



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 73/2023 z dnia 3 lipca 2023 roku
w sprawie oceny leku Nexviadyme (avalglucosidasum alfa)
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów
z chorobą Pompego (ICD-10 E 74.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nexviadyme (avalglucosidasum alfa), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka; GTIN: 05909991472474, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Pompego (ICD-10 E 74.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku co najmniej do poziomu dostępnego w programie produktu leczniczego Myozyme.

Program lekowy powinien dopuszczać 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”, pod warunkiem, iż koszt terapii awalglukozydazą alfa nie będzie wyższy niż stosowana obecnie w programie lekowym alglukozydaza alfa.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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. 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.

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 sialowego na alglukozydazie alfa. Awalglukozydaza alfa charakteryzuje się 15-krotnie większą zawartością reszt mannozo-6-fosforanu (M6P) niż alglukozydaza alfa.

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.

Dowody naukowe

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 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 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.

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 ewentualne korzyści wynikające z zastosowania nowej terapii, warto 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.

Problem ekonomiczny

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).

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. W opinii eksperta 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.

Wprowadzenie finansowania Nexviadyme w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało ze wzrostem wydatków całkowitych z perspektywy płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

1. 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2022, CADTH 2022 i HAS 2022) oraz 1 rekomendacja negatywna (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.
2. 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).
3. W badaniu COMET u pacjentów z chorobą Pompego po 49 tygodniach obserwacji nie raportowano istotnych różnic między AVGL oraz ALGL w zakresie ogólnego bezpieczeństwa.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.12.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nexviadyme (awalglukozydaza alfa) we wskazaniu: choroba Pompego”; data ukończenia: 22 czerwca 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.