



Opinia Rady Przejrzystości
nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r.
w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją
leku Elapraxe (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie
mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elapraxe (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera).

Uzasadnienie

Zdaniem Rady skuteczność leku jest niezadowalająca we wskazaniu mukopolisacharydoza typu II. Nowe obserwacje pochodzące z badań rejestrowych nie zmieniły dowodów dotyczących skuteczności tej interwencji. Rekomendacje dotyczące stosowania tego leku w innych krajach nadal są niejednoznaczne. Konieczne jest zabezpieczenie praw nabytych dotychczas leczonych pacjentów.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.07.2013 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło wydanie na zasadzie art. 33 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) opinii Rady Przejrzystości w przedmiocie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elapraxe (idursulfasum) stosowanego w ramach programu lekowego: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera).

Lek Elapraxe jest finansowany w ramach programu lekowego, a kryteria włączenia umożliwiają leczenie wszystkich pacjentów > 5 r.ż. Młodszy pacjenci leczeni są na koszt producenta leku. Wyłączenie pacjenta warunkowane jest przede wszystkim znaczną progresją choroby. Decyzje dotyczące kwalifikacji i wyłączenia z programu podejmowane są przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych.

Problem zdrowotny

Zespół Huntera (mukopolisacharydoza typu II, MPS II) należy do genetycznie uwarunkowanych, dziedziczonych recesywnie chorób metabolicznych wywoływanych zaburzeniami metabolizmu kwaśnych mukopolisacharydów (glikozoaminoglikanów). MPS II jest bardzo rzadką chorobą. Częstość występowania szacuje się na ok. 1 na 162 000 żywych urodzeń. W Polsce w ramach programu lekowego leczonych jest obecnie 21 pacjentów.

Ze względu na fakt, że lizosomalne substraty wielkocząsteczkowe mogą pochodzić zarówno z ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jak i spoza OUN, część chorych ma objawy neurologiczne (typ neuropatyczny).

Zidentyfikowano dwie formy zespołu Huntera: A, o cięższym przebiegu oraz B, o przebiegu łagodniejszym. Wszyscy pacjenci doświadczają progresji choroby z zaangażowaniem układu somatycznego, w tym powiększenia wątroby i śledziony, zmian w układzie kostnym i zmniejszenia ruchomości stawów i przykurczy, oraz objawów sercowych i pulmonologicznych.

Dwie trzecie pacjentów przedstawia ciężką postać choroby z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z cechami klinicznymi pojawiających w wieku 2-4 lat. W tych przypadkach, progresja neurologiczna jest znacząca i prowadzi do ciężkiego upośledzenia umysłowego; śmierć zwykle pojawia się w pierwszej lub drugiej dekadzie życia. Przyczynę zgonu najczęściej stanowi niewydolność sercowo-oddechowa występująca wtórnie do



niedrożności górnych dróg oddechowych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych skojarzonych z utratą funkcji poznawczych.

W drugiej grupie pacjentów, choroba charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem, kliniczne objawy mogą pojawić się znacznie później, zaburzenia neurologiczne mogą być minimalne, występują znaczne objawy somatyczne. Pacjenci zazwyczaj przeżywają do wieku dorosłego niektórzy nieleczeni do piątej czy szóstej dekady życia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancją czynną leku Elapraxe stanowi sulfataza iduronianu, która jest oczyszczoną postacią enzymu lizosomalnego sulfatazy-L-iduronianu produkowanego w linii komórek ludzkich, zapewniającego ludzką charakterystykę glikozylacji, która jest analogiczna do charakterystyki naturalnie występującego enzymu. Leczenie pacjentów z zespołem Huntera za pomocą dożylnego podawania leku Elapraxe dostarcza egzogenny enzym do wychwytu przez lizosomy komórkowe. Reszty mannozo-6-fosforanu (M6P) na łańcuchach oligosacharydowych umożliwiają swoiste przyłączenie enzymu do receptorów M6P na powierzchni komórek, prowadząc do komórkowej internalizacji enzymu, ukierunkowując go do lizosomów wewnątrzkomórkowych i dalszego katabolizmu nagromadzonych glikozaminoglikanów.

Obecnie w fazie badań klinicznych jest sulfataza iduronianu-IT, podawana bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) przez podanie dokanałowe.

