Statistical review(s). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for drug evaluation and research. Application number: 22-575. 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022575s000statr.pdf, lipiec 2013.
- HGC-GCB-039
- [16] Ben Turkia H., Gonzalez D.E., et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. American Journal of Hematology. 2013. 88:179–84.
 - [17] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553631> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy Compared With Imiglucerase in Patients With Type I Gaucher Disease), lipiec 2013.
 - [18] Mehta A., Ben Dridi M., Gonzalez, DE. et al. A multicenter, randomized, double-blind, head-to-head, Phase III study of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with type 1 Gaucher disease. Presented at: The 60th Annual American Society of Human Genetics Meeting; Washington, DC, USA. 2–6 November 2010.

- [19] Ruiz J., Barzegar S., Clarke A. et al. Differences in immunogenic response in patients receiving velaglucerase alfa compared with imiglucerase treatment using equivalent methods. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010.
- [20] Ruiz C., Barzegar S., Clarke A. et al. Antigenic differences in patients with type 1 gaucher disease receiving velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in controlled clinical trials. *Haematologica* 2010; 95 SUPPL. 2: 75, abs. 0187.
- [21] Ruiz J., Barzegar S., Clarke A. et al. Antigenic differences in patients receiving velaglucerase alfa or imiglucerase. Presented at: The 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium; Miami, FL, USA. 10–12 February 2010.
- TKT032
- [22] Gonzalez D.E., Ben Turkia H., et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *American Journal of Hematology*. 2013. 88:166–71.
- [23] Zimran A., Gonzalez D., et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in type 1 Gaucher disease: positive results from a randomized, double-blind, global, phase III study. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2010B: 99 (2): S41.
- [24] Zimran A., Lukina A., et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in type 1 Gaucher disease: positive results from a randomized, double-blind, global, phase III study [Abstract No. 0188]. *Haematologica* 2010, Vol. 95, Issue Suppl 2.
- [25] Zimran A., Gonzalez D., et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in a pediatric subgroup with type 1 Gaucher disease. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2010C: 99 (2): S40-41.
- [26] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430625> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Two-Dose Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease), sierpień 2013.
- TKT025 / TKT025EXT
- [27] Zimran A., Altarescu G., et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010. 115(23):4651-6.
- [28] Elstein D., Cohn G.M., et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011. 46:119-23.
- [29] Elstein D., Foldes A.J., et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011. 47:56-61.
- [30] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391625> (An Open-Label Extension of Study TKT025 Evaluating Long Term Safety in Patients With Type 1 Gaucher Disease Receiving DRX008A Enzyme Replacement Therapy), sierpień 2013.
- [31] Elstein D., Altarescu G., et al. Up to 42-months on treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010A.
- [32] Zimran A., Fratazzi C., et al. Phase I/II, nine month study results of enzyme replacement therapy with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010D.
- [33] Zimran A., Phillips M., et al. 30-Months on Treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010F.
- [34] Zimran A., Elstein D., et al. Achievement of long-term therapeutic goals for enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1 receiving velaglucerase alfa. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010H.

- [35] Zimran A., Altarescu G., et al. 24-months on treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type I Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007, 92: 4, Abs. 22.
- [36] Zimran A., Bhirangi K., et al. 36 months on treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2008G; 93: S45.
- [37] Zimran A., Fratazzi C., et al. Phase I/II, 9-month study results of enzyme replacement therapy with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Acta Paediatrica* 2007E; 96: Suppl 445, 106.
- [38] Zimran A., Fratazzi C., et al. Phase I/II, nine month study results of enzyme replacement therapy with gene activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type I Gaucher disease. *BLOOD* 2005, 106, 11 Abs 3882.
- [39] Zimran A., Elstein D., et al. Phase I/II study of glucocerebrosidase replacement therapy in patients with type I Gaucher disease. *Acta Paediatrica* 2006, 95 Suppl 451: 143.
- [40] Elstein D., Zimran A., et al. Five-year safety and efficacy of velagluceraza alfa in Gaucher disease type 1: experience in clinic and bone settings. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2010H; 99 (2): S18.
- [41] Elstein D., Haims A.H., et al. Impact of velagluceraza alfa therapy on bone marrow burden score in adults with type 1 Gaucher disease: 7-year experience. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.
- TKT034
- [42] Zimran A., Pastores G.M., et al. Safety and efficacy of velagluceraza alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imigluceraza. *American Journal of Hematology.* 2013. 88:172–8.
- [43] Grabowski G.A., Pastores G., et al. Safety and efficacy of velagluceraza alfa in patients with Gaucher disease type 1 previously treated with imigluceraza. 1-year, multicenter, Phase III clinical trial. Presented at: The 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium; FL, USA. 10–12 February 2010. *Haematologica* 2010; 95[suppl.2]:77, abs. 0191.
- [44] Mardach-Verdon R., Pastores G., et al. Clinical and immunological response in patients with type 1 Gaucher disease transitioning from imigluceraza to velagluceraza alfa. Ongoing extension study of tkt034. Presented at: The 60th Annual American Society of Human Genetics Meeting; Washington, DC, USA. 2–6 November 2010.
- [45] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00478647> (A Multicenter Open-Label Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease Previously Treated With Imigluceraza), sierpień 2013.
- [46] Grabowski G., Pastores G., Mardach R. Patients with Gaucher disease type 1 switching from imigluceraza to velagluceraza alfa in clinical trial and real-world setting. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting, March 24–28, 2010.
- [47] Grabowski G., Pastores G., et al. Baseline characteristics of patients with Gaucher disease type 1 switching from imigluceraza to velagluceraza alfa in clinical trial and real-world settings. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010.
- [48] Grabowski G., Hughes D.A., et al. Linear growth over 2 years velagluceraza alfa therapy in children with type 1 Gaucher disease previously treated with imigluceraza. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.
- [49] Giraldo P., Grabowski G., et al. Safety and efficacy of velagluceraza alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imigluceraza. *Eur Working Group Gaucher Dis - 9th International Meeting* (June 30–July 3, Cologne) 2010, Abst O31.
- [50] Grabowski G., Pastores G., et al. Safety & efficacy of velagluceraza alfa in type 1 Gaucher disease patients previously treated with imigluceraza. *Southeast Reg Genetics Group - 28th Annual Meeting* (July 22–24, Ponte Vedra Beach) 2010, Abs 482.
- [51] Shire presents positive data for patients with type 1 Gaucher disease who switched to VPRIV®. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010, Press Release, Shire. <http://www.shire.com/shireplc/en/media/shirenews?id=354>, sierpień 2013.

