



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Nexviadyme (awalglukozydaza alfa)
we wskazaniu:
choroba Pompego
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.12.2023

Data ukończenia: 22 czerwca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Genzyme Europe B.V. 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Genzyme Europe B.V.

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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

6MWT	test 6-minutowego marszu (six minute walk test)
ADA	przeciwciała przeciwciekowe (anti-drug antibodies)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninową
ALGL	alglukozydaza alfa
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AVGL	awalglukozydaza alfa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CEP	Canadian Expert Panel
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CK	kinaza kreatynowa
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CrI	przedział wiarygodności (credible interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPC	European Pompe Consortium
EQ-5D	kwestionariusz do oceny jakości życia (euro-quality of life questionnaire 5-dimensions)
ERT	enzymatyczna terapia zastępcza
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FVC	natężona pojemność życiowa (forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GMFM-88	test do oceny sprawności motorycznej (gross motor function measure-88)
GSGC	test do oceny sprawności motorycznej (gait, stair, gower's maneuver, chair)

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HEX	tetrasacharyd glukozy
HHd	test oceny siły mięśni z wykorzystaniem dynamometru ręcznego (hand-held dynamometry),
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IAR	reakcje związane z infuzją
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IOPD	wczesna (klasyczna, typ niemowlęcy) postać choroby Pompego (infantile-onset Pompe disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotnie statystycznie
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (intention to treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LOPD	późna (nieklasyczna) postać choroby Pompego (late-onset Pompe disease)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (least-square mean)
LY	lata życia (life years)
MCS	komponenta mentalna (mental component score) – kwestionariusz SF-12
MD	różnica średnich (mean difference)
MEP	maksymalne ciśnienie wydechowe (maximum expiratory pressure)
MIP	maksymalne ciśnienie wdechowe (maximum inspiratory pressure)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (modified intention to treat analysis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCS	komponenta fizyczna (physical component score) – kwestionariusz SF-12
PDIS	kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego (Pompe disease impact scale),
PDSS	kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego (Pompe disease symptom scale),
PGIC	kwestionariusz do oceny zmiany jakości życia po zastosowaniu leczenia (patient global impression of change)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo

PO	poziom odpłatności
PP	populacja zgodnej z protokołem leczenia (per protocol)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QMFT	szybkiego testu funkcji motorycznych (quick motor function test)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
R-PACT	kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego (rasch-built Pompe specific activity scale)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-12	kwestionariusz oceny jakości życia (12-items short-form health survey)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VAS	skala wzrokowo-analogowa kwestionariusza EQ-5D (visual-analog scale),
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	14
3.5. Refundowane technologie medyczne	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	17
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	20
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31

4.3.	Komentarz Agencji	32
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	33
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej [redacted]	39
5.2.2.	Wyniki analizy dodatkowej – [redacted]	40
5.2.3.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.4.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
11.	Kluczowe informacje i wnioski	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	67
13.	Źródła.....	68
14.	Załączniki.....	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.04.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2337.2022

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Nexviadyme, Avalglucosidasum alfa, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka; GTIN: 05909991472474
 - Wnioskowane wskazanie: LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBAŃ POMPEGO (ICD-10 E 74.0)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

– ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

Wnioskodawca

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.04.2023 r., znak PLR.4500.2337.2022 (data wpływu do AOTMiT 17.04.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Nexviadyme, Avalglucosidasum alfa, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka; GTIN: 05909991472474

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pacjentów z chorobą Pompego (ICD-10 E 74.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.05.2023 r., znak OT.423.1.12.2023.3.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.06.2023 r. pismem z dnia 06.06.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. AWALGLUKOZYDAZA ALFA (NEXVIADYME®) W LECZENIU CHOROBY POMPEGO. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków – listopad 2022.
- ██████████ Analiza kliniczna. AWALGLUKOZYDAZA ALFA (NEXVIADYME®) W LECZENIU CHOROBY POMPEGO. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków – listopad 2022.
- ██████████ AWALGLUKOZYDAZA ALFA (NEXVIADYME®) W LECZENIU CHOROBY POMPEGO. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków – czerwiec 2023.
- ██████████ Analiza wpływu na budżet. AWALGLUKOZYDAZA ALFA (NEXVIADYME®) W LECZENIU CHOROBY POMPEGO. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków – listopad 2022
- ██████████ Analiza racjonalizacyjna. AWALGLUKOZYDAZA ALFA (NEXVIADYME®) W LECZENIU CHOROBY POMPEGO. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków – listopad 2022
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Nexviadyme zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.12.2023.3.TG.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w rozdziale 12.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nexviadyme, Avalglucosidasum alfa, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka; GTIN: 05909991472474
Kod ATC	A16AB22
Substancja czynna	Awalglukozydaza alfa
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Awalglukozydaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną α-glukozydazą (rhGAA), która stanowi egzogenne źródło kwaśnej alfa-glukozydazy (ang. acid alpha-glucosidase, GAA). Awalglukozydaza jest zmodyfikowaną cząsteczką alglukozydazy alfa, w której około 7 cząsteczek heksamannozy – każda zawierająca 2 końcowe reszty mannozo-6-fosforanu (bis-M6P) – jest sprzężonych z utlenionymi resztami kwasu sjałowego na alglukozydazie alfa. Awalglukozydaza alfa charakteryzuje się 15-krotnie większą zawartością reszt mannozo-6-fosforanu (M6P) niż alglukozydaza alfa.</p> <p>Wykazano, że cząsteczka GAA wiąże się z receptorami M6P na powierzchni komórek za pośrednictwem znajdujących się na niej grup węglowodanowych, po czym jest internalizowana i transportowana do lizosomów, w których ulega rozszczepianiu proteolitycznemu prowadzącemu do zwiększenia jej aktywności enzymatycznej w procesie rozkładu glikogenu.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów z chorobą Pompego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>a) klasyczna postać (wczesna, typ niemowlęcy) lub nieklasyczna postać (późna, late-onset) choroby Pompego,</p> <p>b) potwierdzona diagnoza choroby Pompego na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, potwierdzona badaniem molekularnym.</p>
Dawkowanie	<p>U pacjentów można zastosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i (lub) kortykosteroidami, aby zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznych lub zmniejszyć ich nasilenie. Zalecana dawka awalglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka jest podawana raz na dwa tygodnie.</p> <p><i>Modyfikacja dawkowania u pacjentów z IOPD (wczesna postać ch. Pompego)</i></p> <p>W przypadku pacjentów z IOPD, u których nie występuje poprawa lub odpowiedź w zakresie czynności serca, układu oddechowego i (lub) funkcji motorycznych jest niewystarczająca podczas przyjmowania dawki 20 mg/kg mc., należy rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, o ile nie istnieją zagrożenia bezpieczeństwa (np. ciężka nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne lub ryzyko przeciążenia płynami). U pacjentów, którzy nie tolerują awalglukozydazy alfa w dawce 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (u których wystąpiły, np. ciężka nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne lub występuje ryzyko przeciążenia płynami), należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (patrz punkt 4.4 ChPL).</p>

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również opakowania po 5, 10 i 25 fiolek (https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/nexviadyme-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf).

Źródło: ChPL Nexviadyme

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24.06.2022 r., EMA
---	--------------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Nexviadyme (awalglukozydaza alfa) jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Pompego (niedobór kwaśnej α -glukozydazy).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Nexviadyme

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Nexviadyme nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted] • [redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją, należy jednak wspomnieć tu o ograniczonych dowodach naukowych uzasadniających uwzględnienie w populacji leczonej pacjentów pediatrycznych.

Co prawda w głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej – COMET, jako kryterium włączenia przyjęto wiek ≥ 3 r.ż., to najmłodszy pacjent zakwalifikowany do badania miał 16 lat i był jedynym z grupy wiekowej < 18 r.ż. (średnia wieku wszystkich włączonych pacjentów – 48,1 lat [SD = 14,2]).

Z kolei w badaniu mini-COMET włączano pacjentów do 18 r.ż., jednak jest to badanie, które wnioskodawca traktował jako uzupełniające dla analizy ze względu na jego charakter, m.in. małą liczebność pacjentów i ograniczone możliwości wnioskowania statystycznego, dodatkowo, średnia wieku w każdej z kohort badania mini-COMET była wyższa niż 4 lata (najniższa w grupie 6 pacjentów przyjmujących ALGL, gdzie średnia 4,7 [SD = 3,2], mediana 3,6, zakres [min; max]: 1 ; 10 lat), a w badaniu uczestniczyło 8 pacjentów < 6 r.ż.

Podsumowując, dowody naukowe wskazujące na skuteczność leczenia awalglukozydazą względem komparatora w populacji pediatrycznej są ograniczone.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E74.0

Choroba Pompego jest spowodowana niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy, enzymu lizosomalnego uczestniczącego w procesie rozkładu glikogenu do glukozy. Następstwem jest nadmierne gromadzenie się glikogenu w komórkach organizmu, głównie w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym. Objawy zależą od stopnia zachowanej resztkowej aktywności enzymu. Całkowity brak aktywności prowadzi do ciężkich zaburzeń

w pierwszych miesiącach życia, obejmujących uogólnioną wiotkość i kardiomiopatię przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (postać o wczesnym początku). Częściowy niedobór enzymu może się ujawnić w każdym wieku nieswoistymi objawami miopatii proksymalnej (niedowład obręczowo-kończynowy) i niewydolności oddechowej, zazwyczaj bez współistniejącej kardiomiopatii (postać o późnym początku).

Choroba może się rozwijać podstępnie przez wiele lat. Retrospektywnie dorośli pacjenci opisują często mniejszą sprawność ruchową już w wieku dziecięcym. U niektórych osób pierwszą stwierdzoną nieprawidłowością jest zwiększone stężenie transaminaz, sugerujące początkowo chorobę wątroby, a w rzeczywistości związane z uszkodzeniem mięśni, co potwierdza podwyższona aktywność kinazy kreatynowej (CK). Dostępne są testy przesiewowe suchej kropli krwi. Rozpoznanie ustala się na podstawie obniżonej aktywności kwaśnej alfa-glukozydazy oraz wyniku badania genetycznego, potwierdzającego występowanie wariantów patogennych w obu allelach genu GAA. Leczenie przyczynowe polegające na enzymatycznej terapii zastępczej zwiększa przeżywalność dzieci z postacią wczesną oraz stabilizuje lub poprawia sprawność ruchową i wydolność oddechową pacjentów z postacią późną.

Źródło: *Medycyna Praktyczna On-line 2019*

Rokowanie

W postaci o wczesnym początku, naturalny przebieg choroby bez enzymatycznej terapii zastępczej jest bardzo niekorzystny, prowadząc do zgonu w pierwszych 2 latach życia.

Postać o późnym początku ma postępujący charakter i może być przyczyną przedwczesnego zgonu. Enzymatyczna terapia zastępcza zmniejsza uszkodzenia mięśni oraz wpływa na poprawę sprawności fizycznej oraz zmniejsza progresję niewydolności oddechowej. Im wcześniej rozpoczyna się leczenie, tym większa jest jego skuteczność.

Źródło: *Medycyna Praktyczna On-line 2019*

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej w tabeli zamieszczono dane dotyczące populacji wnioskowanej w oparciu o bazę NFZ SWIAD. Liczba pacjentów leczona w programie lekowym B.22 Leczenie choroby Pompego (ICD-10 E 74.0) wzrastała każdego roku osiągając wartość 52 pacjentów w 2022 roku. Liczba wszystkich pacjentów, która uczestniczyła w PL B.22 w latach 2014 – 2022 wyniosła 65 pacjentów.

Tabela 4. Zestawienie danych dotyczących populacji wnioskowanej (baza NFZ SWIAD, dostęp: 23.05.2023 r.)

Etykiety wierszy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Suma końcowa
E74.0*										
DOROŚLI	233	300	243	228	315	407	273	365	142	1 948
DZIECI	109	107	115	114	112	94	86	97	88	392
Liczba pacjentów w programie lekowym B.22										
DOROŚLI	17	20	20	24	28	28	28	32	33	37
DZIECI	16	16	14	16	22	20	20	18	19	34
Suma końcowa	33	33	34	40	48	48	48	49	52	65
* Kod E74.0 zawiera oprócz ch. Pompego również inne jednostki chorobowe stanowiące choroby spichrzeniowe glikogenu, tj. gl kogenoza sercowa oraz choroby: Andersena, Coriego, Forbesa, Hersa, McArdle'a, Taruiego, Tauriego, von Gierkego oraz niedobór fosforylasy wątrobowej (https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/011/element/E74.0?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMdBDRDEw)										

W opinii dr hab. n. med., prof. SUM Justyny Paprockiej (Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej), obecna liczba chorych dotknięta postacią klasyczną to 5 chorych, natomiast postacią nieklasyczną to 55 chorych.

Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie wg eksperta 50-60% dla poszczególnych postaci.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - www.nice.org.uk
- Guidelines International Network (G-I-N) - <https://www.g-i-n.net>
- Pubmed - www.pubmed.gov

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.06.2023 r. Najważniejsze informacje zawarte w najbardziej aktualnych odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>European Pompe Consortium (EPC) 2017 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące rozpoczynania i zaprzestawania ERT u dorosłych pacjentów z chorobą Pompego</p> <p>Leczenie należy <u>rozpocząć</u> u pacjentów, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent powinien mieć potwierdzone rozpoznanie choroby Pompego, ustalone na podstawie aktywności enzymów w leukocytach, fibroblastach lub mięśniach szkieletowych i/lub wykazanie mutacji patogennych w obu allelach genu GAA. 2) Pacjent powinien wykazywać objawy, tj. osłabienie mięśni szkieletowych lub oddechowych obserwowane na podstawie ocen klinicznych. 3) Pacjent powinien zobowiązać się do regularnego leczenia (co drugi tydzień) oraz regularny monitoring (przynajmniej raz w roku), aby ocenić jego odpowiedź na leczenie. 4) Lekarz powinien zobowiązać się do regularnego leczenia i monitorowania. 5) Pacjent powinien mieć zachowane resztkowe funkcjonowanie mięśni szkieletowych i oddechowych, co jest klinicznie istotne do utrzymania tego funkcjonowania lub jego poprawy. 6) Pacjent nie powinien mieć innych chorób zagrażających życiu w zaawansowanym stadium, gdzie leczenie mające na celu podtrzymanie życia jest niewłaściwe. <p>Leczenie należy <u>przerwać</u> w przypadku jakiegokolwiek z niżej wymienionych powodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent cierpi z powodu ciężkiej reakcji wywołanej infuzją, której nie można skutecznie opanować. 2) Wykryto wysokie miana przeciwciał, które przeciwdziałają efektowi ERT. 3) Pacjent chce przerwać ERT. 4) Pacjent nie przestrzega regularnych wlewów lub corocznych ocen klinicznych. 5) Pacjent ma inną chorobę zagrażającą życiu w zaawansowanym stadium, gdzie leczenie mające na celu podtrzymanie życia jest niewłaściwe 6) Nic nie wskazuje na to, że funkcjonowanie mięśni szkieletowych i/lub czynności oddechowych ustabilizowały się lub poprawiły w ciągu pierwszych 2 lat od rozpoczęcia leczenia, jak oceniono za pomocą badań klinicznych <p>Jeśli po zaprzestaniu leczenia choroba się pogarsza szybciej niż podczas leczenia, można rozważyć ponowne rozpoczęcie ERT.</p> <p>Kontynuację ERT można rozważyć w trakcie ciąży i laktacji.</p> <p>Klasyfikacja jakości dowodów: Nie określono.</p> <p>Klasyfikacja siły rekomendacji: Nie określono.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Canadian Expert Panel (CEP) 2016 (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego należy zastosować enzymatyczną terapię zastępczą w dawce 20 mg/kg m.c. co drugi tydzień. Jakość dowodów: stopień A. U pacjentów z późną postacią choroby Pompego, którzy posiadają wskazania kliniczne i wykazują objawy kliniczne, są pacjentami ambulatoryjnymi i nie są poddawani wentylacji lub poddawani wentylacji nieinwazyjnej podczas snu, należy zastosować enzymatyczną terapię zastępczą w dawce 20 mg/kg m.c. co drugi tydzień, które wykazują objawy kliniczne oznaki i objawy choroby. Jakość dowodów: stopień B. U pacjentów z późną postacią choroby Pompego, nieambulatoryjnych i/lub poddawanych wentylacji nieinwazyjnej w stanie czuwania lub wentylacji inwazyjnej, jeśli istnieją predefiniowane wyniki dotyczące mięśni szkieletowych, które można ocenić i które, jeśli zostaną osiągnięte, poprawią stan funkcjonalny pacjenta, można rozważyć zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej u osób z w dawce ok 20 mg/kg m.c. co drugi tydzień. W takich przypadkach, jeśli terapia nie przyniesie zamierzonych efektów, wówczas należy ją przerwać. Jakość dowodów: nie wskazano. <p>Klasyfikacja jakości dowodów: A – wysoka, B – umiarkowana, C – niska</p> <p>Klasyfikacja siły rekomendacji: Nie określono.</p>

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej jako terapii ukierunkowanej na leczenie przyczynowe choroby Pompego

Ze względu na publikację wszystkich wytycznych przed rejestracją awalglikozydazy, żadne wytyczne nie odnoszą się do jej zastosowania.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz 1 organizacji pacjentów. Otrzymano jedną odpowiedź od eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Uwagi organizacji pacjentów do zapisów programu lekowego zamieszczono w rozdziale 8.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med., prof. SUM Justyna Paprocka Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej
Klasyczna postać (wczesna, typ niemowlęcy) choroby Pompego	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Alglukozydaza alfa Odsetek stosujących aktualnie: 5% Odsetek stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 50-60%
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	-
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	Van der Ploeg AT i wsp. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406. Kishnani PS i wsp. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. 2009 Sep;66(3):329-35
Nieklasyczna postać (późna, late-onset) choroby Pompego	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Alglukozydaza alfa Odsetek stosujących aktualnie: 55% Odsetek stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 50-60%
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	-
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	Van der Ploeg AT i wsp. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406. Kishnani PS i wsp. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. 2009 Sep;66(3):329-35

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2023.28), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Myozyme (alglucosidasum alfa) dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.22.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego Alglucosidasum alfa					
Myozyme, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 20 ml	1052.0, Alglucosidase alfa	1892,16	1986,77	1986,77

Z danych pochodzących z bazy NFZ SWIAD wynika, że kwota refundacji substancji „alglucosidasum alfa” w 2021 r. wyniosła 33 618 458,60 PLN. (w 2022 r. - 18 216 438,04 PLN – dane dla 1. połowy roku). Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 8. Dane dotyczące refundacji substancji „alglucosidasum alfa” w PL B.22 (baza NFZ SWIAD, dostęp: 23.05.2023 r.)

Etykiety wierszy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	Suma końcowa
Liczba pacjentów leczonych alglucosidasum alfa w PL B.22	33	33	34	40	48	48	48	49	52	65
Kwota refundacji [mln PLN]	27,5	30,5	31,7	35,9	32,7	32,0	31,6	33,6	18,2	273,8
Średnia cena za 1 mg alglucosidasum alfa [PLN]	39,74	39,74	38,95	39,73	30,64	29,07	29,07	26,16	26,14	32,75
*dane dla 1. połowy 2022 r.										