Alternatywne technologie medyczne refundowane ze środków publicznych

Brak jest innych opcji terapeutycznych dla MPS t. II. U chorych stosowane jest postępowanie paliatywne.

Dowody naukowe

Sulfataza iduronianu nie przekracza bariery krew-mózg, a zatem nie można oczekiwać, aby wpływała na zmiany w OUN u pacjentów z ciężką postacią MPS t. II. Wszystkie opublikowane, wiarygodne doświadczenia kliniczne związane z podawaniem leku Elapraxe dotyczą chorych bez zaburzeń poznawczych. Do badań klinicznych włączano pacjentów z łagodną postacią choroby, którzy byli w stanie współpracować przy ocenie założonych punktów końcowych (m.in. testów czynnościowych płuc oraz 6MTW –testu 6-minutowego marszu).

Badania kliniczne i obserwacyjne wskazują, że u wszystkich pacjentów możliwe są korzyści w zakresie funkcji ruchowych oraz ruchomości stawów, funkcji oddechowych, zmniejszenia wielkości wątroby i śledziony oraz redukcji wydalania glikozaminoglikanów (GAG) z moczem.

Pojawiają się również nieliczne informacje, że bardzo wczesne podanie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) może spowolnić progresję neurologiczną choroby. Należy jednak pamiętać, że na wczesnym etapie życia dziecka trudno ocenić, w jakim kierunku choroba będzie postępowała, stąd wnioskowanie na ten temat oparte może być jedynie na porównawczej historii rodzinnej i nie ma oparcia w dowodach naukowych.

Skuteczność kliniczna

Dowody dotyczące skuteczności ERT w MPS II pochodzą przede wszystkim z dwóch randomizowanych badań klinicznych (Muenzer 2006 i Muenzer 2007), otwartego badania bez grupy kontrolnej Okuyama 2010 oraz otwartego badania Muenzer 2011 (rozszerzenie badania Muenzer 2006).

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować, że sulfataza iduronianu w dawce 0,5 mg/kg m.c. podawana co tydzień w porównaniu z placebo jest lekiem o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do marszu 6-minutowego oraz drugorzędowych punktów końcowych, takich jak parametry wydechowe, hepato- i splenomegalia, ruchomość poszczególnych stawów oraz redukcja GAG wydalanych z moczem.

Należy podkreślić fakt, że w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z ciężką neurologiczną postacią choroby i zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, z uwagi na fakt, że nie byłoby zdolni wykonać badań założonych do oceny punktów końcowych (test funkcji płucnych oraz test marszu 6-minutowego). Sulfataza iduronianu jest lekiem o nieznanym efekcie terapeutycznym w stosunku do przeżywalności pacjentów w odległym okresie obserwacji.

W kluczowym randomizowanym badaniu Muenzer 2006 uczestniczyło 96 pacjentów z łagodną postacią MPS II. Pacjenci przydzielani byli do grupy placebo lub dwóch różnych schematów dawkowania sulfatazy iduronianu, okres obserwacji wyniósł 1 rok. W obu grupach ERT odnotowano istotną statystycznie poprawę złożonego punktu końcowego (6MTW i natężona pojemność życiowa (FVC)) w porównaniu z placebo. Wskazano również na istotnie statystyczne zmniejszenie wątroby i śledziony oraz obniżenie poziomu GAG w moczu. Poprawy te oceniono jako trwałe po 2 latach, w rozszerzeniu badania (Muenzer 2011). Znacznie mniejsze badanie obserwacyjne w tej samej grupie pacjentów (12 pacjentów randomizowanych w równych proporcjach do placebo i 2. schematów dawkowania ERT) również wskazuje na zmniejszenie wydalania GAG z moczem i

poprawę w zakresie takich parametrów jak wielkość wątroby i śledziony, 6 MTW, mobilności w niektórych stawach. Małe badanie obserwacyjne (10 pacjentów) Okuyama 2010 potwierdza skuteczność terapii w odniesieniu do ww. parametrów.

Brak jest dostępnych wiarygodnych badań oceniających wpływ leku na jakość życia i śmiertelność.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że ERT sulfatazą iduronianu wpływa na poprawę objawów somatycznych, nie ma jednak wpływu na neurologiczną progresję choroby. Również w ChPL została zawarta informacja „brak danych klinicznych wykazujących korzyści w zakresie neurologicznych objawów choroby”.