[52] Shire completes submission of NDA for velaglucerase alfa for type 1 Gaucher disease and reports positive results for remaining two phase III trials. Shire plc PRESS RELEASE 2009 September 01, <http://www.shire.com/shireplc/en/investors/irshirenews?id=219>, sierpień 2013.

HGT-GCB-044

[53] Zimran A., Kabra M., et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease: 2 years of treatment in phase III and an extension study. Presented at the Lysosomal Disease Network WORLD Symposium, February 8–10, 2012; San Diego, California, USA.

[54] Elstein D., Turkia H.B., et al. Achievement of therapeutic goals over 2 years of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with type 1 Gaucher disease. Presented at the Lysosomal Disease Network WORLD Symposium, February 8–10, 2012; San Diego, California, USA.

[55] Zimran A., Gonzalez D.E., et al. Efficacy of enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease and marked thrombocytopenia or splenomegaly. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.

[56] Giraldo P., Gonzalez D.E., et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.

[57] Crombez E., Kishnani P., et al. Two-Year Efficacy And Safety Of Velaglucerase Alfa In Patients With Type 1 Gaucher Disease Switching From Imiglucerase: Phase III Trial HGT-GCB-039 And Extension. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) S15–S69.

[58] Giraldo P., Crombez E., et al. Two-years efficacy and safety of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease switching from imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension. Presented at the Lysosomal Disease Network WORLD Symposium, February 8–10, 2012; San Diego, California, USA.

[59] Turkia H.B., Gonzalez D.E., et al. Achievement of therapeutic goals in patients with type 1 Gaucher disease on velaglucerase alfa or imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension. Presented at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) 2011 Annual Symposium, August 30–September 2, 2011; Geneva, Switzerland.

[60] Mehta A., Turkia H.B., et al. Two-years safety and tolerability of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease, including patients switched from imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), December 10-13, 2011, San Diego, California, USA.

[61] Turkia H.B., Gonzalez D.E., et al. Safety of switching to velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease previously randomized to imiglucerase treatment in a phase III trial. Presented at the American College of Medical Genetics - Annual Clinical Genetics Meeting (ACMG), March 16–20, 2011; Vancouver, British Columbia, Canada.

EARLY ACCESS PROGRAM

[62] Elstein D., Altarescu G., et al. Booster-effect with velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease switched from long-term imiglucerase therapy: Early Access Program results from Jerusalem. *Blood Cells Mol Dis* 2012; 48:45–50.

BADANIA RETROSPEKTYWNE

[63] van Dussen L., Cox TM., Hendriks EJ. et al. Effects of switching from a reduced dose imiglucerase to velaglucerase in type 1 Gaucher disease: clinical and biochemical outcomes. *Haematologica*. 2012 97(12):1850-4.

BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

[64] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00954460> (Multicenter Open-Label Treatment Protocol to Observe the Safety of Gene-Activated™ Human Glucocerebrosidase (GA-GCB, Velaglucerase Alfa) ERT in Newly Diagnosed or Previously Treated (With Imiglucerase) Patients With Type 1 Gaucher Disease), sierpień 2013.

[65] Shire Human Genetic Therapies Inc. Velaglucerase alfa (GA-GCB) Treatment Protocol: HGT-GCB-058 Amendment 2. 2010.

- [66] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635427> (An Open-Label Extension Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease), lipiec 2013.
- [67] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01356537> (Non Interventional Study of VPRIV® (Velaglucerase Alfa) Home Therapy in Patients With Gaucher's Disease), lipiec 2013.
- [68] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614574> (A Multicenter, Open-Label Study of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease), lipiec 2013.
- [69] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842841> (A Multicenter, Open-label Extension Study of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease), lipiec 2013.
- AE
- [70] Zarządzenie Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [71] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696).
- [72] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [73] Portal internetowy Agencji Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: listopad 2012 roku).
- [74] Clarke A.E., Goldstein M.K., et al. The effect of assessment method and respondent population on utilities elicited for Gaucher disease. *Qual Life Res* 1997;6:169–84.
- [75] Connock M., Burls A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; vol 10, nr 24.

REKOMENDACJE

- [76] Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation - VELAGLUCERASE ALFA (VPRIV – Shire Human Genetic Therapies Inc.) Indication: Gaucher Disease, 2011, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Vpriv_April-29-11.pdf, lipiec 2013
- [77] Haute de Sante TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - VPRIV 400 Units, powder for solution for infusion, 15 grudzień 2010, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1292718/en/vpriv-ct-9171-english-version, lipiec 2013
- [78] Ontario Ministry of Health and Long-term Care, Exceptional Access Program (EAP), 27 październik 2011, http://health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/odbf/odbf_except_access.aspx, lipiec 2013

14. Załączniki

Brak.