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Alglukozydaza alfa (Myozyme) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Obecnie w ramach leczenia przyczynowego w Polsce u pacjentów z chorobą Pompego, w całej populacji będącej przedmiotem złożonego wniosku refundacyjnego, stosowana jest ERT z wykorzystaniem alglukozydazy alfa (Myozyme) w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego”. Do chwili obecnej brak jest innych, refundowanych metod leczenia przyczynowego choroby Pompego (inne terapie enzymozastępcze, terapie genowe). Wobec powyższego za jedyny odpowiedni komparator w ramach niniejszego raportu oceny technologii medycznej, należy uznać alglukozydazę alfa.	Komparator dobrany prawidłowo. Wybrana terapia jest finansowana ze środków publicznych w Polsce jak również stanowi postępowanie rekomendowane w wytycznych klinicznych i wymieniane jest jako opcja leczenia w opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję. Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań. Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa (Nexviadyme) względem alglukozydazy alfa (Myozyme) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z rozpoznaną chorobą Pompego (postać wczesna i późna), spełniający kryteria proponowanego programu lekowego. (W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.)	<ul style="list-style-type: none"> •Badania, w których stosowano zmodyfikowany schemat dawkowania, niezgodny z aktualną ChPL interwencji i komparatora. •Badania, w których nie podano informacji o rodzaju i/lub sposobie dawkowania enzymatycznej terapii zastępczej (ERT). •Badania, w których oceniano wyłącznie farmakokinetykę i/lub farmakodynamikę ERT. •Opisy pojedynczych przypadków. 	Zgodnie z propozycją programu lekowego. Jeżeli kryteria selekcji dopuszczają, aby badania obejmowały pacjentów spoza populacji docelowej, powinno być określone, jaki maksymalny odsetek pacjentów z innym rozpoznaniem włączony do badania był dopuszczany przez autorów przeglądu w AKL wnioskodawcy.
Interwencja	Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	•Badania, w których celem była ocena przydatności klinicznej markerów lub opis charakterystyki/pacjentów rodzin z chorobą Pompego bez możliwości oceny klinicznych efektów terapii.	-
Komparatory	Alglukozydaza alfa (Myozyme) w dawkowaniu zgodnym z ChPL. (W pierwszej kolejności poszukiwano prac porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem, dla ocenianej interwencji poszukiwano również badań bez grupy kontrolnej [eksperymentalnych, obserwacyjnych])	•Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu.	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> •Punkty końcowe związane z przeżyciem •Punkty końcowe związane z progresją choroby Pompego (tj. konieczność stosowania wentylacji mechanicznej, unieruchomienie na wózku inwalidzkim) •Punkty końcowe związane z czynnością oddechową (np. FVC, MEP, MIP) •Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i siłą mięśni (np. 6MWT, HHD, GMFM-88, GSGC) •Punkty końcowe związane z oceną kardiologiczną (np. masa LV z-score) •Punkty końcowe związane z jakością życia (np. SF-12, EQ-5D-5L) •Punkty końcowe związane z nasileniem choroby Pompego (np. R-PACT, PGIC, PDSS, PDIS) •Wyniki badań laboratoryjnych (HEX4, CK, AlAT, AspAT, LDH). •Bezpieczeństwo terapii •Przeciwciała anty-glukozydaza 		-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> •Badania kliniczne (randomizowane, nierandomizowane, w tym bez grupy kontrolnej) •Badania obserwacyjne (dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej) •Przeglądy systematyczne 		-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> •Badania przeprowadzone u ludzi •Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim •Publ kacje pełnotekstowe, materiały konferencyjne (abstrakty, postery), raporty z badań klinicznych 		-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, rejestry badań klinicznych, strony towarzystw naukowych. Jako datę wyszukiwania podano 16.05.2022 roku (zaktualizowano: 26.10.2022 r. oraz w 24.11.2022 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, Embase z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.05.2023 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, Agencja odnalazła artykuły opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy, ale przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, które wskazano wnioskodawcy w piśmie ws. wymagań minimalnych. Ostatecznie w AKL wnioskodawcy dodatkowo uwzględniono w ramach uzupełnienia publikacje:

- Kishnani, PS; Diaz-Manera, J; Toscano, A; Clemens, PR; Ladha, S; Berger, KI; Kushlaf, H; Straub, V; Carvalho, G; Mozaffar, T; et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: a Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. Published online April 10, 2023, doi:10.1001/jamaneurol.2023.0552. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2802973> - dodatkowe dane do badania COMET
- Kishnani, PS; Kronn, D; Brassier, A; Broomfield, A; Davison, J; Hahn, SH; Kumada, S; Labarthe, F; Ohki, H; Pichard, S; et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: the 6-month primary analysis report. Genetics in Medicine 2023, 25(2): 100328. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.10.010> - dodatkowe dane do badania mini-COMET
- Kishnani P.S.; Weinert M.C.; Davison J.; Broomfield A.; Chien Y.-H.; Hahn S.; Kronn D.; Kumada S.; Ohki H.; Pichard S.; Haack K.A.; Tammireddy S.; Zhou T.; Prakalapakorn S.G. Mini-COMET study: Effects of 97 weeks of avalglucosidase alfa dosing on ptosis in participants with infantile-onset Pompe disease who were previously treated with alglucosidase alfa. Molecular Genetics and Metabolism 2023, 138(2): 107186. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107186> - dodatkowe dane do badania mini-COMET
- Sapuppo A.; Gasperini S.; Sacchini M.; Procopio E.; Gragnaniello V.; Burlina A.; Fiumara A. Avalglucosidase alfa in patients with infantile-onset Pompe disease (IOPD): The Italian real world experience. Molecular Genetics and Metabolism 2023, 138(2): 107303. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107303> - abstrakt do badania obserwacyjnego typu *real-world data*.

Natomiast nie uwzględniono części publikacji wskazując stosowne powody ich wykluczenia:

- Castelli J.; Fu S.; Hummel N.; Mozaffar T.; Fox B.; Keyzor I.; Raza S.; Sitaraman S.; Shohet S. Indirect treatment comparison of three enzyme replacement treatments for late-onset Pompe disease: A network meta-analysis with patient-level and aggregate data. Molecular Genetics and Metabolism 2023, 138(2): 107046. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107046>
- Diaz-Manera, J; Dimachkie, MM; Ishak, J; Caro, J; Hamed, A; Franca, LR; Thibault, N; Shukla, P; Berger, KI; Boentert, M. Avalglucosidase alfa improves motor and respiratory function in late-onset Pompe disease: a COMET win-ratio analysis. Molecular Genetics and Metabolism 2023, 138(2): 107076. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107076>
- Diaz-Manera, J; Dimachkie, MM; Salort-Campana, E; Attarian, S; Berger, KI; Periquet, M; Miossec, P; Thibault, N; Zhou, T; Boentert, M. Nonparametric analysis of forced vital capacity in the COMET trial demonstrates superiority of avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa. Molecular Genetics and Metabolism 2023: 138(2): 107077 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107077>

- Schoser B.; Abbott M.-A.; Toscano A.; Foster M.C.; Periquet M.; Kishnani P. Characteristics of patients who have switched from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa: Baseline data from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023, 138(2): 107310 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107310>.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy pierwotne badania:

- COMET – randomizowane badanie III fazy porównujące awalglukozydazę alfa (AVGL) z alglukozydazą alfa (ALGL);
- mini-COMET – badanie II fazy z trzema kohortami, w tym jedną z randomizacją, porównujące AVGL z ALGL, oraz kohorty przyjmujące różne dawki AVGL;
- jednoramienne badanie I fazy – NEO1 z fazą przedłużoną NEO-EXT;

oraz abstrakt do badania efektywności rzeczywistej Sapuppo 2022 (uwzględniony w ramach uzupełnienia analiz, po wskazaniu przez Agencję).

Ponadto wskazano, że nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>COMET (Diaz-Manera 2021)*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Genzyme</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (55 ośrodków z 20 krajów)</p> <p>Liczby ramion: 2,</p> <p>Randomizacja: centralna ze stratyfikacją,</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Hipoteza: <i>non-inferiority</i>, w przypadku potwierdzenia braku różnic – <i>superiority</i></p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skrining i randomizacja - do 2 tyg.; • faza zaślepienia - 49 tyg. (tydz. 0–49); • faza przedłużona - do 145 tyg. (tydz. 50–145); • po leczeniu - do 4 tyg. <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa AVGL: Awalglukozydaza alfa 20 mg/kg dożylnie co 2 tyg. • Grupa ALGL: Alglukozydaza alfa 20 mg/kg dożylnie co 2 tyg. <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowano hierarchię testowania hipotez – najpierw testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędnego punktu końcowego, a w przypadku jej potwierdzenia – testowano hipotezę <i>superiority</i>, zgodnie z hierarchią testowania. - punkty końcowe oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną analizą zgodną z intencją leczenia (mITT, modified intention to treat), tj. u pacjentów, którzy otrzymali co 	<p>Kryteria włączenia: wiek ≥ 3 lata; postawione rozpoznanie choroby Pompego w oparciu o potwierdzony niedobór kwaśnej α-1,4-glukozydazy na podstawie badania dowolnej tkanki i/lub badanie genetyczne, potwierdzające obecność w obydwu allelach genu GAA; brak wcześniejszej terapii ukierunkowanej na leczenie choroby Pompego; stan zdrowia umożliwiający wykonanie pomiarów FVC w pozycji wyprostowanej oraz wyjściowy FVC 30–85% przewidywanej normy; stan zdrowia umożliwiający przejście 40 m bez zatrzymywania się oraz korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie</p> <p>Kryteria wykluczenia (wybrane): hipertrofia serca związana z chorobą Pompego; brak możliwości przejścia 40 m (130 stóp) bez zatrzymywania się lub korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie w życiu codziennym było dopuszczalne); konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (nieinwazyjna była dopuszczalna); wcześniejsze lub obecne stosowanie terapii indukującej tolerancję immunologiczną.</p> <p>Liczba pacjentów AVGL: 51 pacj. ALGL: 49 pacj.</p>	<p>Pierwszorzędowy: zmiana względem wartości wyjściowej przewidywanego FVC (natężona pojemność życiowa, <i>forced vital capacity</i>) w % w 49 tyg.</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana względem wartości wyjściowej 6MWT (test 6-minutowego marszu, <i>six minute walk test</i>), - siła mięśni wdechowych i wydechowych na podstawie przewidywanego maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP, maximum inspiratory pressure) i wydechowego (MEP, maximum expiratory pressure), - siła mięśni kończyny dolnej z wykorzystaniem dynamometru ręcznego (HHD, hand-held dynamometry), - funkcje motoryczne na podstawie szybkiego testu funkcji motorycznych (QMFT, quick motor function test), - jakość życia na podstawie kwestionariusza SF-12 (12-items short-form) dla komponenty fizycznej (PCS, physical component score) oraz mentalnej (MCS, mental component score) w 49 tyg., lub kwestionariusza EQ-5D (lub Pediatric Quality of Life Inventory dla pacjentów <18 lat), - bezpieczeństwo, - funkcje motoryczne na podstawie testów GSGC (Gait, Stair, Gower's Maneuver and Chair) oraz GMFM-88 (Gross Motor Function Measure-88), - nasilenie objawów choroby z wykorzystaniem skal: R-PACT

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	najmniej jeden wlew (częściowy lub całkowity). - dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono Dodatkowe analizy wrażliwości również w populacji zgodnej z protokołem leczenia (PP, per protocol)		(Rasch-built Pompe-specific Activity Scale), PGIC (Patient Global Impression of Change), PDSS (Pompe Disease Symptom Scale), PDIS (Pompe Disease Impact Scale), - parametry laboratoryjne: kinaza kreatynowa (CK), tetrasacharyd glukozy (HEX4), aminotransferazę alaninową (AIAT) i asparaginową (AspAT)
* pozostałe wykorzystywane w opisie wyników AKL referencje: EMA 2022, FDA 2021, Kishnani 2021, Kishnani 2023, Schoser 2022, Schoser 2022a, Toscano 2022 (pełen wykaz włączonych do przeglądu publikacji znajduje się w AKL wnioskodawcy w tabeli 3. na str. 20-21, oraz bibliografii na str. 67-70)			

Szczegółowy opis badania COMET znajduje się w aneksie B.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (miniCOMET, NEO1/NEO-EXT) zostały opisane w aneksach B.1., B.2. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności w badaniach z randomizacją (COMET, kohorta C3 w badaniu mini-COMET) za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 (Risk of Bias).

Podsumowanie oceny poszczególnych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT, przeprowadzona przez wnioskodawcę narzędziem RoB2 opracowanym przez Cochrane Collaboration

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędu
	Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku	
COMET	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Mini-COMET (C3)	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Pewne zastrzeżenia

W badaniu COMET ryzyko błędu oceniono na niskie, natomiast dla kohorty C3 z badania mini-COMET zidentyfikowane pewne zastrzeżenia, związane z brakiem zaślepienia i jego potencjalnym wpływem na niektóre zdarzenia niepożądane (AEs).

Ocenę jakości badań nierandomizowanych (NEO1/NEO-EXT, kohorty C1 i C2 w mini-COMET) wnioskodawca przeprowadził w skali NICE. Oba badania oceniono na 7 punktów (na 8 możliwych), w obu odjęto punkt za brak informacji o konsekwentnej rekrutacji.

Szczegółową ocenę jakości wnioskodawca przedstawił w aneksach B.3. oraz B.4. AKL. Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W głównym badaniu COMET nie potwierdzono hipotezy wyższości awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego (zmiana przewidywanego FVC), a autorzy badania odstąpili od formalnego testowania dalszych w hierarchii testowania punktów końcowych. Powodem braku wykazania różnic dla tej hipotezy była niewystarczająca moc statystyczna badania. Jak wskazuje EMA, obserwowana różnica w efekcie (FVC) między interwencjami (2,43%) była mniejsza niż oczekiwana, a odchylenie standardowe – większe (6,83%), stąd rekrutacja około 10 więcej pacjentów pozwoliłoby na uzyskanie istotności statystycznej dla zaobserwowanej różnicy. Należy również zauważyć, iż autorzy badania, będący ekspertami klinicznymi w prowadzeniu pacjentów z chorobą Pompego wnioskowali natomiast o istotnej klinicznie przewadze awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa, ze względu na znaczące numerycznie różnice pomiędzy enzymami w zakresie parametrów czynności oddechowej, sprawności motorycznej oraz nasilenia objawów i jakości życia.”
- „Do chwili obecnej wyniki badania mini-COMET nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, a jedyne dostępne dane pochodzą z nierecenzowanych materiałów, takich jak abstrakty konferencyjne oraz raporty z badań klinicznych. Dla niektórych punktów końcowych odnotowywano rozbieżności w zakresie raportowanych danych pomiędzy różnymi źródłami (np. GMFM-88, Pompe-PEDI).

W przypadku zidentyfikowania znaczących rozbieżności każdorazowo opisywano je w analizie klinicznej, niemniej jednak raportowane różnice nie miały wpływu na ogólne wnioskowanie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

Należy mieć na uwadze, że w głównym badaniu COMET jako kryterium włączenia przyjęto wiek ≥ 3 r.ż. (tylko jeden pacjent był < 18 r.ż., średnia wieku wszystkich włączonych pacjentów – 48,1 [SD = 14,2], mediana 48,5, zakres [min; max]: 16 ; 78 lat – EMA 2022), podczas gdy w proponowanym programie lekowym nie ma ograniczenia wiekowego kwalifikacji pacjentów. W badaniu mini-COMET włączano pacjentów do 18 r.ż., jednak jest to badanie które wnioskodawca traktował jako uzupełniające dla analizy ze względu na jego charakter, m.in. małą liczebność pacjentów (22 pacj.) i ograniczone możliwości wnioskowania statystycznego, dodatkowo, średnia wieku w każdej z kohort badania mini-COMET była wyższa niż 4 lata (najniższa w grupie 6 pacjentów przyjmujących ALGL, gdzie średnia 4,7 [SD = 3,2], mediana 3,6, zakres [min; max]: 1 ; 10 lat – EMA 2022), a w badaniu uczestniczyło 8 pacjentów < 6 r.ż.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania kliniczne (COMET, mini-COMET, NEO1), z których tylko 1 zostało zaprojektowane celem porównania awalglukozydazy alfa względem alglukozydazy alfa u uprzednio nieleczonych pacjentów z postacią późną choroby Pompego (COMET). Pozostałe badania, do których włączano pacjentów z postacią wczesną oraz uprzednio leczonych alglukozydazą alfa, miały charakter pilotażowy i przeprowadzono je w celu określenia terapeutycznej dawki awalglukozydazy alfa, oceny profilu bezpieczeństwa i farmakologicznego, a przedstawione wyniki skuteczności miały charakter wyłącznie wstępny i poglądowy. W związku z powyższym możliwość wnioskowania statystycznego w oparciu o badania mini-COMET i NEO1 jest ograniczona i dane z nich należy traktować uzupełniająco.”
- „W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych oraz badań obserwacyjnych, w których opisywano by skuteczność i bezpieczeństwo awalglukozydazy alfa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co wynika z nieodległej daty od rejestracji leku (Europa: czerwiec 2022 r., USA: sierpień 2021 r.). Niemniej dostępne są dane z badania NEO-EXT, opisujące wyniki pacjentów długoterminowo leczonych awalglukozydazą alfa.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

Nie stwierdzono dodatkowych ograniczeń związanych z syntezą wyników ponad ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Definicje poszczególnych punktów końcowych zamieszczono w Aneksie D. AKL wnioskodawcy. Pogrubioną czcionką zaznaczono różnice istotne statystycznie. Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej wnioskował o istotnej statystycznie zależności w przypadku, gdy co najmniej jeden parametr, względny lub bezwzględny wskazywał na IS. Swoje podejście uzasadniał wskazując na „fakt, że choroba Pompego należy do schorzeń ultraradkich, w przypadku którego utrudnione jest prowadzenie wiarygodnych badań klinicznych (trudności w rekrutacji odpowiedniej liczby pacjentów do badania) o wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami”.

Nie prezentowano wyników badań NEO1/NEO-EXT oraz mini-COMET. Wnioskodawca traktował te badania jako uzupełniające dla analizy ze względu na ich charakter, tj. brak porównania z komparatorem, małe liczebności pacjentów i ograniczone możliwości wnioskowania statystycznego. Ponadto dla badania mini-COMET brak jest publikacji pełnotekstowej a wyniki w AKL wnioskodawcy zaprezentowano głównie na podstawie wyników raportowanych na clinicaltrials.gov. Pełne wyniki ww. badań są dostępne w rozdz. 5.2. i 5.3. AKL wnioskodawcy oraz zał. 4 do uzupełnienia analiz wnioskodawcy, stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. Opis abstraktu do badania efektywności rzeczywistej – Sapuppo 2022 (uwzględniony w ramach uzupełnienia analiz) znajduje się w zał. 4 do uzupełnienia analiz wnioskodawcy.

Czynność oddechowa

W badaniu COMET po 49 tygodniach obserwacji w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany przewidywanego FVC względem wartości wyjściowych zarówno w populacji mITT jak i PP potwierdzono, że terapia AVGL jest nie gorsza niż terapia ALGL, jednak nie potwierdzono hipotezy o wyższości AVGL (w populacji mITT: MD = 2,43 [-0,13; 4,99], *non-inferiority* p = 0,0074, *superiority* p = 0,063). Dodatkowe wyniki analizy wrażliwości dla tego punktu końcowego z badania COMET przedstawiono w Aneksie C. AKL wnioskodawcy. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zmianie przewidywanego MIP i MEP między badanymi grupami.

Tabela 13. Zmiana czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021, EMA 2022, FDA 2021)

Punkt końcowy		AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p*
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*	
Zmiana przewidywanego FVC w % ^	mITT	51	2,89 (0,88)	49	0,46 (0,93)	2,43 [-0,13; 4,99]	0,0074 ^a 0,063 ^b
		49	3,0 (6,8) ^c	43	-0,0 (5,8) ^c	3,00 [0,43; 5,57]^c	-
		51	-	49	-	2,44 [-0,07; 5,02] ^d	-
Zmiana przewidywanego MIP w % ^	PP	46	2,87 (0,93)	39	0,19 (1,02)	2,69 [-0,06; 5,44]	0,0076 ^a 0,0555 ^b
		49	8,70 (2,09) ^d	47	4,29 (2,19) ^d	4,40 [-1,63; 10,44] ^e	0,15
Zmiana przewidywanego MEP w % ^	PP	51	-0,29 (3,84) ^e	49	-2,87 (4,04) ^e	2,58 [-8,54; 13,71] ^f	0,6451
		49	10,89 (2,84) ^d	47	8,38 (2,96) ^d	2,51 [-5,7; 10,73] ^e	0,55
Zmiana przewidywanego MEP w % ^	PP	51	2,39 (4,00) ^e	49	5,00 (4,20) ^e	-2,61 [-14,22; 9,00] ^f	0,6557

*Wartość raportowana przez autorów badania.

^ oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.

a) Hipoteza *non-inferiority*.

b) Hipoteza *superiority*.

c) Wyniki raportowane w raporcie FDA jako średnia (SD), MD – obliczenia własne.

d) Wynik analizy w ujęciu Bayesowskim, prezentowany jako różnica średnich (MD) z 95-procentowym przedziałem wiarygodności (95% CrI). Prawdopodobieństwo AVGL bycia lepszą terapią od ALGL wynosiło 97% (różnica >1% w FVC – prawdopodobieństwo 87%, różnica >2% – 63%)

e) Wyniki analizy post-hoc, wykluczającej pacjentów z нефизjologicznymi wartościami wyjściowymi MEP i MIP.

f) Analiza ITT.

W zakresie oceny poprawy czynności oddechowej w populacji pacjentów z postacią późną choroby Pompego po 49 tygodniach obserwacji wskazano, że IS wyższy odsetek pacjentów w grupie AVGL niż w grupie ALGL osiągnęło:

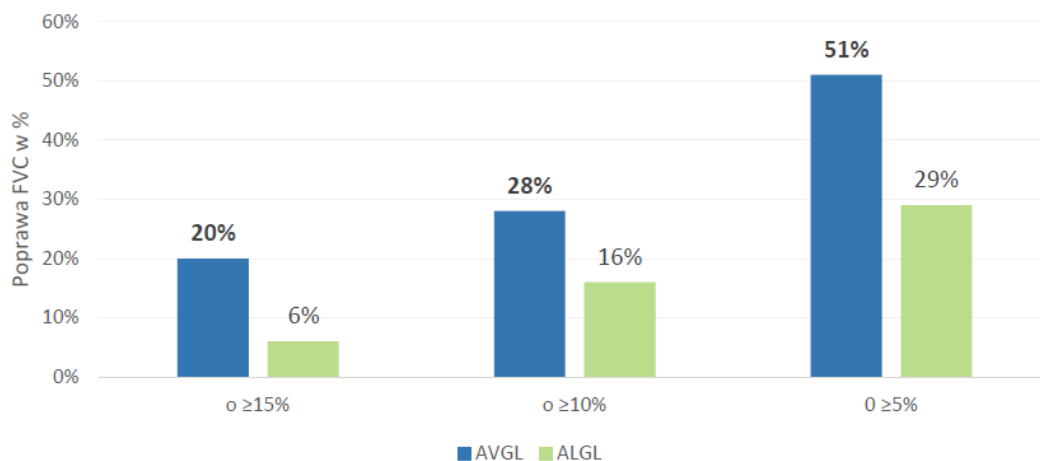
- poprawę przewidywanego FVC o przynajmniej 5% (OR = 2,52 [1,08; 5,86]; p = 0,032);

- w analizie *post-hoc* poprawę bezwzględnego FVC o $\geq 1,7$ pp. (OR = 2,31 [1,01; 5,27]; p = 0,046), poprawę o ≥ 2 pp. (OR = 2,56 [1,12; 5,85]; p = 0,026) oraz poprawę o ≥ 4 pp. (OR = 2,43 [1,02; 5,78]; p = 0,045).

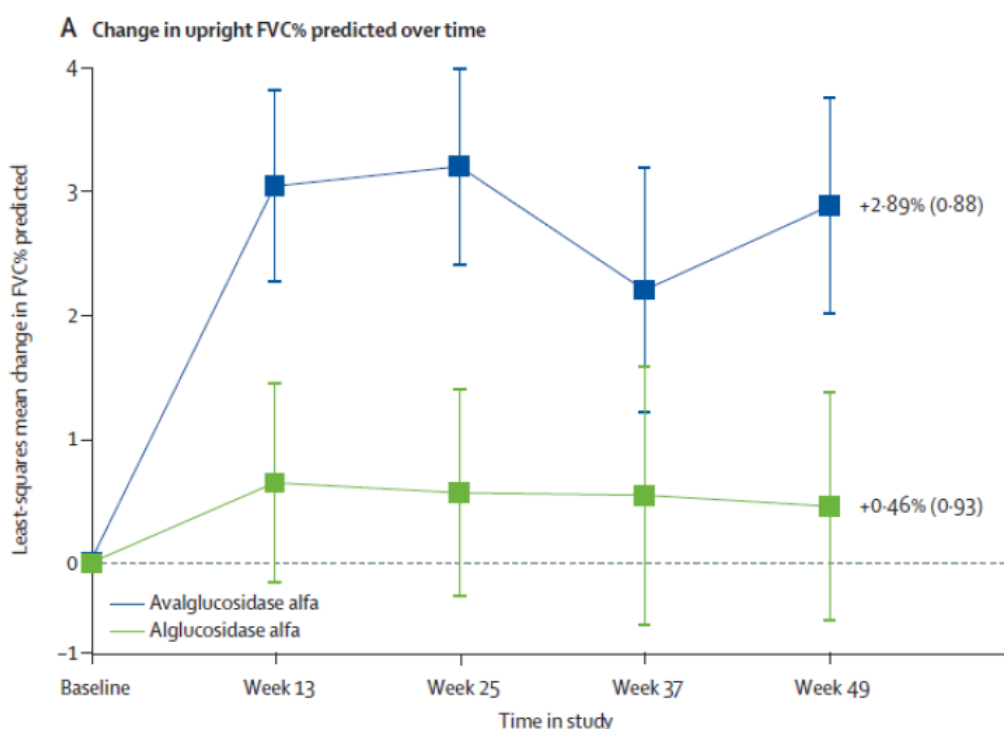
Tabela 14. Poprawa czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021, EMA 2022)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RD / NNT [95% CI]	
Poprawa przewidywanego FVC w %					
Poprawa FVC w % o $\geq 15\%$	10/51 (20)	3/49 (6)	3,47 [0,86; 13,98]	NNT = 8 [4; 146]	0,080
Poprawa FVC w % o $\geq 10\%$	14/51 (28)	8/49 (16)	1,78 [0,65; 4,86]	0,11 [-0,05; 0,27]	0,264
Poprawa FVC w % o $\geq 5\%$	26/51 (51)	14/49 (29)	2,52 [1,08; 5,86]	5 [3; 27]	0,032
Bezwzględna poprawa FVC w % – analiza <i>post-hoc</i>					
Poprawa FVC w % o $\geq 1,7$ pp.	29/51 (57)	17/49 (35)	2,31 [1,01; 5,27]	5 [3; 32]	0,046
Poprawa FVC w % o ≥ 2 pp.	29/51 (57)	16/49 (33)	2,56 [1,12; 5,85]	5 [3; 19]	0,026
Poprawa FVC w % o ≥ 4 pp.	23/51 (45)	12/49 (25)	2,43 [1,02; 5,78]	5 [3; 42]	0,045

*Wartość raportowana w EMA 2022.



Rysunek 1. Poprawa przewidywanego FVC u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021)



Rysunek 2. Zmiana przewidywanego FVC w % w czasie u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021)

Wnioskodawca oraz autorzy badania (Diaz-Manera 2021) wskazują, że wartości te mają charakter poprawy istotnej klinicznie.

W badaniu przeprowadzono analizę dla punktu końcowego zmiana przewidywanego FVC w % w podziale na wybrane podgrupy ze względu na cechy populacji (takie jak np. wiek, płeć, wyjściowy stan pacjenta), wyniki dla analizy w podgrupach zaprezentowano w rozdz. 5.1.1. (tabela 11, wykres 3) AKL wnioskodawcy.

Sprawność motoryczna i siła mięśni

W badaniu COMET w populacji pacjentów z postacią późną choroby Pompego po 49 tygodniach obserwacji wskazano IS lepsze wyniki w grupie AVGL niż w grupie ALGL w zakresie zamiany sprawności motorycznej ocenianej na podstawie wyników testów:

- 6MWT (w metrach: MD = 30,01 [1,33; 58,69]; w %: MD = 4,71 [0,25; 9,17]),
- QMFT (MD = 2,08 [0,22; 3,95]),
- GSGC (MD = -1,31 [-2,25; -0,37]),

- GMFM-88 w wymiarze E oraz D-E w wynikach raportowanych jako średnie (SD) (odpowiednio: $p = 0,0475$ i $p = 0,018$).

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wyniku wymiaru D testu GMFM-88.

Zmiana siły mięśni kończyny górnej i dolnej oceniana za pomocą dynamometru (HDD) nie różniła się istotnie między grupami stosującymi AVGL i ALGL. Dodatkowe wyniki z badania COMET w zakresie analizy zmiany siły mięśniowej i przewidywanej siły mięśniowej w % dla poszczególnych grup mięśniowych przedstawiono w Aneksie C. AKL wnioskodawcy (str. 92-93).

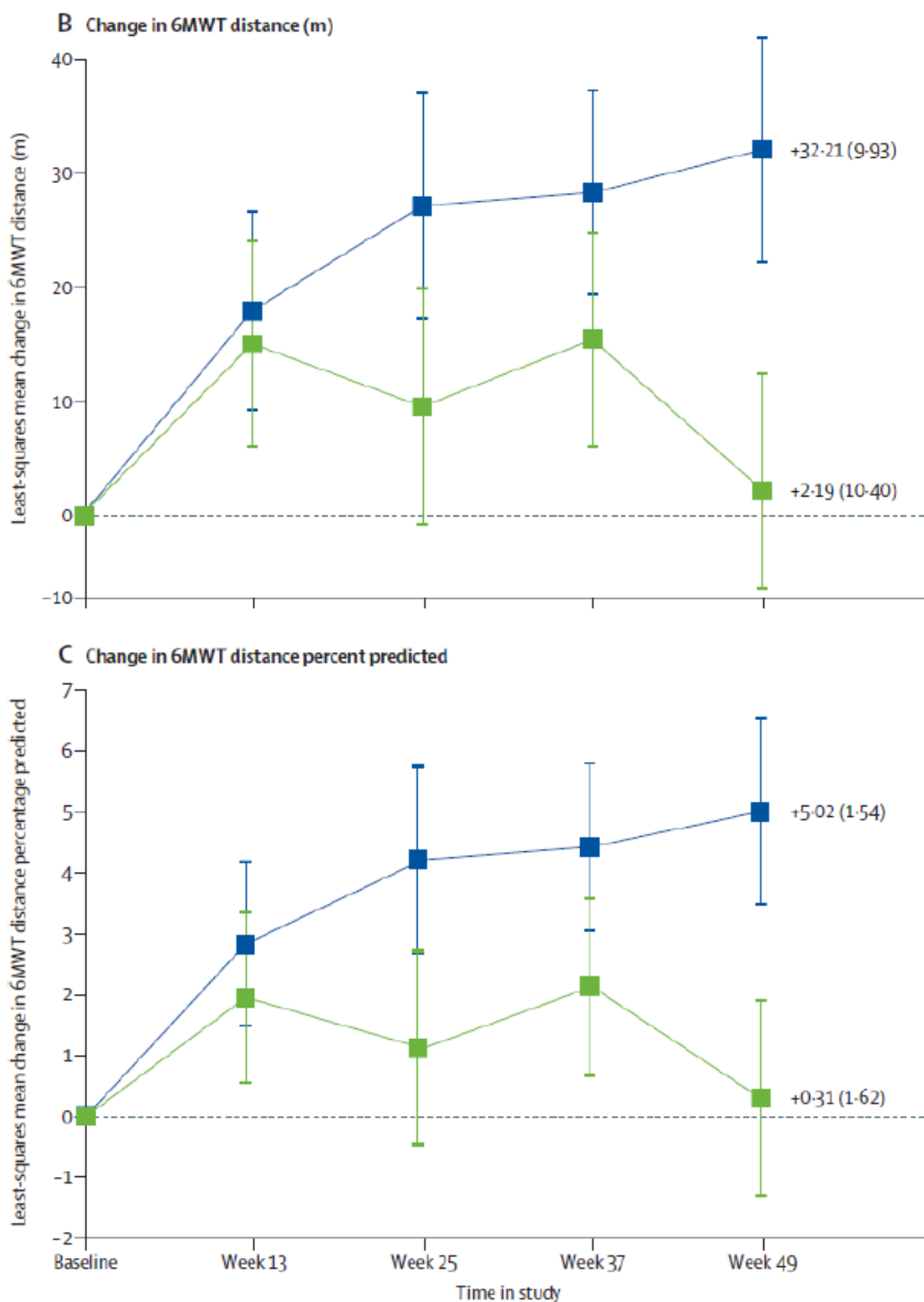
Tabela 15. Zmiana sprawności motorycznej i siły mięśni u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021, EMA 2022, FDA 2021)

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p *
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] *	
Sprawność motoryczna						
Zmiana 6MWT w metrach ^	51	32,21 (9,93)	49	2,19 (10,40)	30,01 [1,33; 58,69]	0,040
	48	37,9 (52,8) ^a	43	-1,7 (85,2) ^a	39,60 [10,08; 69,12]^b	0,0211
Zmiana przewidywanego 6MWT w % ^	51	5,02 (1,54)	49	0,31 (1,62)	4,71 [0,25; 9,17]	0,0386
	-	5,8 (bd) ^a	-	-0,4 (bd) ^a	6,2 [bd]	0,0157
Zmiana ogólnego wyniku QMFT w pkt ^	51	3,98 (0,63)	49	1,89 (0,69)	2,08 [0,22; 3,95]	0,0288
	-	4,41 (bd) ^a	-	1,77 (bd) ^a	2,64 [bd]	0,02
Zmiana wyniku GMFM-88 wym. D w pkt ^	51	4,02 (0,89)	49	1,44 (0,95)	2,58 [-0,02; 5,18]	-
	-	4,29 (bd) ^a	-	1,77 (bd) ^a	2,52 [bd]	0,0613
Zmiana wyniku GMFM-88 wym. E w pkt ^	51	5,17 (0,91)	49	2,63 (0,96)	2,54 [-0,09; 5,18]	-
	-	5,33 (bd) ^a	-	2,81 (bd) ^a	2,52 [bd]	0,0475
Zmiana wyniku GMFM-88 wym. DE w pkt ^	-	4,81 (bd) ^a	-	2,29 (bd) ^a	2,52 [bd]	0,018
Zmiana ogólnego wyniku GSGC ^	51	-0,25 (0,35)	49	-1,31 (0,48)	-1,31 [-2,25; -0,37]	-
	-	-1,57 (bd)	-	-0,38 (bd)	-1,19 [bd]	0,0205
Siła mięśni						
Zmiana HHD dla kończyny dolnej w [N] ^	51	260,69 (46,07)	49	153,72 (48,54)	106,97 [-26,56; 240,5]	0,115
Zmiana HHD dla kończyny górnej w [N] ^	51	173,54 (38,04)	49	109,67 (38,98)	63,87 [-44,76; 172,51]	0,2455
*Wartość raportowana przez autorów badania.						
^ punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.						
^ oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.						
a) Wyniki raportowane jako średnia (SD).						
b) MD – obliczenia własne						

Nie obserwowano istotnych różnic między terapiami w odsetkach pacjentów osiągających poprawę w sprawności motorycznej ocenianej wynikiem 6MWT, choć liczbowo u wyższego odsetka pacjentów stosujących AVGL raportowano poprawę.

Tabela 16. Poprawa sprawności motorycznej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021, EMA 2022)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] *	RD [95% CI]	
Poprawa 6MWT o ≥ 54 m ^	12/51 (24)	6/49 (12)	2,09 [0,70; 6,25]	0,11 [-0,04; 0,26]	0,188
Poprawa 6MWT o ≥ 37 m ^	18/51 (35)	12/49 (24)	1,53 [0,63; 3,74]	0,11 [-0,07; 0,29]	0,352
Poprawa 6MWT o ≥ 30 m ^	24/51 (47)	16/49 (33)	1,76 [0,75; 4,15]	0,14 [-0,05; 0,33]	0,195
Poprawa 6MWT o $\geq 27,5$ m ^	25/51 (49)	16/49 (33)	1,90 [0,81; 4,45]	0,16 [-0,03; 0,35]	0,141
*Wartość raportowana przez autorów badania.					
^ oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.					



Rysunek 3. Zmiana 6MWT w czasie u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021) Linia niebieska – AVGL, linia zielona – ALGL

W badaniu przeprowadzono analizę dla punktu końcowego zmiana 6MWT w metrach w podziale na wybrane podgrupy ze względu na cechy populacji (takie jak np. wiek, płeć, wyjściowy stan pacjenta), wyniki dla analizy w podgrupach zaprezentowano w rozdz. 5.1.2. (tabela 14, wykres 4) AKL wnioskodawcy.

Jakość życia

W badaniu COMET w ocenie jakości życia po 49 tygodniach obserwacji wskazano IS przewagę AVGL nad ALGL jedynie w zakresie EQ-5D VAS (MD = 9,13; p = 0,0043). W pozostałych domenach kwestionariusza EQ-5D oraz jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-12 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

Tabela 17. Zmiana jakości życia u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021, EMA 2022, FDA 2021)

Punkt końcowy		AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] *	
Zmiana wyniku SF-12 PCS w pkt ^		51	2,37 (0,99)	49	1,60 (1,07)	0,77 [-2,13; 3,67]	0,5996
Zmiana wyniku SF-12 MCS w pkt ^		51	2,88 (1,22)	49	0,76 (1,32)	2,12 [-1,46; 5,69]	0,2427
Zmiana wyniku EQ-5D-5L w pkt	Mobilność ^	51	-0,47 (0,11)	49	-0,15 (0,11)	-0,31 [-0,62; 0,00]	-
	Samoopieka ^	51	-0,13 (0,10)	49	0,06 (0,11)	-0,19 [-0,49; 0,10]	-
	Codzienne aktywności ^	51	-0,30 (0,11)	49	-0,07 (0,12)	-0,23 [-0,55; 0,08]	-
	Ból lub dyskomfort ^	51	-0,27 (0,11)	49	-0,29 (0,12)	0,02 [-0,32; 0,35]	-
	Niepokój lub depresja ^	51	-0,36 (0,09)	49	-0,33 (0,09)	-0,03 [-0,28; 0,28]	-
	Health utility values ^	51	-	49	-	0,03 [-0,03; 0,1]	-
	VAS ^	51	7,49 (1,99)	49	2,20 (2,14)	5,29 [-0,55; 11,12]	-
		-	8,8 (bd) ^a	-	-0,33 (bd) ^a	9,13 [bd]	0,0043

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

^ oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.

^ oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

a) Średnia (SD).

Nasilenie objawów choroby Pompego

W badaniu COMET w populacji pacjentów z postacią późną choroby Pompego po 49 tygodniach obserwacji wskazano IS większą poprawę w grupie AVGL niż w grupie ALGL w zmianie nasilenia objawów przy pomocy kwestionariusza PGIC w domenach:

- codziennych aktywności: MD = 0,57 [0,08; 1,06],
- objawów związanych z chorobą: MD = 0,78 [0,31; 1,25],
- mobilności: MD = 0,65 [0,18; 1,12].

Nie zaobserwowano istotnej różnicy między interwencjami w domenie zdolności oddychania kwestionariusza PGIC, a także w żadnej z domen kwestionariuszy PDSS, PDIS ani badaniu R-PACT.