Odnalezione przeglądy (Cochrane 2012 oraz CADTH 2011) potwierdzają wnioskowanie, iż sulfataza iduronianu jest skuteczna w odniesieniu do funkcjonalnych punktów końcowych (6MTW i poziom natężonej pojemności życiowej płuc), objętości wątroby i śledziony oraz wydalania glikozaminoglikanów w moczu u pacjentów z MPS II w porównaniu do placebo.

Skuteczność praktyczna

Wnioski z badania wykorzystującego dane zebrane w the Hunter Outcome Survey oraz badania Alcade-Martín 2010, wskazują, że efektu terapeutycznego można spodziewać się u najmłodszych pacjentów (< 5 r.ż.) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak poziom GAG w moczu czy redukcja wielkości wątroby. Nie wykazano wpływu stosowania ERT na niedomykalność zastawkową, zaobserwowano jednak poprawę w geometrii jam serca (Brands 2012). Dodatkowo, istotnych informacji dostarcza badanie Schulze-Frenking 2011, w którym w wyniku 3-letniej obserwacji oceniono pozytywnie wpływ ERT na przyrost wzrostu pacjentów, szczególnie u tych u których wcześniej rozpoczęto terapię, tj. przed 10 r.ż. Ostrożne wyniki brytyjskiego badania Wyatt NCSLSD 2012 wskazują wyłącznie na statystycznie istotny związek pomiędzy czasem trwania ERT i przyrostem wzrostu oraz PedsQoL (ang. Pediatric Quality of Life Inventory).

W odniesieniu do pacjentów z zajęciem OUN, doświadczenie kliniczne sugeruje, że niewykluczona jest poprawa somatyczna (np. zmniejszenie objętości wątroby, zwiększenie mobilności i zmniejszenie częstości infekcji dróg oddechowych). Nie zaobserwowano jednak korzyści poznawczych u pacjentów z ciężką postacią choroby. Ewentualne wnioskowanie co do możliwego opóźnienia progresji u bardzo wczesnie leczonych pacjentów może być oparte wyłącznie na przywydywaniu, że choroba mogłaby rozwinąć się w kierunku ciężkiej progresji neurologicznej.

Wg eksperta klinicznego, wczesne podanie leku może mieć wpływ na opóźnienie postępów neurologicznych choroby, podobne wnioski zawarli autorzy badania Valayannopoulos 2010. Brak jest jednak naukowych dowodów na potwierdzenie powyższego. Wg polskiego opisu przypadków przerwania leczenia (Jurecka 2012) nagłe odstawienie leku może być natomiast przyczyną pogorszenia stanu pacjenta.

Bezpieczeństwa stosowania

Sulfataza iduronianu była ogólnie dobrze tolerowana w randomizowanych badaniach klinicznych (I/II oraz II/III fazy).

U ok 69% pacjentów w badaniu Muenzer 2006 wystąpiły reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny. Zdarzenia te były na ogół powstrzymane przez zatrzymanie pierwszego wlewu i premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub kortykosteroidami poprzedzającymi kolejne wlewy. Jeśli reakcja wystąpiła podczas kolejnych wlewów, wlew został zatrzymany i ponownie podejmowany po cofnięciu reakcji. W badaniach fazy II/III wystąpiły dwa zgony, z których żaden nie był bezpośrednio związany z lekiem. Odnotowano również poważne działania niepożądane, takie jak zaburzenia rytmu serca, zator płuc i infekcje. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka, bóle głowy, kaszel, zapalenie gardła, górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności i wymioty, bóle brzucha i biegunka. W większości przypadków objawy te są łagodne lub umiarkowane.

Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego, przeciwciał IgG można oczekiwać o ok. 50% pacjentów. Najwyższą częstość występowania przeciwciał IgG obserwowano w tygodniu 27 badania. Po 53 tygodniu u 31,7% pacjentów z grupy sulfatazy iduronianu utrzymywały się przeciwciała. Nie wykazano związku między obecnością przeciwciał a działaniami niepożądanymi. W fazie rozszerzonej badania działania niepożądane obserwowano o 60% pacjentów, zaś pod koniec uzupełniającego badania przeciwciała były obecne u 27,1% pacjentów i wydawały się osłabiać poprawę czynności płuc. Obecność przeciwciał może upośledzać odpowiedź na leczenie, niemniej jednak z immunologicznego punktu widzenia, wpływ przeciwciał neutralizujących na skuteczność leku jest wciąż nie poznany, dlatego nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Nie odnotowano wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, nie było też przypadków śmiertelnych związanych z podaniem leku.