Tabela 18. Zmiana nasilenia objawów u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021, Kishnani 2023)

Punkt końcowy		AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] *	
Zmiana wyniku R-PACT w pkt ^		51	2,55 (1,29)	49	1,49 (1,21)	1,06 [-2,52; 4,65]	-
Zmiana wyniku PGIC w pkt	Codzienne aktywności ^	51	4,97 (0,17)	49	4,40 (0,18)	0,57 [0,08; 1,06]	-
	Objawy zw. z chorobą ^	51	5,37 (0,16)	49	4,59 (0,18)	0,78 [0,31; 1,25]	-
	Zdolność oddychania ^	51	4,98 (0,16)	49	4,60 (0,17)	0,39 [-0,08; 0,86]	-
	Mobilność ^	51	4,84 (0,16)	49	4,19 (0,17)	0,65 [0,18; 1,12]	-
Zmiana wyniku PDSS w pkt	Urwany oddech ^	51	-0,76 (bd)	49	-0,63 (bd)	-0,27 [-0,91; 0,36]	-
	Zmęczenie ogółem ^	51	-1,12 (bd)	49	-0,61 (bd)	-0,55 [-1,17; 0,06]	-
	Słabość kończyn górnych ^	51	-0,55 (bd)	49	-0,5 (bd)	-0,01 [-0,52; 0,51]	-
	Ból ^	51	-0,8 (bd)	49	-0,92 (bd)	0,02 [-0,66; 0,69]	-
	Zmęczenie i ból ^	51	-0,92 (bd)	49	-0,65 (bd)	-0,29 [-0,82; 0,24]	-
	Poranne bóle głowy ^	51	-0,36 (bd)	49	-0,16 (bd)	-0,50 [-1,15; 0,14]	-
	Wynik ogółem	51	-0,86 (bd)	49	-0,59 (bd)	-0,19 [-0,50; 0,12]	-
Zmiana	Nastrój ^	51	-0,57 (bd)	49	-0,59 (bd)	-0,19 [-0,50; 0,12]	-

Punkt końcowy		AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] *	
wyniku PDIS w pkt	Trudności w czynnościach ⁻	51	-0,46 (bd)	49	-0,29 (bd)	-0,27 [-0,91; 0,36]	-

*Wartość raportowana przez autorów badania
[^] oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.
⁻ oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

Istotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych awalglikozydazą alfa doświadczał poprawy w przynajmniej jednej (OR = 2,96 [1,18; 7,42]), w przynajmniej dwóch (OR = 7,42 [1,56; 35,20]) lub przynajmniej trzech (OR = 12,00 [1,47; 97,80]) z domen kwestionariusza PDSS w porównaniu z alglukozydazą alfa.

Tabela 19. Poprawa nasilenia objawów choroby u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Toscano 2022)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p *
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 1 domenie	20/50 (40) ^a	9/49 (18)	2,96 [1,18; 7,42] 3,23 [bd] *	NNT = 5 [3; 24]	0,016
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 2 domenach	12/50 (24)	2/49 (4)	7,42 [1,56; 35,20] 8,28 [bd] *	NNT = 6 [4; 15]	0,009
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 3 domenach	10/50 (20)	1/49 (2)	12,00 [1,47; 97,80] 10,00 [bd] *	NNT = 6 [4; 17]	0,014
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 4 domenach	7/50 (14)	0/49 (0)	17,07 [0,95; 307,60] [bd] *	NNT = 8 [5; 26]	0,952
Istotna poprawa obydwu domen PDIS	8/50 (18)	8/49 (16)	0,98 [0,33; 2,85] 1,24 [bd] *	-0,003 [-0,148; 0,142]	0,713

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Istotna poprawa wyniku oznaczała spadek o $\geq 1,5$ pkt względem wartości wyjściowych w obrębie bólu, urywanego oddechu, duszności, ogólnego zmęczenia i osłabienia kończyn górnych oraz spadek o $\geq 1,0$ punkt dla porannego bólu głowy, natomiast dla PDIS – zmniejszenie o $\geq 1,5$ pkt dla nastroju oraz $\geq 1,0$ pkt dla trudności wykonywania codziennych czynności.

a) W materiałach obliczony odsetek wynosił 39%, jednak nie jest możliwe uzyskanie takiego odsetka dla 50 pacjentów. Wydaje się, że 39% odnosiło się do wszystkich zrandomizowanych pacjentów (n = 51), a nie rzeczywiście analizowanych.

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniu COMET u pacjentów z chorobą Pompego po 49 tygodniach obserwacji wskazano IS przewagą AVGL nad ALGL w obniżaniu % stężenia względem początkowych wartości wszystkich badanych parametrów laboratoryjnych: HEX4 w moczu (MD = -43,14 [-54,34; -31,94]), kinaza keratynowa w surowicy (MD = -23,89 [-33,63; -14,15]), AIAT (MD = -33,90 [-44,38; -23,42]) i AspAT (MD = -32,28 [-40,05; -24,51]).

Tabela 20. Zmiana wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z postacią późną, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021)

Punkt końcowy		AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
HEX4 w moczu	w mmol/mol kreatyniny ⁻	51	4,85 (3,38)	49	7,85 (6,15)	-3,00 [-4,96; -1,04]	-
	zmiana % wzg. <i>baseline</i> ⁻	51	-53,90 (24,03)	49	-10,76 (32,33)	-43,14 [-54,34; -31,94]	-
CK w surowicy	w IU/l ⁻	51	442,32 (411,03)	49	484,42 (387,03)	-42,10 [-198,52; 114,32]	-
	zmiana % wzg. <i>baseline</i> ⁻	51	-38,02 (24,94)	49	-14,13 (24,76)	-23,89 [-33,63; -14,15]	-
Stężenie AIAT	w IU/l ⁻	51	38,96 (20,78)	49	51,18 (23,10)	-12,22 [-20,84; -3,60]	-
	zmiana % wzg. <i>baseline</i> ⁻	51	-43,32 (24,72)	49	-9,42 (28,52)	-33,90 [-44,38; -23,42]	-
Stężenie AspAT	w IU/l ⁻	51	35,65 (14,28)	49	47,89 (21,37)	-12,24 [-19,39; -5,09]	-
	zmiana % wzg. <i>baseline</i> ⁻	51	-46,12 (20,18)	49	-13,84 (19,48)	-32,28 [-40,05; -24,51]	-

⁻ oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE

Wyniki długoterminowe

Jak podają autorzy publikacji opisujących rezultaty długoterminowe w fazie przedłużonej badania COMET (Kishnani 2021, Schoser 2022, Schoser 2022a – publikacje te są abstraktami do badania COMET), po 97 i 145

tygodniach obserwacji, wyniki wskazują na trwały efekt leczenia i utrzymywanie się korzyści ze stosowania leku po okresie analiz pierwotnej, oraz stabilizacji efektu leczenia po przejściu z ALGL na AVGL.

Tabela 21. Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania COMET (Kishnani 2021, Schoser 2022, Schoser 2022a)

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL		ALGL>AVGL	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)
Czynność oddechowa					
Zmiana przewidywanego FVC w % ^a ^	97	51	2,65 (1,05)	44	0,36 (1,12)
	145	51	1,43 (1,23)	44	1,26 (1,35)
Zmiana przewidywanego MIP w % ^a ^	97	51	9,97 (1,86)	44	5,32 (2,00)
Zmiana przewidywanego MEP w % ^a ^	97	51	17,25 (3,26)	44	13,90 (3,47)
Sprawność motoryczna i siła mięśni					
Zmiana 6MWT w metrach ^a ^	97	51	18,6 (12,01)	44	4,56 (12,44)
	145	51	20,65 (9,60)	44	0,29 (10,42)
Zmiana HHD dla kończyny dolnej w [N] ^a ^	97	51	145,54 (50,92)	44	195,06 (52,73)
Zmiana ogólnego wyniku QMFT w pkt ^a ^	97	51	3,83 (0,84)	44	2,16 (0,91)
Jakość życia					
Zmiana wyniku SF-12 PCS w pkt ^a ^	97	51	3,24 (0,98)	44	2,13 (1,03)
Zmiana wyniku SF-12 MCS w pkt ^a ^	97	51	1,62 (1,27)	44	2,47 (1,32)

^a oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.
a) Zmiana względem wartości wyjściowych (*baseline*).

Wyniki długoterminowe dla pozostałych punktów końcowych z publikacji pełnotekstowej Kishnani 2023 uwzględnionej w ramach uzupełnienia analiz znajdują się w zał. 4 (tab. 32 oraz wykresy 1 – 18) do uzupełnienia analiz wnioskodawcy. Wnioski autorów publikacji pełnotekstowej pozostają podobne.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ogólne

W badaniu COMET u pacjentów z chorobą Pompego po 49 tygodniach obserwacji nie raportowano istotnych różnic między AVGL oraz ALGL w zakresie ogólnego bezpieczeństwa, takich jak częstości występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE) i TEAE związanych z leczeniem, ciężkich lub poważnych TEAE, ciężkich TEAE związanych z leczeniem, a także zaprzestania terapii z powodu TEAE. W badaniu COMET nie raportowano zgonu w żadnej z grup. Szczegółowe informacje podano w tabeli poniżej.

Wnioskodawca wskazywał na istotnie rzadsze zaprzestawanie leczenia u pacjentów stosujących AVGL, jednak na istotność wskazywał tylko parametr RD/NNT (NNT = 10 [6; 89]), przedział ufności dla OR wskazuje na brak istotności (0,08 [0,004; 1,46]).

Tabela 22. Bezpieczeństwo ogólne u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
TEAE ogółem	44/51 (86)	45/49 (92)	0,56 [0,15; 2,04]	-0,06 [-0,18; 0,07]	-
TEAE zw. z leczeniem	23/51 (45)	24/49 (49)	0,86 [0,39; 1,88]	-0,04 [-0,23; 0,16]	-
Ciężkie TEAE	8/51 (16)	12/49 (24)	0,57 [0,21; 1,55]	-0,09 [-0,24; 0,07]	-
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem ^a	1/51 (2)	3/49 (6)	0,31 [0,03; 3,05]	-0,04 [-0,12; 0,04]	-
Poważne TEAE	6/51 (12)	7/49 (14)	0,80 [0,25; 2,57]	-0,03 [-0,16; 0,11]	-
Zgon z powodu TEAE	0/51 (0)	1/49 (2) ^b	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-
Zaprzestanie leczenia	0/51 (0)	5/49 (10)	0,08 [0,004; 1,46]	NNT = 10 [6; 89]	-
Zaprzestanie leczenia z powodu TEAE	0/51 (0)	4/49 (8)	0,10 [0,01; 1,87]	-0,08 [-0,17; 0,002]	-
Reakcje nadwrażliwości	12/51 (24)	15/49 (31)	0,70 [0,29; 1,69]	-0,07 [-0,24; 0,10]	-
Reakcja anafilaktyczna	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Reakcje zw. z ukł. immunologicznym	0/51 (0)	0/49 (0)	nd	nd	-
AE specjalnego zainteresowania ^c	13/51 (26)	18/49 (37)	0,59 [0,25; 1,39]	-0,11 [-0,29; 0,07]	-
Reakcje zw. z wlewem	13/51 (26)	16/49 (33) ^d	0,71 [0,30; 1,68]	-0,07 [-0,25; 0,11]	-

a) Dusznosc w grupie AVGL oraz zawroty glowy, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, duszności, zimne poty i dreszcze w grupie ALGL.
b) Zgon z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, uznany za niezwiązany z leczeniem.
c) Cięża, objawowe przedawkowanie, predefiniowane wzrosty aminotransferaz, bilirubiny i kreatyniny oraz reakcje związane z wlewem.
d) Ciężkie reakcje zw. z wlewem zareportowano u 2 pacjentów z grupy ALGL i żadnego z grupy AVGL.

W tabeli poniżej zaprezentowano TEAE raportowane przez co najmniej 5% stosujących AVGL w badaniu COMET. Wskazano na częstsze występowanie grypy u pacjentów stosujących AVGL niż w grupie ALGL (OR = 5,04 [1,03; 24,64]). Dla pozostałych zdarzeń nie wykazano różnic.

Tabela 23. TEAE raportowane przez co najmniej 5% stosujących AVGL u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Zapalenie nosogardzieli	12/51 (24)	12/49 (25)	0,95 [0,38; 2,38]	-0,01 [-0,18; 0,16]	-
Ból pleców	12/51 (24)	5/49 (10)	2,71 [0,88; 8,37]	0,13 [-0,01; 0,28]	-
Ból głowy	11/51 (22)	16/49 (33)	0,57 [0,23; 1,39]	-0,11 [-0,28; 0,06]	-
Grypa	9/51 (18)	2/49 (4)	5,04 [1,03; 24,64]	NNH = 7 [3; 57]	-
Zmęczenie	9/51 (18)	7/49 (14)	1,29 [0,44; 3,77]	0,03 [-0,11; 0,18]	-
Ból kończyn	8/51 (16)	7/49 (14)	1,12 [0,37; 3,35]	0,01 [-0,13; 0,15]	-
Upadek	7/51 (14)	10/49 (20)	0,62 [0,22; 1,79]	-0,07 [-0,21; 0,08]	-
Biegunka	6/51 (12)	8/49 (16)	0,68 [0,22; 2,14]	-0,05 [-0,18; 0,09]	-
Nudności	6/51 (12)	7/49 (14)	0,80 [0,25; 2,57]	-0,03 [-0,16; 0,11]	-
Ból stawów	5/51 (10)	8/49 (16)	0,56 [0,17; 1,84]	-0,07 [-0,20; 0,07]	-
Kontuzja	5/51 (10)	5/49 (8)	0,96 [0,26; 3,53]	-0,004 [-0,12; 0,11]	-
Zawroty głowy	5/51 (10)	4/49 (8)	1,22 [0,31; 4,85]	0,02 [-0,10; 0,13]	-
Ból mięśni	5/51 (10)	7/49 (14)	0,65 [0,19; 2,21]	-0,04 [-0,17; 0,08]	-
Świąd	4/51 (8)	4/49 (8)	0,96 [0,23; 4,06]	-0,003 [-0,11; 0,10]	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	4/51 (8)	7/49 (14)	0,51 [0,14; 1,87]	-0,06 [-0,19; 0,06]	-
Wymioty	4/51 (8)	3/49 (6)	1,30 [0,28; 6,16]	0,02 [-0,08; 0,12]	-
Zapalenie pęcherza	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-
Dyspepsja	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-
Duszność	3/51 (6)	4/49 (8)	0,70 [0,15; 3,32]	-0,02 [-0,12; 0,08]	-
Rumień	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-
Choroba grypopodobna	3/51 (6)	1/49 (2)	3,00 [0,30; 29,87]	0,04 [-0,04; 0,11]	-
Skurcze mięśni	3/51 (6)	5/49 (10)	0,55 [0,12; 2,44]	-0,04 [-0,15; 0,06]	-
Niesercowy ból klatki piersiowej	3/51 (6)	0/49 (0)	7,14 [0,36; 142,00]	0,06 [-0,01; 0,13]	-
Parestezje	3/51 (6)	2/49 (4)	1,47 [0,23; 9,19]	0,02 [-0,07; 0,10]	-
Obrzęk obwodowy	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-
Pokrzywka	3/51 (6)	1/49 (2)	3,00 [0,30; 29,87]	0,04 [-0,04; 0,11]	-

Wśród TEAE specjalnego zainteresowania w podziale na układy wnioskodawca wskazywał na rzadsze występowanie zaburzeń naczyniowych ogółem u pacjentów stosujących awalglukozydazę alfa, jednak tylko w zakresie parametru RD/NNT (NNT = 9 [5; 40]), przedział ufności dla OR wskazuje na brak istotności (0,06 [0,004; 1,19]). Dla pozostałych punktów nie wskazano różnic między badanymi interwencjami.

Tabela 24. TEAE specjalnego zainteresowania w podziale na układy (pełne wyniki w tabeli 21. Rozdz. 5.1.6. AKL wnioskodawcy) u pacjentów z postacią późną choroby Pompego, AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Zaburzenia psychiatryczne (ogółem)	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-
Zaburzenia neurologiczne (ogółem)	2/51 (4)	4/49 (8)	0,46 [0,08; 2,63]	-0,04 [-0,14; 0,05]	-
Zaburzenia oczne (ogółem)	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	-
Zaburzenia ucha i błędnika (ogółem)	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-
Zaburzenia sercowe (ogółem)	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-
Zaburzenia naczyniowe (ogółem)	0/51 (0)	6/49 (12)	0,06 [0,004; 1,19]	NNT = 9 [5; 40]	-
Zaburzenia układu oddechowego i śródpiersia (ogółem)	2/51 (2)	3/49 (6)	0,63 [0,10; 3,92]	-0,02 [-0,11; 0,06]	-
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe (ogółem)	4/51 (8)	4/49 (8)	0,96 [0,23; 4,06]	-0,003 [-0,11; 0,10]	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem)	7/51 (14)	7/49 (14)	0,95 [0,31; 2,95]	-0,01 [-0,14; 0,13]	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem)	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-
Zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania (ogółem)	5/51 (10)	7/49 (14)	0,65 [0,19; 2,21]	-0,04 [-0,17; 0,08]	-
Badania laboratoryjne (ogółem)	1/51 (2)	3/49 (6)	0,31 [0,03; 3,05]	-0,04 [-0,12; 0,04]	-
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (ogółem)	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-
Problemy z produktem (ogółem)	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-

Immunogenność

W analizie immunogenności w badaniu COMET wnioskodawca wskazuje, że w grupie AVGL w porównaniu z ALGL obserwowano mniej nasiloną produkcję przeciwciał anti-glikozydaza, ze względu na istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie AVGL z:

- niskim (100-800) ostatnim mianem przeciwciał anti-glikozydaza (OR = 2,95 [1,24; 7,02]),
- niską odpowiedzią przeciwciał anti-glikozydaza zaistniałych w trakcie leczenia (OR = 3,85 [1,16; 12,79]).

W pozostałych punktach zakresu immunogenności nie było różnic między badanymi enzymami.

Tabela 25. Wyniki immunogenności u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (wybrane, pełne wyniki w tabeli 22., rozdz. 5.1.6. AKL wnioskodawcy), AVGL vs ALGL, obserwacja 49 tyg. (badanie COMET, Diaz-Manera 2021)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]		
Status przeciwciał anti-glikozydaza	Zawsze negatywny	2/51 (4)	2/49 (4)	0,96 [0,13; 7,09]	-0,002 [-0,08; 0,08]	-
	Pozytywny w trakcie badania	47/51 (92)	44/49 (92)	1,34 [0,34; 5,29]	0,02 [-0,09; 0,14]	-
	Pozytywny wyjściowo	2/51 (4)	2/49 (4)	0,96 [0,13; 7,09]	-0,002 [-0,08; 0,08]	-
Przeciwciała anti-glikozydaza zaistniałe w trakcie leczenia	Ogółem	49/51 (96)	46/49 (96)	1,60 [0,26; 10,00]	0,02 [-0,06; 0,11]	-
	Indukowane leczeniem	47/49 (96)	44/47 (96)	1,60 [0,26; 10,05]	0,02 [-0,07; 0,11]	-
	Przejęciowe	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	-
	Utrzymujące się	43/51 (88)	39/49 (85)	1,38 [0,49; 3,84]	0,05 [-0,10; 0,20]	-
	Wysoka odpowiedź	10/51 (20)	16/49 (35)	0,50 [0,20; 1,25]	-0,13 [-0,30; 0,04]	-
	Pośrednia odpowiedź	20/51 (41)	19/49 (41)	1,02 [0,46; 2,28]	0,004 [-0,19; 0,20]	-
	Niska odpowiedź	13/51 (27)	4/49 (4)	3,85 [1,16; 12,79]	NNT = 6 [4; 33]	-
	Tolerowane	3/51 (6)	4/49 (9)	0,70 [0,15; 3,32]	-0,02 [-0,12; 0,08]	-
Wzmocnione leczeniem	2/2 (100)	2/2 (100)	1,00 [0,01; 73,26]	0,00 [-0,60; 0,60]	-	
Szczytowe miano przeciwciał anti-glikozydaza	100-800	17/51 (33)	8/49 (17)	2,56 [0,99; 6,66]	NNT = 6 [3; 228]	-
	1600-6400	20/51 (39)	20/49 (42)	0,94 [0,42; 2,08]	-0,02 [-0,21; 0,18]	-
	≥12 800	10/51 (20)	16/49 (33)	0,50 [0,20; 1,25]	-0,13 [-0,30; 0,04]	-

Punkt końcowy		AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Ostatnie miano przeciwciał anty-glikozydaza	100-800	26/47 (55)	13/44 (30)	2,95 [1,24; 7,02]	NNT = 4 [3; 17]	-
	1600-6400	11/47 (23)	17/44 (39)	0,49 [0,20; 1,20]	-0,15 [-0,34; 0,04]	-
	≥12 800	10/47 (21)	14/44 (32)	0,58 [0,23; 1,49]	-0,11 [-0,29; 0,08]	-

Wyniki długoterminowe

Jak podają autorzy publikacji opisujących wyniki długoterminowe, po 97 i 145 tygodniach obserwacji, w fazie przedłużonej badania COMET uczestnicy ramienia w którym przełączano leczenie z ALGL na AVGL nie wykazywali obaw związanych z bezpieczeństwem lub immunogennością. W trakcie fazy przedłużonej raportowano jeden zgon z powodu gruczolakoraka trzustki, który jak podano nie był związany z leczeniem. Częstości występowania niektórych punktów końcowych różniły się między sobą w publikacjach Kishnani 2022 i Schoser 2022 (oba źródła to abstrakty konferencyjne), szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej, a w przypadku różniących się wartości podano źródła.

Tabela 26. Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania COMET (Kishnani 2021, Schoser 2022, Schoser 2022a)

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL	ALGL>AVGL
		n/N (%)	n/N (%)
TEAE ogółem	97	49/51 (96) ^c	42/44 (96) ^c
	97	50/51 (98) ^d	42/44 (96) ^d
	145	49/51 (96)	43/44 (98)
TEAE potencjalnie związane z leczeniem	97	29/51 (57)	25/44 (57)
Zaprzestanie leczenia z powodu TEAE	97	2/51 (4) ^c	1/44 (2) ^c
	97	2/51 (4) ^{a,d}	3/44 (7) ^{a,d}
	145	5/95 (5) ^a	
Zaprzestanie leczenia	97	3/51 (6)	1/44 (2)
Ciężkie TEAE	97	22/95 (23) ^c	
	97	17/51 (33) ^d	10/44 (23) ^d
	145	13/51 (26)	12/44 (27)
Ciężkie TEAE potencjalnie związane z leczeniem	97	4/51 (8)	2/44 (5)
	145	3/51 (6)	2/44 (5)
Poważne TEAE	97	11/51 (22)	9/44 (20)
Zgon z powodu TEAE	97	0/51 (0)	1/44 (2) ^b

a) Łącznie 5 pacjentów zaprzestało leczenia z powodu zdarzeń związanych z leczeniem, takich jak: przekrwienie oka, rumień, pokrzywka, niewydolność oddechowa (po 1 zdarzeniu) oraz niezwiązanych z leczeniem, tj. ostry zawał mięśnia sercowego, gruczolakorak trzustki.
b) Zgon nie był związany z leczeniem (gruczolakorak trzustki).
c) Kishnani 2022 d) Schoser 2022

Dodatkowe wyniki długoterminowego bezpieczeństwa dot. poszczególnych TEAE uwzględnione w ramach uzupełnienia analiz znajdują się w zał. 4 (tab. 33) do uzupełnienia analiz wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia (publikacje, które wskazano wnioskodawcy w piśmie ws. wymagań minimalnych zostały w ramach uzupełnień włączone do analizy lub podano odpowiedni powód wykluczenia).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych zgłoszonych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme należały dreszcze, występujące u 1,4% pacjentów, a także ból głowy, duszność, trudności w oddychaniu, nudności, przebarwienia skórne, dyskomfort w klatce piersiowej, gorączka, podwyższone ciśnienie tętnicze, podwyższenie temperatury ciała, przyspieszony rytm serca i obniżenie saturacji – każde z tych działań niepożądanych występowało u 0,7% pacjentów. Reakcje nadwrażliwości zgłoszono u 43,5% pacjentów, anafilaksję u 1,4% oraz IAR u 26,1% pacjentów. Łącznie 2,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Nexviadyme w badaniach klinicznych przerwało leczenie na stałe; po 0,7% pacjentów przerwało leczenie ze względu na wystąpienie następujących zdarzeń uznanych za związane z zastosowaniem produktu leczniczego Nexviadyme: trudności w oddychaniu, dyskomfort w klatce piersiowej, zawroty głowy, kaszel, nudności, nagłe zaczerwienienie, przekrwienie oczu i rumień.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania >5%) były świąd (9,4%), wysypka (8%), ból głowy (7,2%), pokrzywka (6,5%), zmęczenie (6,5%), nudności (5,8%) i dreszcze (5,1%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (wybrane)

Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Podczas podawania produktu leczniczego Nexviadyme należy zapewnić dostęp do odpowiednich środków do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej, włącznie ze sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej, zwłaszcza w przypadku pacjentów z przerostem mięśnia sercowego i znacznymi zaburzeniami czynności układu oddechowego.

W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Nexviadyme po wystąpieniu anafilaksji lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. U niektórych pacjentów ponownie podawano produkt leczniczy z mniejszą szybkością infuzji, w dawce mniejszej niż zalecana. U pacjentów z ciężką nadwrażliwością można rozważyć wykonanie procedury odczulania na produkt leczniczy Nexviadyme. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym podaniu produktu leczniczego, należy zachować szczególną ostrożność i zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji. Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć do zalecanej.

W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji nadwrażliwości można zmniejszyć szybkość infuzji lub tymczasowo ją przerwać.

Reakcje związane z infuzją (IAR)

W badaniach klinicznych IAR zgłaszano w różnym czasie w trakcie infuzji produktu leczniczego Nexviadyme i (lub) w ciągu kilku godzin po jej zakończeniu, i występowały one z większym prawdopodobieństwem w przypadku większych szybkości infuzji.

Wydaje się, że ryzyko wystąpienia IAR podczas infuzji produktu leczniczego Nexviadyme jest większe u pacjentów obciążonych ostrymi chorobami współistniejącymi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Pompego może dojść do zaburzeń czynności serca i układu oddechowego, co może stwarzać większe ryzyko ciężkich powikłań związanych z IAR. Można zastosować leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, aby zapobiec wystąpieniu IAR lub zmniejszyć ich nasilenie. Jednak IAR mogą wystąpić także u pacjentów, u których zastosowano premedykację.

W razie wystąpienia ciężkich IAR należy rozważyć natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Nexviadyme po wystąpieniu ciężkich IAR. U niektórych pacjentów ponownie podawano produkt leczniczy z mniejszą szybkością infuzji, w dawce mniejszej niż zalecana. Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć do zalecanej. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych IAR, pomimo zastosowania premedykacji, poprawę objawów można uzyskać po zmniejszeniu szybkości wlewu lub tymczasowym przerwaniu infuzji.

Immunogenność

W trakcie leczenia zgłaszano powstawanie przeciwciał przeciwleukowych (ang. anti-drug antibodies, ADA), zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych (95%), jak i po wcześniejszym leczeniu (49%).

Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości mogą występować niezależnie od powstawania ADA. Większość IAR i reakcji nadwrażliwości miało nasilenie łagodne lub umiarkowane i były leczone z zastosowaniem

standardowych praktyk klinicznych. W badaniach klinicznych powstawanie ADA nie powodowało pogorszenia skuteczności klinicznej leczenia.

Można rozważyć oznaczenie ADA, jeśli pacjenci nie reagują na leczenie. U pacjentów z ryzykiem reakcji alergicznej lub z reakcją anafilaktyczną na awalglukozydazę alfa w wywiadzie można rozważyć wykonanie badań immunologicznych pod kątem zdarzeń niepożądanych, w tym oznaczenie ADA klasy IgG i IgE.

Ryzyko ostrej niewydolności sercowo-oddechowej

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Nexviadyme u pacjentów podatnych na przeciążenie płynami lub z ostrą chorobą współistniejącą układu oddechowego, lub z zaburzeniami czynności serca i (lub) czynności układu oddechowego, u których jest wskazane ograniczenie podaży płynów. U takich pacjentów może istnieć ryzyko ciężkiego zaostrzenia stanu czynności serca lub układu oddechowego w trakcie wlewu. W trakcie infuzji produktu leczniczego Nexviadyme konieczne jest zapewnienie odpowiednich środków do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej oraz urządzeń do monitorowania stanu pacjenta, a niektórzy pacjenci mogą wymagać wydłużonego czasu obserwacji, który powinien być dostosowany do ich indywidualnych potrzeb.

Informacje ze stron URPL, EMA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeprowadził wyszukiwane ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa na stronach internetowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz światowej Organizacji Zdrowia (WHO). W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł komunikatów dotyczących bezpieczeństwa AVGL ani ALGL.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również informację o zgłoszonych przypadkach zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych AVGL lub ALGL z baz: EudraVigilance prowadzonej przez EMA, VigiAccess prowadzonej przez WHO. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy została zaprezentowana w rozdz. 6. AKL str. 57.

W ramach uzupełnienia, Agencja przeprowadziła wyszukiwanie informacji w dn. 01.06.2023 (komunikatów bezpieczeństwa, ostrzeżeń), na stronach internetowych instytucji: EMA i URPL, dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nexviadyme. Nie odnaleziono dodatkowych informacji.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej spełniających przyjęte w AKL wnioskodawcy kryteria włączenia.

Analizując wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa należy wziąć pod uwagę ograniczenia związane z jakością badań jak i z samą syntezą wyników, które przedstawiono szczegółowo w rozdziałach 4.1.3.2. i 4.1.4. niniejszej AWA. Przede wszystkim należy wziąć pod uwagę że populacją docelową określoną zapisami programu lekowego jest populacja pacjentów bez ograniczeń wiekowych z wczesną postacią (klasyczną, typ niemowlęcy) oraz późną postacią (nieklasyczną, late-onset) choroby Pompego, podczas gdy w głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej – COMET, jako kryterium włączenia przyjęto wiek ≥ 3 r.ż., a jedyny zakwalifikowany do badania pacjent z grupy wiekowej < 18 r.ż. miał 16 lat (średnia wieku wszystkich włączonych pacjentów – 48,1 [SD = 14,2] lat). Z kolei w badaniu II fazy mini-COMET włączano pacjentów do 18 r.ż., jednak jest to badanie, które wnioskodawca traktował jako uzupełniające dla analizy ze względu na jego charakter, m.in. małą liczebność pacjentów (22 pacjentów) i ograniczone możliwości wnioskowania statystycznego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Nexviadyme, preparatu zawierającego substancję czynną awalglukozydazę alfa (egzogenne źródło kwaśnej alfa-glukozydazy; zmodyfikowana cząsteczka alglukozydazy alfa, w której około 7 cząsteczek heksamannozylu zawiera 2 końcowe reszty mannozo-6-fosforanu (bis-M6P), sprzężonych z utlenionymi resztami kwasu sjałowego na **alglukozydazie alfa** [APD wnioskodawcy str. 54]), w postaci proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, u pacjentów z chorobą Pompego [redacted] którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Ograniczenia związane z zakresem analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Nexviadyme (AVGL) uznano następujące technologie lekowe:

- Myozyme (alglukozydaza alfa [ALGL]) – lek refundowany w ramach programu lekowego B.22.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ + obciążenie opiekunów w związku z opieką nad pacjentem [redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo oszacowania z perspektywy społecznej (uwzględniono koszty pośrednie związane z utratą produktywności chorych i ich opiekunów).

Horyzont czasowy

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 10-letnim.

Ograniczenia analizy związane ze wskazanym horyzontem czasu analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny



Rysunek 4. Struktura modelu ekonomicznego zastosowanego w analizie (model elektroniczny wnioskodawcy)

Ograniczenia dotyczące budowy modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów



¹ <https://www.evidera.com/wp-content/uploads/2011/04/2018-DICE-FINAL-.pdf> [dostęp: 09.06.2023 r.]

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania COMET, w zakresie wybranych punktów końcowych:

- zmiana względem wartości początkowej funkcjonowania chorego, w tym:
 - czynności oddechowych, ocenionych w zakresie przewidywanej FVC w %;
 - zdolności motorycznych, wyrażonych zmianą przebytej odległości w teście 6MWT.
- czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;
- częstość przerywania terapii.

Dla celów analizy przyjęto, iż efekty zdrowotne powiązane ze skutecznością kliniczną będą naliczane w horyzoncie rocznym (tj. wyniki skuteczności klinicznej będą odnosić się do horyzontu roku, a nie 49 tygodni trwania badania – przyp. Agencji).

W poniższej tabeli przedstawiono syntetyczne zestawienie punktów końcowych związanych z funkcjonowaniem chorego.

Tabela 28. Wyniki skuteczności porównywanych technologii uwzględnione w analizie (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	AVLG, LSM (SE) / lata	ALGL LSM (SE) / lata	AVGL vs ALGL, MD (SE)
Zmiana przewidywanego FVC, w pkt proc.	2,89 (0,88)	0,46 (0,93)	2,43 (1,29*)
Trwałość skuteczności terapii			-
Zmiana wyniku 6MWT, w metrach	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (14,43*)
Trwałość skuteczności terapii			-

* wartości oszacowane przez autorów oryginalnego modelu

Czas trwania terapii nie jest zależny od skuteczności leczenia, przerwanie stosowania leków w modelu możliwe jest wyłącznie w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zgonu pacjenta.

Pełne informacje dotyczące skuteczności terapii przedstawiono w rozdziale 3.2 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych o skuteczności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Progresja choroby i kamienie milowe

Śmiertelność

W modelu uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności: ogólną - zgodną z polskimi warunkami demograficznymi – oraz [REDACTED]

Krzywe dla śmiertelności ogólnej wygenerowano, z zastosowaniem oprogramowania R, z uwzględnieniem rozkładów: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz uogólniony gamma. W analizie podstawowej przyjęto dopasowany rozkład Gompertza, natomiast w analizie wrażliwości – Weibulla.

W przypadku krzywych dot. śmiertelności [REDACTED] wykorzystano publikację Gungör 2011 (chorzy leczeni BSC), w której dopasowano krzywe do zdigitalizowanych danych Kaplana-Meiera w programie SAS. Na podstawie kryteriów informacyjnych – Akaike (AIC) i Bayesowskich (BIC). Spośród trzech rozkładów – Weibulla, uogólnionego gamma i Gompertza niemożliwe było rozstrzygnięcie, który rozkład najlepiej odwzorowuje śmiertelność [REDACTED]. W celu zachowania spójności dla celów analizy podstawowej uwzględniono rozkład Gompertza, natomiast w analizie wrażliwości – Weibulla.

Informacje dotyczące śmiertelności uwzględnionej w modelu przedstawiono w rozdziale 3.5. AE wnioskodawcy. Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków (interwencja i komparator)
- koszty podania i monitorowania terapii;
- koszty wentylacji mechanicznej;
- koszty wyrobów medycznych (wózek inwalidzki);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty pośrednie (analiza wrażliwości).

Koszty leków

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Nexviadyme pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego [REDACTED]. W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach uwzględnionych w oszacowaniach.

Tabela 30. Zestawienie cen produktu Nexviadyme (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wielkość opakowania	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1 fiol. (0,1g)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto

W przypadku komparatora – produktu Myozyme – w analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące kosztu 1 mg substancji czynnej pozyskane z serwisu IkarPro (aplikacja HTA Consulting agregująca dane dot. refundacji leków– przyp. Agencji). Jest to najniższa wartość oszacowana dla produktu Myozyme spośród trzech metod

określenia kosztu komparatora (poza obwieszczeniem MZ i odnalezionymi przetargami na zakup substancji czynnej), stąd założenie można przyjąć jako konserwatywne. Koszt 1 mg substancji czynnej oszacowano na 25,86 zł.

Koszt podania i monitorowania terapii

Koszt podania określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ (119/2022/DGL) uwzględniając świadczenia hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W analizie wrażliwości przyjęto dane wyłącznie dla osób dorosłych, a także wyłącznie dla dzieci. Koszt diagnostyki określono na podstawie tego samego zarządzenia (119/2022/DGL). W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania i monitorowania zastosowane w analizie..

Tabela 31. Zestawienie kosztu podania leku i monitorowania terapii (AE wnioskodawcy)

Kod świadczenia / opis	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
Koszt podania			
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	540,80 zł
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72 zł
Analiza podstawowa	Średnia ważona kosztów	-	506,03 zł
Koszt monitorowania leczenia			
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00**	338,00 zł
5.08.08.0000029	Diagnostyka w programie leczenia choroby Pompego	1 973,92***	1 973,92 zł
Analiza podstawowa	Koszt roczny / koszt 2-tygodniowy	-	2 649,92 zł / 101,57 zł
* przyjęto, że 1 pkt = 1,00 zł			
** za osobodzień			
*** ryczałt roczny			

Koszt wentylacji mechanicznej

Koszt wentylacji oszacowano z uwzględnieniem warunków domowych oraz hospitalizacji w różnych ośrodkach terapeutycznych oraz oddziałach szpitalnych. W tabeli poniżej przedstawiono syntetycznie wartości uwzględnione w analizie podstawowej. Szczegółowe oszacowania oraz warianty analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.10.3 AE wnioskodawcy.

Tabela 32. Koszt wentylacji mechanicznej uwzględniony w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wentylacja nieinwazyjna (NIV)		Wentylacja inwazyjna (INV)	
	Odsetek	Koszt	Odsetek	Koszt
Opieka domowa	100%	53 301,44 zł	85%	57 442,39 zł
Oddział ogólny i ZPO/ZOL	0%	122 049,86 zł	15%	157 077,62 zł
Łącznie	100%	53 301,44 zł	100%	72 530,40 zł
Skróty: ZPO – Zakład pielęgnacyjno-opiekuńczy, ZOL – Zakład opiekuńczo-leczniczy				

Koszt wyrobów medycznych

W ramach analizy w grupie kosztów wyrobów medycznych uwzględniono zakup oraz konserwację ręcznego wózka inwalidzkiego zgodnie z Wykazem wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. 2021, poz. 1691). W analizie przyjęto wartości zgodnie z pozycją 127. wskazanego wykazu, tj.

- limit dofinansowania ze środków publicznych - 600 zł;
- udział własny świadczeniobiorcy – 0%;
- okres użytkowania – 5 lat;
- limit cen napraw w okresie użytkowania – 180 zł.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W grupie kosztów zdarzeń niepożądanych uwzględniono leczenie duszności, niedociśnienia i zaburzeń wzroku. W analizie podstawowej uwzględniono wycenę świadczenia dla leczenia duszności, natomiast w wariantach analizy wrażliwości – brak kosztu oraz średni koszt leczenia ww. objawów ważony częstością hospitalizacji.

W tabeli poniżej przedstawiono syntetycznie wartości uwzględnione w analizie podstawowej. Szczegółowe oszacowania oraz warianty analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.10.5 AE wnioskodawcy.

Tabela 33. Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (AE wnioskodawcy)

Wariant analizy	Koszt
Analiza podstawowa	2 278,36 zł
Analiza wrażliwości I – wariant maksymalny	2 610,21 zł
Analiza wrażliwości II – wariant minimalny	0,00 zł

Koszty pośrednie

Wartość kosztu pośredniego obciążenia chorobą Pompego pacjenta i opiekuna uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości. Ze względu na ograniczony wpływ na wnioskowanie oraz charakter analizy, odstąpiono od cytowania danych przedstawionych w rozdziale 3.10.6. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia



Szersze informacje dot. publikacji przedstawiono w ograniczeniach (rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA).



Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ze względu na stwierdzone ograniczenia związane z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia, wskazane w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA, w rozdziale 5.2.1. przedstawiono wyniki dla dwóch wariantów analizy:

- analiza podstawowa, dla której wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1 AE wnioskodawcy;
- scenariusz analizy wrażliwości – DisU - dla którego część wyników przedstawiono w rozdziale 6.2 AE wnioskodawcy oraz w pierwotnej wersji AE, który **w ocenie Agencji stanowi bardziej wiarygodny scenariusz analizy.**

Wyniki dla wariantu dodatkowego, [redacted] przedstawiono w rozdziale 5.2.2

Ocena wyników analizy wielokryterialnej zostanie przeprowadzona w rozdziale 5.4 niniejszej AWA.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej [redacted]

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 35. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach analizy wnioskodawcy [w QALY] (AE wnioskodawcy)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz DisU	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) opłacalności.