Wszystkie odnalezione publikacje potwierdzają wnioskowanie oparte na badaniu Muenzer 2006. Lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, w odpowiednich warunkach może być podawany w warunkach domowych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z opinią EMA z 2011 r., raportami PSUR (2011 r. i 2012 r.) oraz dostępnymi dowodami naukowymi, stosunek korzyści zdrowotnych względem ryzyka stosowania leku pozostaje korzystny.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z uwagi na ograniczoną ilość i jakość dostępnych danych (brak wiarygodnych badań wnioskujących o jakości życia, przeżyciu, progresji choroby) analizy użyteczności kosztów czy efektywności kosztów są bardzo trudne (lub niemożliwe) do przedstawienia. Próba stworzenia modelu i implementacji danych zawartych w rekomendacji Szkockiej SMC wykazała, że współczynnik ICUR wielokrotnie przewyższa przyjęty w Polsce próg użyteczności kosztowej, co jest cechą charakterystyczną dla terapii stosowanych w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych (chorobach ultraradkich).

Konkurencyjność cenowa

Brak jest innych opcji terapeutycznych dla MPS II. Konkurencyjność cenowa może być rozważana wyłącznie w kontekście cen w innych krajach, co jest utrudnione z uwagi na brak informacji o zawartych porozumieniach podziału ryzyka czy rabatach.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi NFZ, średni miesięczny koszt terapii jednego pacjenta w 2012 r. wyniósł ok. 150 tys. zł. Roczne wydatki płatnika z tytułu finansowania programu oscylują ok. kwoty 52-53 mln zł. Z uwagi na fakt, że główną składową kosztową programu stanowi lek (ponad 99%), wpływ na budżet uzależniony jest od liczby leczonych pacjentów. Leczenie 21 pacjentów (obecna liczba w programie) wiąże się z ponoszeniem przez płatnika publicznego wydatków na lek ok. 38 mln zł rocznie.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Dostępne informacje wskazują, że lek jest refundowany w większości krajów europejskich. Niemniej w krajach, dla których odnaleziono wysokiej jakości, wiarygodne wytyczne dotyczące warunków refundacji (Wielka Brytania, Kanada, Australia, Katalonia), lek refundowany jest z ograniczeniami.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że leczenie ciężkiej neurologicznej postaci choroby nie ma uzasadnienia. Ciężkie, postępujące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, brak świadomości pacjenta, brak interakcji społecznych czy brak komunikacji są powodem do niewłączenia do leczenia. Postępujące zaburzenia neuropoznawcze i progresja choroby są przyczyną wyłączenia z leczenia.

Wielka Brytania i Australia stanowczo podkreślają konieczność leczenia najmłodszych pacjentów (<5 r.ż.), powołując się na najnowsze badania wskazujące na lepsze wyniki u najwcześniej włączanych do terapii dzieci z MPS II. Wytyczne Australijskie jednoznacznie wskazują również, że rodzina musi mieć świadomość, że negatywna ocena neuropsychologiczną związana jest z wyłączeniem z leczenia, co będzie trudnym procesem, stąd przed rozpoczęciem leczenia należy uświadomić ten fakt leczonym.

Odnalezione rekomendacje kliniczne podkreślają, iż leczenie pacjentów z ciężką zajęciem OUN jest bardzo problematyczną kwestią. Nie można oczekiwać, aby terapia prowadziła do poprawy istniejących zmian neurologicznych, jednak należy rozważyć leczenie na "próbny" okres 12-18 miesięcy i dopiero po tym czasie podjąć decyzję, czy nadal je kontynuować.

Obecne zapisy programu leczenia choroby Huntera w Polsce umożliwiają włączenie do leczenia wszystkich pacjentów, również z ciężką neurologiczną postacią choroby. Uniemożliwiają też włączenie pacjentów < 5 r.ż. (którzy leczeni są obecnie na koszt producenta).

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, zapisów w ChPL, jak również opinii ekspertów klinicznych oraz sugestii zawartej w piśmie NFZ wydaje się zasadne rozważenie zmiany kryteriów włączenia i wyłączenia z programu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 33 ust. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-434-1(11)/2013, Elapraxe (idursulfase) w leczeniu mukopolisacharydozy typu II, wrzesień 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.
2. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.