Tabela 36. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii.* (AE 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]

Tabela 37. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności NEX w poszczególnych wariantach (AE wnioskodawcy)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz DisU	[redacted]	[redacted]	[redacted]

² 175 926 zł

5.2.2. Wyniki analizy dodatkowej –

[Redacted text]

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

[Redacted text]

5.2.3. Wyniki analizy progowej

W przypadku analizy dla populacji [Redacted], związku z przedstawieniem badania RCT wskazującym na różnicę wyników AVGL w porównaniu z refundowanym komparatorem w co najmniej jednym punkcie końcowym w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

[Redacted] nie odnaleziono bezpośrednich badań wykazujących przewagę względem technologii refundowanych. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji dla tej populacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania cen progowych dla scenariusza podstawowego oraz scenariusza DisU [Redacted]

Tabela 39. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii.

Wariant analizy	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto*
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz DisU	[Redacted]	[Redacted]

* oszacowanie Agencji

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

[Redacted text block]

Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższym rozdziale przedstawiono wartości [Redacted]. Pełne wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3. AE wnioskodawcy.

[Redacted text block]

Na poniższych wykresach zaprezentowano w ujęciu graficznym rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*).

A)

B)

Rysunek 5. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (A) oraz krzywe akceptowalności kosztów (B) - analiza podstawowa (AE wnioskodawcy)

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki dla scenariusza DisU.

A)

B)

Rysunek 6. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (A) oraz krzywe akceptowalności kosztów (B) – scenariusz DisU (materiały wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja w modelu to chorzy o charakterystyce zgodnej z badaniem COMET, w którym brali udział w zasadzie wyłącznie osoby dorosłe (1 os. 16-letnia w momencie rozpoczęcia badania) natomiast wnioski dotyczy populacji zgodnej z programem lekowym
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Interwencję porównano z aktualnie refundowaną technologią.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Tak, jednakże wybór użyteczności stanów zdrowia nie odpowiada chorym w populacji docelowej.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną oraz probabilistyczną

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- W analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie mają zastosowanie także w niniejszej analizie.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Model został zbudowany z uwzględnieniem metodyki DICE, która nie została dotychczas dostatecznie zwalidowana, w szczególności w zastosowaniach farmakoekonomicznych. Dodatkowo w dokumencie elektronicznym przedstawiono informację, iż plik stanowi wczesną wersję modelu, w związku z czym wątpliwości wzbudza stopień walidacji wewnętrznej i konwergencji modelu.
- Model charakteryzuje się ograniczoną transparentnością – w szczególności do szacowania wyników wykorzystywany jest silnik EviDICE (dodatek do pakietu Excel), który prawdopodobnie odpowiada m.in. za generowanie liczb pseudolosowych (wnioski na podstawie skoroszytu Excel – przyp. Agencji).
- Przyjęte założenie dotyczące stabilności modelu po uwzględnieniu 200 replikacji wyników jest wysoce wątpliwe. W rozdziale 5.3.3. przedstawiono wyniki oceny stabilności.

- W modelu uwzględniono wyłącznie [REDAKTOWANE], których charakterystyka była zbieżna z badaniem COMET [REDAKTOWANE]). Zgodnie z propozycją treści programu lekowego substancja byłaby stosowana u wszystkich pacjentów [REDAKTOWANE]
- Przyjęto założenie o braku wpływu zdarzeń niepożądanych na użyteczność stanów zdrowia i uzyskane w ten sposób wyniki zdrowotne.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- W analizie wartości parametrów odnośnie przerywania terapii oraz progresji choroby po zakończeniu czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych dla AVGL przyjęto na tym samym poziomie co dla ALGL na podstawie badań dotyczących leczenia pacjentów ALGL – nie odnaleziono badań na podstawie, których uzasadnione by było zróżnicowanie tych parametrów oraz badań obserwacyjnych na podstawie których możliwe było określenie tych parametrów dla AVGL.
- W modelu spadki użyteczności związane z osiągnięciem przez pacjenta poszczególnych stanów zdrowia definiowane są osobno dla każdego z tych stanów. Odnalezione dane literaturowe nie pozwoliły zróżnicowanie wysokości obniżenia użyteczności ze względu na osiągnięty stan zdrowia przez pacjenta, w związku z tym w obliczeniach przyjęto wspólną wartość dla każdego z osiągniętych kamieni milowych.

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- W dokumencie elektronicznym nie zaimplementowano danych dotyczących utraconej produktywności (arkusz Disease).

- [REDAKTOWANE]

- W przypadku dekrementów użyteczności oszacowanych na podstawie danych z publikacji Hubig 2023 nie zastosowano korekty o polską taryfę użyteczności, która zastosowana (zgodnie z deklaracją) w przypadku wartości bazowej.

Ważniejszym jednak aspektem jest fakt, iż publikacja Hubig 2023 przedstawia wyniki dla populacji ogólnej a nie chorych na LOPD. Zgodnie z przedstawioną charakterystyką populacji tylko 17% badanej kohorty miało jakąkolwiek chorobę przewlekłą, w tym połowa z tej grupy w formie łagodnej. Pacjenci z LOPD ocenili wyłącznie jakość zaprojektowanego kwestionariusza.

Poczyniona ocena danych o HSU wynika zatem z perspektywy osób co do zasady zdrowych (średni wynik EQ-5D-5L wynosił 0,90 i był wyższy niż norma brytyjska), dla których utrata zdrowia i możliwości funkcjonowania będzie kosztowniejsza względem chorego, który przebywa lub będzie przebywał w określonym stanie zdrowia przez wiele lat. Stąd wnioskowanie dotyczące dekrementów użyteczności wynikające z wystąpienia kamienia milowego na podstawie wskazanej publikacji ma ograniczoną wiarygodność.

Należy dodatkowo zaznaczyć, iż badanie PROPEL dotyczyło porównania nie ALGL z placebo (jak wskazano w AE, str. 47) tylko schematów – cipaglikozydaza alfa³ + miglustat⁴ vs alglukozydaza alfa + placebo.

- Dane dotyczące śmiertelności pacjentów pochodzą z różnych źródeł, które były dodatkowo dopasowane celem wyboru rozkładu prawdopodobieństwa.
- W danych kosztowych: [REDAKTOWANE]

³ Produkt leczniczy Pombiliti, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pombiliti-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.06.2023 r.]

⁴ Stosowany w chorobie Gauchera typu I oraz Niemann-Picka typu C, <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39133/characteristic> [dostęp: 19.06.2023 r.]

- o Koszt wózka inwalidzkiego oraz częstotliwość zmiany przyjęto na podstawie arbitralnych założeń. W szczególności należy mieć na uwadze, iż zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie liczba oraz wycena wyrobów medycznych stosowanych do ułatwienia poruszania się chorym jest większa niż w roku 2021. Równocześnie w rozporządzeniu MZ, na które powołuje się wnioskodawca (Dz.U. 2021 poz. 1691) wskazano kilka typów wózków inwalidzkich stosowanych u chorych z trwałym ograniczeniem samodzielnego chodzenia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 84, źródła cytowane zgodnie z bibliografią w AE):

Model został sprawdzony przez doświadczonego [redacted]. Dokonano przeglądu całości modelu, w tym powiązań między arkuszami, elementów silnika modelu oraz konfiguracji PSA. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. [2]

Ze względu na nieprzekazanie dokumentacji technicznej modelu (wskazane odwołanie bibliograficzne) weryfikacja deklaracji nie jest możliwa.

W ocenie analityków Agencji model funkcjonuje poprawnie, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Ograniczeniem możliwości walidacji modelu jest brak dostępu do podglądu funkcjonalności dodatku EviDICE poprzez narzędzie VBA (podgląd makr niezależnych od dodatku jest możliwy) oraz bardzo długi czas przeprowadzenia obliczeń – probabilistyczna analiza wrażliwości wymagała ponad 40 godzin celem wygenerowania wyników, pozostałe analizy oraz walidacja stabilności modelu względem liczby replikacji trwały krócej niż wskazany czas, jednakże czasochłonność obliczeń ogranicza możliwość testowania wielu scenariuszy alternatywnych.

Przeprowadzone oszacowania własne Agencji wskazują, iż stabilność oszacowań osiągnięta jest przy około 1000 powtórzeń, natomiast dla wartości 200 replikacji osiągnięte są najbardziej optymistyczne wyniki. W poniższej tabeli zestawiono wyniki ICUR osiągnięte w analizie podstawowej z uwzględnieniem różnych wartości replikacji.

Tabela 41. Ocena stabilności wyników modelu w zależności od liczby iteracji (oszacowania Agencji)

Liczba replikacji	Wartość ICUR	Zmiana względem wartości podstawowej
100	[redacted]	+1,014%
200	[redacted]	Ref.
500	[redacted]	+2,315%
1 000	[redacted]	+1,382%
2 000	[redacted]	+1,812%
5 000	[redacted]	+1,292%
10 000	[redacted]	+1,576%

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których oceniano awalglikozydazę alfa z alglukozydazą aflą.

W analizie uwzględniono dwa raporty – australijskiej (PBAC 2021) oraz brytyjskiej (NICE 2022) agencji HTA, jednakże zaprezentowano wyłącznie wyniki dla porównania NICE.

W publikacji PBAC 2021 przedstawiono wyniki dwóch porównań – AVGL vs ALGL (CMA) oraz AVGL vs BSC (CUA, poprzez proxy, jakim było ALGL) dla populacji:

- LOPD – osoby dorosłe (AOPD) i młodzież (JOPD), którzy stanowili odpowiednio 81% oraz 19% kohorty łącznie;
- IOPD.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów (CMA) miesięczny koszt porównywanych terapii stanowi tajemnicę handlową, jednakże wskazano, iż różnica kosztów wyniesie zero dolarów australijskich, stąd należy wnioskować, iż koszt stosowania technologii wnioskowanej został zrównany z kosztem komparatora.

W przypadku analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono analizę w horyzoncie 30- (LOPD) lub 20- (IOPD) letnim.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami w populacji LOPD ICUR wynosił powyżej 1,055 mln dolarów australijskich. W przypadku populacji IOPD wartość ta oscylowała między 455 tys. a 555 tys. dolarów australijskich (dokładne wyniki zakreślono jako tajemnica handlowa).

W przypadku analizy NICE 2022 wnioskodawca wskazał, iż technologia była dominująca w porównaniu z ALGL. Taki wynik przedstawiono w raporcie ERG (Souto-Ribeiro 2022), natomiast w przypadku wyników przedstawionych przez komitet NICE określono, że po przyjęciu tożsamej skuteczności technologii prowadzi ona do oszczędności. Podobny wniosek przedstawiono w przypadku populacji IOPD.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca uwzględnił publikacje Stockton 2020 oraz Semplicini 2020. W obu publikacjach uwzględniono chorych z Rejestru choroby Pompego.

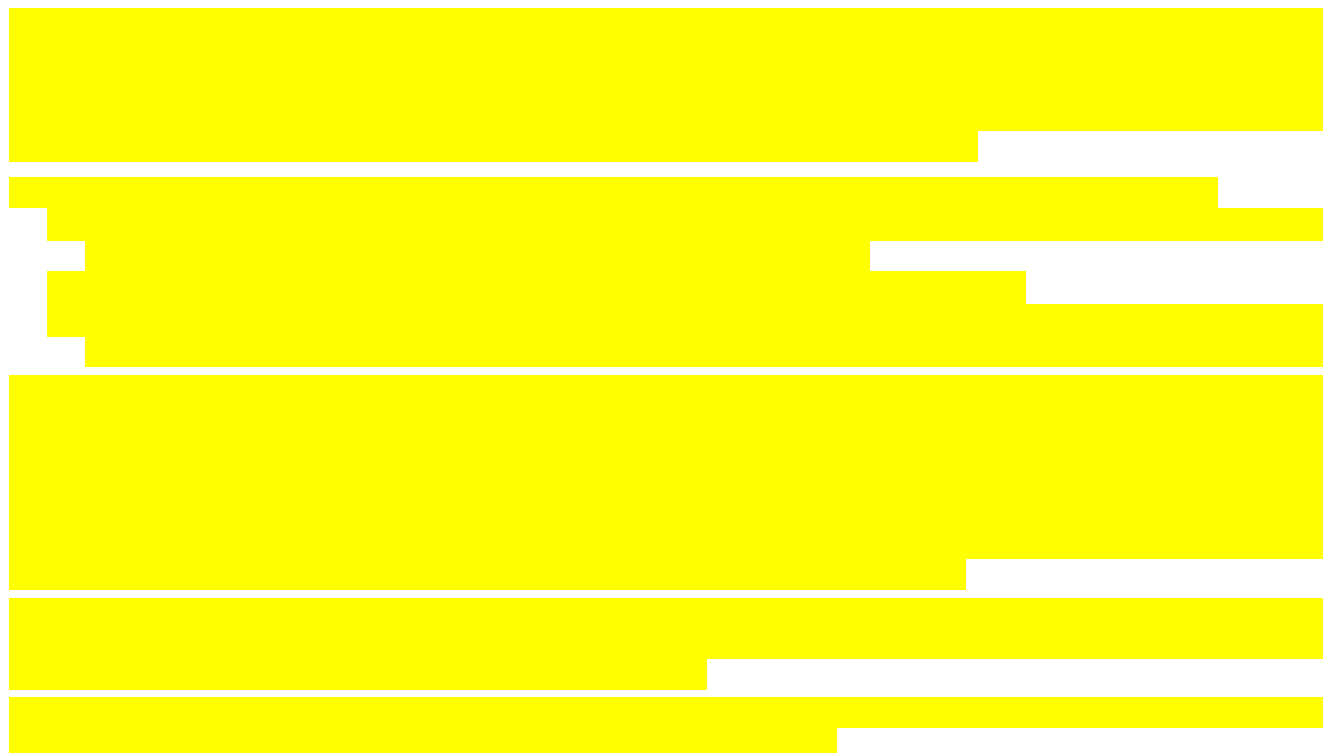
Wyniki walidacji zewnętrznej przedstawiono w rozdziale 6.3. AE wnioskodawcy. Stwierdzone różnice zostały odpowiednio przedyskutowane.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne dokonano celem weryfikacji strukturalnej oraz logicznej spójności wyników. Ze względu na brak dodatkowych danych pozwalających na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych Agencji.

5.4. Komentarz Agencji





Analiza wielokryterialna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę – zgodnie z publikacją Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA). Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich (MCDA 2020 - powstałym przy współdziałaniu konsorcjum firm HTA oraz Sanofi, tj. podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej technologii.

Publikacja ta stanowi propozycję dodatkowej metody oceny leków w nieonkologicznych chorobach rzadkich, do których zalicza się choroba Pompego.

Należy zaznaczyć, iż w aktualnych warunkach refundacyjnych, zgodnie z Ustawą o refundacji oraz Wytycznymi oceny technologii medycznych w wersji 3.0 (wytyczne HTA), nie przewidziano alternatywnych instrumentów oceny efektywności kosztowej względem wylistowanych w Wytycznych HTA dla leków znajdujących się na klasycznej ścieżce refundacyjnej (tj. nieznajdujących się na listach technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej oraz o wysokim poziomie innowacyjności (na podstawie art. 24. Ust. 1 pkt. 1 ustawy o refundacji), które wymagają złożenia wniosku refundacyjnego wraz z analizami określonymi w art. 25 pkt 14. lit. c Ustawy o refundacji.

W związku z powyższym przedstawione wyniki „analizy wielokryterialnej” należy traktować jako dodatkowe, nie natomiast jako główny instrument decyzji refundacyjnej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nexviadyme (awalglikozydaza alfa, AVGL) w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z klasyczną postacią (IOPD, ang. infantile-onset Pompe disease) oraz nieklasyczną postacią (LOPD, ang. late-onset Pompe disease) choroby Pompego, zdiagnozowaną na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa-glikozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, potwierdzonego badaniem molekularnym.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego oraz
- wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Perspektywę płatnika publicznego uznano za tożsamą z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów ze względu na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii i brak partycypacji pacjentów w kosztach uwzględnionych w analizie podstawowej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2024 roku.

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Nexviadyme nie będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Nexviadyme będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych w ramach proponowanego programu lekowego.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono, że Nexviadyme będzie finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Tabela 42. Liczba pacjentów z programie lekowym B.22 – dane NFZ

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022	kod świadczenia	źródło
Liczba pacjentów w programie lekowym B.22 „Leczenie choroby Pompego”	34	41	48	48	48	49	52	5.08.09.0000003*	serwis IKARPro
	-	40	48	48	48	49	-	-	portal Statystyki NFZ

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.1; * świadczenie *Alglucosidasum alfa - P - pozajelitowo (parenteral) – 1 mg*

Średnią liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym w ciągu roku (3 osoby) oraz przerywających leczenie (2 osoby), wyznaczono z uwzględnieniem danych NFZ raportujących zmianę liczby pacjentów od grudnia 2018 r. do grudnia 2021 r.

Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej i wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Liczebność populacji docelowej - analiza podstawowa i wrażliwości

Liczebność populacji docelowej (wariant A0)				

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.4;

Rozpowszechnienie

Wnioskodawca nie odnalazł danych z rynków zagranicznych pozwalających na określenie udziałów AVGL.

Tabela 44. Średnioroczne rozpowszechnienie – analiza podstawowa i wrażliwości

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6

Koszty

W analizie podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (AVGL oraz ALGL);
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia.

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały wyznaczone w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Cenę leku Nexviadyme (AVGL) otrzymano od Wnioskodawcy i przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.1. Koszt ALGL, koszt podania leków oraz koszt monitorowania leczenia określono na podstawie danych

raportowanych przez NFZ dla programu lekowego B.22 oraz wyników analizy ekonomicznej i zaprezentowano w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7. i w poniższej tabeli.

Tabela 45.

źródło: *BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.7.2; ^BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.7.3.

Koszty leków

Średni roczny koszt ALGL ponoszony na leczenie jednego pacjenta, wyznaczono na podstawie danych odnośnie wydatków na leki rozliczonych w ramach świadczenia *Alglucosidasum alfa – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg* w programie lekowym B.22 oraz liczby pacjentów, u których rozliczono co najmniej jedną dawkę leku (źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.7.2).

przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.3.

Koszt podania

Średni roczny koszt podania ALGL przypadający na jednego pacjenta, wyznaczono na podstawie danych dla trzech świadczeń, w ramach których rozliczane jest podanie leku w programie lekowym B.22. W analizie wykorzystano średni koszt ważony liczbą pacjentów, u których rozliczono dane świadczenie (źródło BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.2).

i przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.3.

Koszt monitorowania

Średni roczny koszt w związku z monitorowaniem leczenia ALGL przypadający na jednego pacjenta, wyznaczono na podstawie wydatków ponoszonych na świadczenie *Diagnostyka w programie leczenia choroby Pompego* oraz liczby pacjentów, u których to świadczenie zostało rozliczone (źródło BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.2).

i przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.3.

Koszty pozostałe

W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. „Biorąc pod uwagę częstość występowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie ekonomicznej podejście to ma nieznaczny wpływ na wyniki i jest podejściem konserwatywnym – ze względu na niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku stosowania AVGL zamiast ALGL pominięcie wymienionej kategorii kosztowej zwiększa wydatki inkrementalne prezentowane w niniejszej analizie” (źródło: BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7).

Szczegółowe informacje na temat kosztów znajdują się także w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7. Wszystkie pozostałe wykorzystane w obliczeniach parametry oraz dane zaprezentowano w analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.1.;

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (mln zł)

Wzrost				
•				
•				
Stabilizacja				
•				
•				
Spadek				
•				
•				

źródło: *BIA Wnioskodawcy rozdz. A.1.1.; **BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Nexviadyme w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	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	Dane dotyczące praktyki klinicznej zostały przedstawione w rozdziale 3.3.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Nexviadyme wynosi W analizach wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W opinii ankietowanej przez Agencję ekspert prof. J. Paprockiej, obecna liczba pacjentów z chorobą Pompego wynosi około 60 osób (postać klasyczna IOPD około 5 osób, postać nieklasyczna LOPD około 55 osób).

Wnioskodawca nie odnalazł

W opinii ankietowanej przez Agencję ekspert prof. A. prof. J. Paprockiej przewidywane przyszłe udziały leku Nexviadyme po objęciu refundacją w populacji docelowej wynoszą około 50-60%.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Nexviadyme w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy rozdz. 7)

- „Wyniki analizy wpływu na budżet w związku z leczeniem choroby Pompego zostały oparte na wynikach przeprowadzonej analizy ekonomicznej, zatem ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.
- Populacje docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z chorobą Pompego bez względu na postać (LOPD i IOPD) oraz wcześniejsze leczenie (pacjenci uprzednio leczeni lub nie z zastosowaniem enzymatycznej terapii zastępczej).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładając zmienność najbardziej istotnych parametrów. W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

- parametry populacyjne:
 - liczebność populacji docelowej (wariant A);
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - rozpowszechnienie AVGL w scenariuszu nowym analizy (wariant B);
- pozostałe parametry:
 - zużycie zasobów w oparciu o dane z programu lekowego za 2021 r. (wariant C);
 - wariant uwzględniający minimalną oraz maksymalną różnicę w kosztach między interwencją ocenianą, a komparatorem oszacowaną w analizie ekonomicznej (wariant D).

Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości zostały przedstawione w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 4.1. i w poniższej tabeli.

Tabela 49. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	■	■
	Wariant A1	■	■
	Wariant A2	■	■
Rozpowszechnienie AVGL w scenariuszu nowym	Wariant B0	■	■
	Wariant B1	■	■
	Wariant B2	■	■

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach				
		I rok		II rok		
Statystyki NFZ*	Wariant C0	[Redacted]				
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	Wariant C1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
Zużycie zasobów w oparciu o dane z programu lekowego za I półrocze 2022 (wariant C0); Zużycie zasobów w oparciu o dane z programu lekowego za 2021 rok (wariant C1)						
Dane z analizy Ekonomicznej^	Wariant D0	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]			
	Wariant podstawowy analizy ekonomicznej					
	Wariant D1	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
Wariant D2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
Wariant uwzględniający minimalną różnicę w kosztach między interwencją ocenianą, a komparatorem w analizie ekonomicznej (wariant D1); Wariant uwzględniający maksymalną różnicę w kosztach między interwencją ocenianą, a komparatorem w analizie ekonomicznej (wariant D2)						

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 4.1; *BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.7.2.; ^ BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.7.3.

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wydatki całkowite inkrementalne w analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, mln zł

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

Źródło: *BIA Wnioskodawcy rozdz. A.1.2.; **BIA Wnioskodawcy rozdz. 4.2.; ^obliczenia własne Agencji (zmiana procentowa wyników analizy wrażliwości względem wyników analizy podstawowej)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nexviadyme (awalglukozydaza alfa, AVGL) w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego, spełniających kryteria określone w proponowanym programie lekowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Nexviadyme w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało

Wnioskodawca wskazał, że ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet. Populację docelową analizy wpływu na budżet stanowią pacjenci z chorobą Pompego bez względu na postać (LOPD i IOPD) oraz wcześniejsze leczenie (pacjenci uprzednio leczeni lub nie z zastosowaniem enzymatycznej terapii zastępczej). Wnioskodawca nie odnalazł

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie, które spowoduje uwolnienie środków publicznych. Proponowanym źródłem oszczędności będzie

(AR Wnioskodawcy rozdz. 3).

Tabela 51.

Źródło: AR Wnioskodawcy rozdz. 3

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie racjonalizacyjne

Tabela 52.

Źródło: AR Wnioskodawcy rozdz. 4

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego:

Katarzyna Kozłowska - Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych:

„W programie lekowym nasz niepokój budzi zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji oraz możliwości zmiany enzymatycznej terapii zastępczej. Obecnie zaproponowany kształt programu lekowego daje możliwość skorzystania z nowej opcji terapeutycznej tylko pacjentom nowo zdiagnozowanym lub daje możliwość zmiany obecnie stosowanego leczenia tylko tym pacjentom, u których w czasie leczenia wystąpiły objawy niepożądane zagrażające ich życiu i uniemożliwiające prowadzenie dalszych terapii. Występuje również zapis informujący, że progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia również uniemożliwia taką zmianę. Tego typu zapisy są niekorzystne dla pacjentów cierpiących na chorobę Pompego, gdyż ograniczają im równy dostęp do nowej możliwości terapeutycznej. Należałoby rozważyć wprowadzenie odpowiednich zmian w zapisach programu lekowego, tak aby każdy chory spełniający kryteria kwalifikacji do programu mógł skorzystać ze wszystkich opcji terapeutycznych, w tym z najbardziej nowoczesnych form terapii.

Należy podkreślić, że choroba Pompego jest chorobą rzadką i w tej chwili w Polsce jest leczonych tylko około 50 pacjentów.

Pacjenci z chorobą Pompego jak najbardziej zasługują i oczekują na nowoczesną terapię lekiem Nexviadyme Avalglucosidasum Alfa.”

dr hab. n. med., prof. SUM Justyna Paprocka - Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej

„Punkt 2 programu lekowego powoduje, że pacjenci będący w trakcie leczenia alglukozydazą alfa mogą dokonać zmiany leczenia na nową terapię tylko w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Dotychczasowa terapia alglukozydazą alfa jest bezpieczna, podobnie i jak nowa terapia, nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę korzyści, na podstawie badań klinicznych (głównie badanie COMET), wynikające z zastosowania nowej terapii, uważam, że należy umożliwić jednorazową zmianę terapii u pacjenta już leczonego alglukozydazą alfa, w przypadku, kiedy lekarz prowadzący leczenie oraz Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich uznają to za korzystne w danej sytuacji klinicznej pacjenta.

Zapis w programie lekowym dopuszczający zmianę enzymatycznej terapii zastępczej w przypadku: wystąpienia objawów niepożądanych albo jeśli

w opinii lekarza prowadzącego terapię po ocenie parametrów oddechowych, mięśniowych lub dotyczących jakości życia zmiana taka może przynieść korzyści, powinien zostać utrzymany pod warunkiem, iż koszt terapii awalglikozydazą alfa nie będzie wyższy niż stosowana obecnie w programie lekowym alglukozydaza alfa (zastosowanie warunków finansowych programu).”

Parametry oceny efektywności wnioskowanej terapii

W zleceniu do Agencji, Minister zwrócił się z prośbą wskazanie parametrów, które mogą posłużyć do oceny efektywności wnioskowanej terapii.

Poniżej zamieszczono propozycję przygotowaną na podstawie raportowanych wyników badań klinicznych oraz zakresu badań przeprowadzanych w ramach obowiązującego PL B.22.

Czynności oddechowe

- Spirometria FEV1 (ang. forced expiratory volume in one second) - nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu w pozycji siedzącej
- Spirometria FEV1 w pozycji stojącej
- Spirometria FVC (ang. forced vital capacity) - nasilona pojemność życiowa
- Spirometria FVC w pozycji stojącej
- MIP (ang. maximal inspiratory pressure) - maksymalne ciśnienie wdechowe
- MEP (ang. maximal expiratory pressure) - maksymalne ciśnienie wydechowe

Sprawność motoryczna i siła mięśni:

- 6MWT (ang. six-minute walk test) - test 6-minutowego marszu
- 3MWT (ang. six-minute walk test) - test 6-minutowego marszu
- GSGC (ang. Gait, Stair, Gower's Maneuver, Chair) - narzędzie do oceny chodu, wchodzenia po schodach, manewru Gowera i wstawania z krzesła.
- GMFM-88 (ang. Gross Motor Function Test-88) - narzędzie oceniające czynności motorycznych
- QMFT (Quick Motor Function Test) - narzędzie do oceny czynności motorycznych
- The Pompe-PEDI (ang. Pediatric Evaluation of Disability Inventory) – skala oceniająca samodzielność, mobilność i funkcje społeczne u dzieci
- HHD (Hand-Held Dynamometry) kończyny dolnej i górnej - przenośna metoda pomiaru wytrzymałości

Ogólna jakość życia

- SF-12 (ang. 12-item Short Form Health Survey)
- EQ-5D-5L (ang. 5-level EuroQoL-5 Dimension Scale)
- PedsQL (ang. Pediatric Quality of Life Inventory) - Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia

Nasilenie choroby Pompego

- R-PACT (ang. Rasch-built Pompe specific activity scale) - kwestionariusz oceny codziennych czynności motorycznych
- PDSS (ang. Pompe Disease Symptom Scale) - kwestionariusz oceny kluczowych objawów LOPD
- PDIS (ang. Pompe Disease Impact Scale) - skala oceny wpływu choroby Pompego na aspekty związane z nastrojem pacjentów oraz czynnościami motorycznymi
- PGIC (ang. Patient Global Impression of Change) - kwestionariusz oceny ogólnego odczucia zmiany

Inne

- echokardiografia (w tym masa LV z-score)
- ocena ptozy (opadanie powiek) - pomiar odległości od górnej powieki do: dolnej powieki (IPFD, ang. interpalpebral fissure distance), refleksu światła na rogówce (MRD-1, ang. margin reflex distance) oraz źrenicy (MPD, ang. margin pupil distance)
- ocena słuchu
- Bayley-III (ang. Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition) – ocena rozwoju psychoruchowego dzieci
- Leiter-3 - Skala do oceny zdolności intelektualnych u dzieci

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania awalglukozydaza alfa w chorobie Pompego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.06.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: awalglucosidase, nexviadyme, nexviazyme. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2022, CADTH 2022 i HAS 2022) oraz 1 rekomendację negatywną (PBAC 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność awalglukozydazy i alglukozydazy. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność wyników dotyczących skuteczności awalglukozydazy w poszczególnych postaciach choroby Pompego oraz wysoki i niepewny współczynnik ICER. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla awalglukozydaza alfa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie choroby Pompego Produkt leczniczy: Nexviadyme	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Awalglukozydaza alfa jest zalecana, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia choroby Pompego u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych, ty ko jeśli firma zapewnia lek zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Awalglukozydaza alfa (AWAL) jest alternatywną enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ), która działa w ten sam sposób co alglukozydaza alfa (ALGLU). Ograniczone dowody wskazują, że AWAL może łatwiej wn kać do komórek, zmniejszając poziom glikogenu skuteczniej niż ALGLU. Korzyści kliniczne są jednak niepewne. W przypadku LOPD oszacowania efektywności kosztowej są niepewne z powodu niepewności w dowodach klinicznych. Są one jednak niższe od tego, co NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, więc AWAL jest zalecany w przypadku LOPD. Ponieważ IOPD występuje bardzo rzadko, dane są ograniczone. W związku z tym konieczne było przyjęcie założeń dotyczących jego skuteczności, co sprawia, że również oszacowania efektywności kosztowej są niepewne. Przy założeniu, że AWAL działa tak samo skutecznie jak ALGLU, szacunki opłacalności są poniżej tego, co NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Biorąc pod uwagę duże obciążenie dzieci i ich opiekunów chorobą Pompego oraz rzadkość jej występowania, komisja zaakceptowała taką niepewność. Stąd AWAL jest zalecany również w przypadku IOPD.</p>
CADTH 2022	Długoterminowe leczenie pacjentów z późną postacią choroby Pompego (niedobór kwaśnej alfa-glukozydazy) Produkt leczniczy: Nexviazyme	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Długoterminowe leczenie pacjentów z późną postacią choroby Pompego (LOPD) w przypadku spełnienia określonych warunków: pacjenci z potwierdzoną diagnozą LOPD, zdolni do chodzenia, nigdy wcześniej nie otrzymujący Myozyme lub nietolerujących Myozyme podczas pierwszego roku leczenia. Cena Nexviazyme powinna być niższa niż cena Myozyme w leczeniu pacjentów z LOPD.</p> <p>Nexviazyme nie powinien być objęty refundacją w leczeniu pacjentów, u których rozpoznano powiększenie mięśnia sercowego charakterystyczne dla ch. Pompego, mają ciężki przebieg choroby lub u których nie można wykonać powtarzalnych pomiarów natężonej pojemności życiowej (w procentach wartości należnej FVC) w zakresie od 30% do 85%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

		<p>- Jedno badanie kliniczne wykazało, że Nexviadyme było równie skuteczne co Myozyme w zakresie wpływu na punkty końcowe oceniające oddychanie i przebyty dystans chodzenia.</p> <p>- Nie było wystarczających dowodów wskazujących na jakąkolwiek przewagę Nexviadyme nad Myozyme w zaspokajaniu niezaspokojonych potrzeb pacjentów.</p> <p>- W oparciu o publicznie dostępne ceny katalogowe, Nexviadyme kosztuje mniej niż Myozyme i jest uważany za podobnie skuteczny, stąd cena Nexviadyme powinna być niższa niż cena Myozyme.</p> <p>- W oparciu o publicznie dostępne ceny katalogowe oczekuje się, że Nexviadyme pozwoli zaoszczędzić środki publiczne w wysokości 3 041 419 \$ (9 342 022 PLN wg kursu NBP z dnia 21.06.2012 r. - przypis analit.) w ciągu 3 lat.</p>
HAS 2022	<p>Długoterminowa enzymatyczna terapia zastępcza pacjentów z chorobą Pompego</p> <p>Produkt leczniczy: Nexviadyme</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Zatwierdzenie refundacji długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów cierpiących na chorobę Pompego (niedobór α-glukozydazy kwaśnej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W odniesieniu do wczesnej postaci choroby Pompego, agencja uznała, że rzeczywiste korzyści kliniczne z zastosowania awalglukozydazy alfa są znaczące w tej subpopulacji, pomimo braku długoterminowych danych dla porównania awalglukozydazy alfa z α-glukozydazą alfa. W rekomendacji wskazano także, że różnica w stosunku korzyści/ryzyka awalglukozydazy alfa do α-glukozydazy alfa była istotna w oparciu o dane z krótkich okresów obserwacji oraz że awalglukozydaza alfa częściowo stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w populacji pacjentów z postacią późną.</p>
PBAC 2021	<p>Leczenie choroby Pompego</p> <p>Produkt leczniczy: Nexviadyme</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>PBAC nie zalecił umieszczenia alfa α-glukozydazy (AVAL) w wnioskowanym wykazie Sekcji 100 (Program Leków Wysoce Specjalistycznych) w leczeniu choroby Pompego o początku w wieku dziecięcym (IOPD), choroby Pompego o początku w wieku młodzieńczym (JOPD) lub choroby Pompego o początku w wieku dorosłym (AOPD).</p> <p><u>Uzasadnienie (wybrane argumenty):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC uznał, że leczenie AVAL w przypadku choroby Pompego o późnym początku (LOPD), w tym w populacjach AOPD i JOPD, prawdopodobnie nie jest gorsze od leczenia α-glukozydazą alfa (ALGLU). PBAC uznał, że brak dowodów dla populacji IOPD sprawił, że kliniczne twierdzenie o równoważności dla tej populacji jest wysoce niepewne, ale ogólnie AVAL prawdopodobnie zapewni podobne wyniki zdrowotne jak ALGLU. PBAC uznał AVAL za skuteczne leczenie IOPD i LOPD (w porównaniu z brakiem leczenia), ale zakres korzyści był niepewny. PBAC uznał, że ICER dla AVAL w porównaniu z brakiem leczenia był bardzo wysoki i niepewny. • PBAC zwrócił uwagę na ograniczenia danych klinicznych dotyczących tej rzadkiej choroby. PBAC zauważył, że w przypadku LOPD we wniosku przedstawiono wyniki badania COMET, bezpośredniego randomizowanego badania non-inferiority porównującego skuteczność i bezpieczeństwo AWAL (N = 51) i ALGLU (N = 49) u pacjentów nieleczonych. PBAC uznał za uzasadnione twierdzenie, że AWAL nie jest gorszy od ALGLU pod względem skuteczności w oparciu o zastępcze miary wyników (FVC i 6MWT) dla populacji LOPD. PBAC zauważył, że nie są dostępne dane porównawcze dotyczące całkowitego przeżycia. • PBAC zauważył, że w przypadku IOPD we wniosku przedstawiono wyniki badania mini-COMET (N = 22), otwartego, wieloetapowego, kohortowego badania fazy 2, w którym dzieci z IOPD leczono powtarzanymi wlewami AWAL. PBAC zauważył, że badanie to miało skomplikowany projekt, u pacjentów uprzednio leczonych, w starszym przedziale wiekowym niż wymagany dla IOPD, z ograniczonymi danymi i bez formalnych analiz statystycznych. PBAC uznał, że twierdzenie, iż AWAL nie jest gorszy od ALGLU pod względem skuteczności w populacji pacjentów z IOPD nie zostało odpowiednio poparte przedstawionymi danymi. PBAC uznał jednak, że ogólnie AWAL prawdopodobnie zapewni podobne wyniki zdrowotne jak ALGLU w leczeniu IOPD. • PBAC uznał, że bezpieczeństwo stosowania AWAL jest porównywalne z bezpieczeństwem stosowania ALGLU, ale dostępne dowody były niewystarczające, aby uzasadnić twierdzenie o równoważności. • W przypadku porównania AVAL z placebo, PBAC zauważył, że prosta struktura modelu ekonomicznego oznaczała, że jedynym modelowanym zyskiem zdrowotnym było przeżycie, a zyski w zakresie jakości życia wynikające z wolniejszego postępu choroby nie zostały uwzględnione. W przypadku modeli LOPD i IOPD PBAC uznał, że ICER są bardzo wysokie i niepewne.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

[Redacted header bar]

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



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.04.2023 r., znak PLR.4500.2337.2022 (data wpływu do AOTMiT 17.04.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Nexviadyme, Avalglucosidasum alfa, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka; GTIN: 05909991472474

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pacjentów z chorobą Pompego (ICD-10 E 74.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.05.2023 r., znak OT.423.1.12.2023.3.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.06.2023 r. pismem z dnia 06.06.2023 r.

Problem zdrowotny

Choroba Pompego (ICD-10: E74.0) jest spowodowana niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy, enzymu lizosomalnego uczestniczącego w procesie rozkładu glikogenu do glukozy. Następstwem jest nadmierne gromadzenie się glikogenu w komórkach organizmu, głównie w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym. Objawy zależą od stopnia zachowanej resztkowej aktywności enzymu. Całkowity brak aktywności prowadzi do ciężkich zaburzeń w pierwszych miesiącach życia, obejmujących uogólnioną wiotkość i kardiomiopię przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (postać o wczesnym początku). Częściowy niedobór enzymu może się ujawnić w każdym wieku nieswoistymi objawami miopatii proksymalnej (niedowład obręczowo-kończynowy) i niewydolności oddechowej, zazwyczaj bez współistniejącej kardiomiopatii (postać o późnym początku).

Choroba może się rozwijać podstępnie przez wiele lat. Retrospektywnie dorośli pacjenci opisują często mniejszą sprawność ruchową już w wieku dziecięcym. U niektórych osób pierwszą stwierdzoną nieprawidłowością jest zwiększone stężenie transaminaz, sugerujące początkowo chorobę wątroby, a w rzeczywistości związane z uszkodzeniem mięśni, co potwierdza podwyższona aktywność kinazy kreatynowej (CK). Dostępne są testy przesiewowe suchej kropli krwi. Rozpoznanie ustala się na podstawie obniżonej aktywności kwaśnej alfa-glukozydazy oraz wyniku badania genetycznego, potwierdzającego występowanie wariantów patogennych w obu allelach genu GAA. Leczenie przyczynowe polegające na enzymatycznej terapii zastępczej zwiększa przeżywalność dzieci z postacią wczesną oraz stabilizuje lub poprawia sprawność ruchową i wydolność oddechową pacjentów z postacią późną.

W postaci o wczesnym początku, naturalny przebieg choroby bez enzymatycznej terapii zastępczej jest bardzo niekorzystny, prowadząc do zgonu w pierwszych 2 latach życia.

Postać o późnym początku ma postępujący charakter i może być przyczyną przedwczesnego zgonu. Enzymatyczna terapia zastępcza zmniejsza uszkodzenia mięśni oraz wpływa na poprawę sprawności fizycznej oraz zmniejsza progresję niewydolności oddechowej. Im wcześniej rozpoczyna się leczenie, tym większa jest jego skuteczność.

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie odnalezione wytyczne (europejskie EPC 2017 oraz kanadyjskie CEP 2016) rekomendują stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej jako terapii ukierunkowanej na przyczynę choroby Pompego (wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją awalglukozydazy).

Jako komparator, wnioskodawca wskazał obecnie refundowaną w ramach PL B.22 alglukozydazę alfa (Myozyme) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Czynność oddechowa

W badaniu COMET w populacji pacjentów z postacią późną choroby Pompego po 49 tygodniach obserwacji w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany przewidywanego FVC względem wartości wyjściowych zarówno w populacji mITT jak i PP potwierdzono, że terapia AVGL jest nie gorsza niż terapia ALGL,

jednak nie potwierdzono hipotezy o wyższości AVGL (w populacji mITT: MD = 2,43 [-0,13; 4,99], *non-inferiority* p = 0,0074, *superiority* p = 0,063). Nie zaobserwowano istotnych różnic w zmianie przewidywanego MIP i MEP między badanymi grupami.

W zakresie oceny poprawy czynności oddechowej po 49 tygodniach obserwacji wskazano, że IS wyższy odsetek pacjentów w grupie AVGL niż w grupie ALGL osiągnęło:

- poprawę przewidywanego FVC o przynajmniej 5% (OR = 2,52 [1,08; 5,86]; p = 0,032);
- w analizie *post-hoc* poprawę bezwzględnego FVC o $\geq 1,7$ pp. (OR = 2,31 [1,01; 5,27]; p = 0,046), poprawę o ≥ 2 pp. (OR = 2,56 [1,12; 5,85]; p = 0,026) oraz poprawę o ≥ 4 pp. (OR = 2,43 [1,02; 5,78]; p = 0,045).

Sprawność motoryczna i siła mięśni

W badaniu COMET wskazano IS lepsze wyniki w grupie AVGL niż w grupie ALGL po 49 tygodniach obserwacji w zakresie zamiany sprawności motorycznej ocenianej na podstawie wyników testów:

- 6MWT (w metrach: MD = 30,01 [1,33; 58,69]; w %: MD = 4,71 [0,25; 9,17]),
- QMFT (MD = 2,08 [0,22; 3,95]),
- GSGC (MD = -1,31 [-2,25; -0,37]),
- GMFM-88 w wymiarze „E” oraz „D-E” w wynikach raportowanych jako średnie (SD) (odpowiednio: p = 0,0475 i p = 0,018).

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wyniku wymiaru „D” testu GMFM-88 oraz w odsetkach pacjentów osiągających poprawę w sprawności motorycznej ocenianej wynikiem 6MWT, choć liczbowo u wyższego odsetka pacjentów stosujących AVGL raportowano poprawę. Również zmiana siły mięśni kończyny górnej i dolnej oceniana za pomocą dynamometru (HDD) nie różniła się istotnie między grupami stosującymi AVGL i ALGL.

Jakość życia

W ocenie jakości życia po 49 tygodniach obserwacji w badaniu COMET wskazano IS przewagę AVGL nad ALGL jedynie w zakresie EQ-5D VAS (MD = 9,13; p = 0,0043). W pozostałych domenach kwestionariusza EQ-5D oraz jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF 12 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

Nasilenie objawów choroby Pompego

W populacji pacjentów z postacią późną choroby Pompego po 49 tygodniach obserwacji wskazano IS większą poprawę w grupie AVGL niż w grupie ALGL w zmianie nasilenia objawów przy pomocy kwestionariusza PGIC w domenach:

- codziennych aktywności: MD = 0,57 [0,08; 1,06],
- objawów związanych z chorobą: MD = 0,78 [0,31; 1,25],
- mobilności: MD = 0,65 [0,18; 1,12].

Nie zaobserwowano istotnej różnicy między interwencjami w domenie zdolności oddychania kwestionariusza PGIC, a także w żadnej z domen kwestionariuszy PDSS, PDIS ani badaniu R-PACT. Natomiast istotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych AVGL doświadczał poprawy w przynajmniej jednej (OR = 2,96 [1,18; 7,42]), w przynajmniej dwóch (OR = 7,42 [1,56; 35,20]) lub przynajmniej trzech (OR = 12,00 [1,47; 97,80]) z domen kwestionariusza PDSS w porównaniu z ALGL.

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniu COMET po 49 tygodniach obserwacji raportowano IS przewagę AVGL nad ALGL w obniżaniu % stężenia względem początkowych wartości wszystkich badanych parametrów laboratoryjnych: HEX4 w moczu (MD = -43,14 [-54,34; -31,94]), kinaza keratynowa w surowicy (MD = -23,89 [-33,63; -14,15]), AIAT (MD = -33,90 [-44,38; -23,42]) i AspAT (MD = -32,28 [-40,05; -24,51]).

Wyniki długoterminowe

Jak podają autorzy publikacji opisujących rezultaty długoterminowe w fazie przedłużonej badania COMET (Kishnani 2021, Schoser 2022, Schoser 2022a – abstrakty dot. COMET) po 97 i 145 tygodniach obserwacji wyniki wskazują na trwały efekt leczenia i utrzymywanie się korzyści ze stosowania leku po okresie analiz pierwotnej, oraz stabilizacji efektu leczenia po przejściu z ALGL na AVGL. Wnioski autorów publikacji pełnotekstowej Kishnani 2023 pozostają podobne.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu COMET u pacjentów z chorobą Pompego po 49 tygodniach obserwacji nie raportowano istotnych różnic między AVGL oraz ALGL w zakresie ogólnego bezpieczeństwa, takich jak częstości występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE) i TEAE związanych z leczeniem, ciężkich lub poważnych TEAE, ciężkich TEAE

związanych z leczeniem, a także zaprzestania terapii z powodu TEAE. W badaniu COMET nie raportowano zgonu w żadnej z grup. Szczegółowe informacje podano w tabeli poniżej.

Wnioskodawca wskazywał na istotnie rzadsze zaprzestawanie leczenia u pacjentów stosujących AVGL, jednak na istotność wskazywał tylko parametr RD/NNT (NNT = 10 [6; 89]), przedział ufności dla OR wskazuje na brak istotności (0,08 [0,004; 1,46]). Podobnie w zakresie TEAE specjalnego zainteresowania w podziale na układy – wnioskodawca wskazywał na rzadsze występowanie zaburzeń naczyniowych ogółem u pacjentów stosujących AVAL, jednak tylko w zakresie parametru RD/NNT (NNT = 9 [5; 40]), przedział ufności dla OR wskazuje na brak istotności (0,06 [0,004; 1,19]); dla pozostałych grup zaburzeń nie wskazano istotnych różnic.

Spośród poszczególnych TEAE raportowanych przez co najmniej 5% stosujących AVGL w badaniu wskazano na częstsze występowanie grypy u pacjentów stosujących AVGL niż w grupie ALGL (OR = 5,04 [1,03; 24,64]), dla pozostałych zdarzeń nie wykazano różnic.

Immunogenność

W analizie immunogenności wnioskodawca wskazuje że w grupie AVGL w porównaniu z ALGL obserwowano mniej nasiloną produkcję przeciwciał anti-gliukozydaza, ze względu na istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie AVGL z:

- niskim (100-800) ostatnim mianem przeciwciał anti-gliukozydaza (OR = 2,95 [1,24; 7,02]),
- niską odpowiedzią przeciwciał anti-gliukozydaza zaistniałych w trakcie leczenia (OR = 3,85 [1,16; 12,79]).

W pozostałych punktach zakresu immunogenności nie było różnic między badanymi terapiami.

Wyniki długoterminowe

Jak podają autorzy publikacji opisujących wyniki długoterminowe, po 97 i 145 tygodniach obserwacji, w fazie przedłużonej badania COMET uczestnicy ramienia w którym przełączano leczenie z ALGL na AVGL nie wykazywali obaw związanych z bezpieczeństwem lub immunogennością. W trakcie fazy przedłużonej raportowano jeden zgon z powodu gruczolakoraka trzustki, który jak podano nie był związany z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Nexviadyme w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało [Redacted text]

[Redacted text block]

Wnioskodawca wskazał, że ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet. Populację docelową analizy wpływu na budżet stanowią pacjenci z chorobą Pompego bez względu na postać (LOPD i IOPD) oraz wcześniejsze leczenie (pacjenci uprzednio leczeni lub nie z zastosowaniem enzymatycznej terapii zastępczej). Wnioskodawca nie odnalazł [Redacted text]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego przekazała ekspert kliniczna oraz przedstawiciel organizacji pacjentów.

Katarzyna Kozłowska - Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych:

„W programie lekowym nasz niepokój budzi zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji oraz możliwości zmiany enzymatycznej terapii zastępczej. Obecnie zaproponowany kształt programu lekowego daje możliwość skorzystania z nowej opcji terapeutycznej tylko pacjentom nowo zdiagnozowanym lub daje możliwość zmiany obecnie stosowanego leczenia tylko tym pacjentom, u których w czasie leczenia wystąpiły objawy niepożądane zagrażające ich życiu i uniemożliwiające prowadzenie dalszych terapii. Występuje również zapis informujący, że progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia również uniemożliwia taką zmianę. Tego typu zapisy są niekorzystne dla pacjentów cierpiących na chorobę Pompego, gdyż ograniczają im równy dostęp do nowej możliwości terapeutycznej. Należałoby rozważyć wprowadzenie odpowiednich zmian w zapisach programu

lekowego, tak aby każdy chory spełniający kryteria kwalifikacji do programu mógł skorzystać ze wszystkich opcji terapeutycznych, w tym z najbardziej nowoczesnych form terapii.

Należy podkreślić, że choroba Pompego jest chorobą rzadką i w tej chwili w Polsce jest leczonych tylko około 50 pacjentów.

Pacjenci z chorobą Pompego jak najbardziej zasługują i oczekują na nowoczesną terapię lekiem Nexviadyme Avalglucosidasum Alfa.”

dr hab. n. med., prof. SUM Justyna Paprocka - Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej

„Punkt 2 programu lekowego powoduje, że pacjenci będący w trakcie leczenia alglukozydazą alfa mogą dokonać zmiany leczenia na nową terapię tylko w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Dotychczasowa terapia alglukozydazą alfa jest bezpieczna, podobnie i jak nowa terapia, nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę korzyści, na podstawie badań klinicznych (głównie badanie COMET), wynikające z zastosowania nowej terapii, uważam, że należy umożliwić jednorazową zmianę terapii u pacjenta już leczonego alglukozydazą alfa, w przypadku, kiedy lekarz prowadzący leczenie oraz Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych uznają to za korzystne w danej sytuacji klinicznej pacjenta.

Zapis w programie lekowym dopuszczający zmianę enzymatycznej terapii zastępczej w przypadku:

wystąpienia objawów niepożądanych

albo jeśli

w opinii lekarza prowadzącego terapię po ocenie parametrów oddechowych, mięśniowych lub dotyczących jakości życia zmiana taka może przynieść korzyści,

powinien zostać utrzymany pod warunkiem, iż koszt terapii awalglukozydazą alfa nie będzie wyższy niż stosowana obecnie w programie lekowym alglukozydaza alfa (zastosowanie warunków finansowych programu).”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

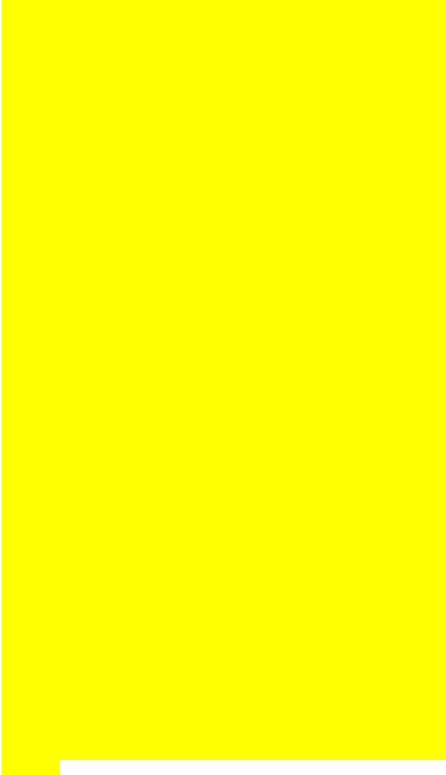
W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2022, CADTH 2022 i HAS 2022) oraz 1 rekomendację negatywną (PBAC 2021). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność awalglukozydazy i alglukozydazy. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność wyników dotyczących skuteczności awalglukozydazy w poszczególnych postaciach choroby Pompego oraz wysoki i niepewny współczynnik ICER.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza ekonomiczna		
<p>1) Dokument elektroniczny nie pozwala na powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań o których mowa w pkt. 1-4 i ust. 6 Rozporządzenia a także nie pozwala na modyfikację dowolnego z powiązań zachodzących między zmiennymi (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W modelu zaimplementowano zewnętrzny dodatek do programu Excel - EviDICE, dla którego nie przedstawiono dokumentacji technicznej, w tym walidacji, nie jest również możliwa pełna ocena funkcjonalności (blokada dostępu w VBA). Brak uwzględnienia dodatku nie pozwala na przeprowadzenie oszacowań, mimo iż w skoroszycie znajduje się opcja wykorzystania alternatywnego silnika losowania (ROLL). Stwierdzono również niezgodność schematu przedstawionego w modelu elektronicznym względem struktury zaprezentowanej w dokumencie PDF.</p>	NIE	Nie przedstawiono dokumentacji technicznej dodatku EviDICE
Analiza wpływu na budżet		
<p>1) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> BIA nie zawiera oszacowania liczby osób w podziale na subpopulację pacjentów z klasyczną postacią (IOPD) oraz nieklasyczną postacią (LOPD) choroby Pompego, spełniających kryteria refundacji wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Oszacowanie liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ i danych otrzymanych od Zamawiającego w podziale na dorosłych i dzieci. Na stronie Statystyki NFZ dostępne były dane w podziale na liczbę dzieci i dorosłych leczonych w ramach PL B.22, podczas gdy w analizie BIA w tabeli 8 przedstawiono jedynie łączną liczbę pacjentów bez podziału na subpopulację (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.1).</p> <p>Finalnie w analizie podstawowej przedstawiono łączną liczebność populacji docelowej, bez podziału na subpopulacje IOPD i LOPD.</p> <p>W związku z powyższym zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 2, 4, 5, 6 Rozporządzenia w podziale na subpopulacje pacjentów z klasyczną postacią (IOPD) oraz nieklasyczną postacią (LOPD) choroby Pompego.</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> 

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Diaz-Manera 2021 (COMET)	Diaz-Manera J, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. <i>The Lancet Neurology</i> 2021; 20(12):1012–1026
EMA 2022 (COMET, mini-COMET, NEO1/NEO-EXT)	Raport EMA dla produktu leczniczego Nexviadyme. Assessment report. Nexviadyme International non-proprietary name: avalglucosidase alfa. Procedure No. EMEA/H/C/005501/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/nexviadyme-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 31.05.2023)
FDA 2021 (COMET, mini-COMET, NEO1/NEO-EXT)	Raport FDA dla produktu leczniczego Nexviadyme. Nexviadyme (application number: 761194Orig1s000). Integrated Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761194Orig1s000IntegratedR.pdf (dostęp: 31.05.2023)
Kishnani 2021 (COMET)	Kishnani P, et al. The avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients: Efficacy and safety results after 97 weeks. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2022; 135(2):S66–S67
Kishnani 2023 (COMET)	Kishnani, PS, et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: a Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> Published online April 10, 2023, doi:10.1001/jamaneurol.2023.0552. https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2802973 (dostęp: 20.06.2023)
Schoser 2022 (COMET)	Schoser B, et al. COMET: Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in late-onset Pompe disease participants after 97 weeks of treatment. <i>European Journal of Neurology</i> 2022;29(Suppl 1):59–60
Schoser 2022a (COMET)	Schoser B, et al. Efficacy and safety of Avalglucosidase Alfa in participants with late-onset Pompe Disease after 145 weeks' treatment during the COMET trial. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2022; 32(Suppl1) LBP.01 https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(22)00680-0/pdf (dostęp: 31.05.2023)
Toscano 2022 (COMET)	Toscano A, et al. Avalglucosidase Alfa Improves Symptoms and Functioning in Late-Onset Pompe Disease Patients vs Alglucosidase Alfa: Post-Hoc Analyses of Patient-Reported Outcomes from COMET Trial. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)-EU 2022: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/pci70laurencepollissardavacometproisporeu2022poster-pdf.pdf?sfvrsn=2913d03f_0 (dostęp: 01.06.2023)
Dimachkie 2022 (NEO-EXT)	Dimachkie MM, et al. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. <i>Neurology</i> 2022; 99(5):e536–e548
Pena 2019 (NEO1)	Pena LDM, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2019; 29(3):167–186
Mini-COMET	Raport CT do badania Mini-COMET - NCT03019406. A Study to Assess Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa Administered Every Other Week in Pediatric Patients With Infantile-onset Pompe Disease Previously Treated With Alglucosidase Alfa (Mini-COMET). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03019406?cond=pompe&draw=2&rank=58&view=results (dostęp: 15.05.2023)
Sapuppo 2022	Sapuppo A, et al. Avalglucosidase alfa in patients with infantile-onset Pompe disease (IOPD): The Italian real world experience. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2023, 138(2): 107303. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107303

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation Avalglucosidase Alfa (Nexviadyme). Canadian Journal of Health Technologies, July 2022 Volume 2 Issue 7 https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0703%20Nexviadyme%20-%20CADTH%20Final%20Rec-meta.pdf [dostęp: 13.06.2023]
CEP 2016	Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, Dupré N, Dodig D, Genge A, Venance SL, Korngut L, Raiman J, Khan A. (2016) Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. <i>Can. J. Neurol. Sci.</i> 43(4):472–485.
ECP 2017	Ploeg AT van der, Krujshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, Pascual Pascual SI, Roberts M, Rösler K, Stulnig T, Doorn PA van, Van den Bergh PYK, Vissing J, Schoser B, the European Pompe Consortium. (2017) European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. <i>Eur J Neurol</i> 24(6):768–e31
HAS 2022	AVIS SUR LES MÉDICAMENTS. avalglucosidase alfa. NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Première évaluation. Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3390670/fr/nexviadyme-23112022-avis-ct19919 [dostęp: 13.06.2023]
NICE 2022	Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease. Technology appraisal guidance. Published: 24 August 2022. www.nice.org.uk/guidance/ta821 [dostęp: 13.06.2023]

PBAC 2021 AVALGLUCOSIDASE ALFA, Powder for injection 100 mg in 10 mL, Nexvzyme®, sanofi-aventis Australia Pty Ltd. Public Summary Document – November 2021 PBAC Meeting
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/avalglucosidase-alfa-psd-nov-2021.pdf> [dostęp: 13.06.2023]

Pozostałe publikacje

Caro 2016 Caro JJ. Discretely integrated condition event (DICE) simulation for Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):665–72.

ChPL Nexviadyme Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexviadyme (05.2023)

Güngör 2011 Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6(1):34.

Güngör 2013 Güngör D, Kru jshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: Results from a prospective international observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1).

IkarPro Strona: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (dostęp 20.06.2023 r.)

Kishnani 2022 Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, Broomfield A, Davison J, Hahn SH, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase Alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET Study: The 6-month primary analysis report. *Genetics in Medicine*. 2022;25(2):100328.

MCDA 2020 Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Konsorcjum MCDA. Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020. Polska

Medycyna Praktyczna On-line 2019 <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/skrot/213209,choroba-pompego-w-skrocie>
<https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/objawy/213180,choroba-pompego-postac-owczesnym-poczatku>
<https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/artykuly/218967,objawy-neurologiczne-sugerujace-rozpoznanie-choroby-pompego,1>
[dostęp: 12.06.2023]

NFZ Statystyki NFZ Statystyki Programy lekowe. Strona: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 20.06.2023 r.)

Schoser 2017 Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase Alfa treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2017;264(4):621–30.

Semplicini 2020 Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*. 2020;43(6):1219–1231.

Souto-Ribeiro 2022 Souto-Ribeiro, I; Maund, E; Cooper, K; Pickett, K; Tomie Takahashi, M; Scott, DA; Shepherd, J. Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease - A Single Technology Appraisal. Southampton Health Technology Assessments Centre, 2022

Stockton 2020 Stockton DW, Kishnani P, Ploeg A van der, Llerena J, Boentert M, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *Journal of Neurology*. 2020;267(10):3038–3053.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego