



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenie kompleksowych zmian
w dotychczasowym opisie programu lekowego:
**B.25. „Leczenie mukopolisacharydozy typu II
(Zespół Huntera) (ICD-10: E 76.1)”**

opracowanie nr OT.422.0.73.2024

Data ukończenia: 31 stycznia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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. 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: (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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: (nie dotyczy)

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: (nie dotyczy).

).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
6MWT	6 Minutowy Test Marszowy (ang. 6 minutes walk test distance test)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
ERT	enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy)
GAG	akumulacja glikozaminoglikanów (ang. accumulation of glycosaminoglycans)
HSCT	przeszczepienie komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IDR	sulfataza iduronianu
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MPS	mukopolisacharydoza
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PFT	testy czynnościowe płuc (ang. pulmonary function test),
RTG	badanie rentgenowskie
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SRT	terapia redukcji substratu (ang. substrate reduction therapy)
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
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Zmiany w programie lekowym B.25.	6
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
4. Ocena zmian w PL B.25	9
5. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	16
5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	16
5.2. Założenia	17
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	17
6. Źródła.....	18
7. Załączniki.....	19
7.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.25. LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU II (ZESPÓŁ HUNTERA) (ICD-10 E 76.1)	19
7.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.25. LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU II (ZESPÓŁ HUNTERA) (ICD-10 E 76.1)	22

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	13 listopada 2024 r. PLR2.4504.703.2024.DG
---	---

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.25. "Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) (ICD-10 E 76.1)"

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

Oceniana technologia medyczna: sulfataza iduronianu

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- "Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) (ICD-10 E 76.1)"
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.703.2024.DG (13 listopada 2024 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.25: „Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) (ICD-10 C91.0)”;

oraz odniesienia się w materiałach analitycznych do analizy zmiany dotyczącej rozszerzenia populacji pacjentów leczonych w programie o dzieci poniżej 5 r.ż. i wskazania najlepszego sposobu oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (wskazanie potencjalnych wskaźników oceny skuteczności terapii).

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

Zlecenie procedowane z urzędu na wniosek Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej. Głównymi argumentami wniosku była obecność dzieci poniżej 5 r.ż. niekwalifikujących się do programu lekowego oraz potwierdzona w badaniach skuteczność przy wczesnym wdrożeniu leczenia.

2.2. Zmiany w programie lekowym B.25.

Poniżej przedstawiono zakres zmian – załączony razem ze zleceniem MZ. Proponowany projekt programu lekowego B.25 „Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) (ICD-10 C91.0);” został przedstawiony w rozdziale 7.1 niniejszego opracowania.

Zmiany ogólne:

- Dodatnie punktu dotyczącego częstości weryfikacji skuteczności leczenia (weryfikacja co 6 m-cy);
- Usunięcie punktu w ramach kryteriów kwalifikacji dotyczącego wieku chorego powyżej ukończonego 5. roku życia oraz dodanie zapisów dotyczących przeciwwskazań do leczenia;
- Dodanie zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji;
- Dodanie zapisu w ramach określenia czasu leczenia w programie dotyczącego pacjentek wyłączonych wcześniej z programu z powodu ciąży lub karmienia piersią;
- Dodanie zapisów w ramach kryteriów wyłączenia z programu;
- Usunięcie i dodanie zapisów w ramach monitorowania w programie oraz wykonywanych badań przy kwalifikacji do leczenia w programie.

Tabela 1. Podsumowanie zmian w PL B.25.

Zmiany w PL B.25.	
ŚWIADCZENIOBIORCY	
Ogólne	Dodatnie w kwalifikacji do programu oraz weryfikacji skuteczności leczenia zapisu, że weryfikacja odbywa się co 6 miesięcy.
Kryteria kwalifikacji	Usunięcie kryterium: wiek chorego powyżej ukończonego 5 roku życia. Dodanie zapisów: <ul style="list-style-type: none">adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.

	Dodanie zapisu: Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni idursulfazą w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Określenie czasu leczenia w programie	Dodanie zapisu: Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającą leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.
Kryteria wyłączenia	Dodanie kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii; • wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; • wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia; • brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
Dawkowanie	Brak zmian
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
Badania przy kwalifikacji	Usunięcie kryterium: badanie morfologii krwi z rozmazem, proteinogramu, cholesterolu, witaminy D i K, wydalania mukopolisacharydów z moczem. Dodanie kryterium: badania molekularnego w kierunku mukopolisacharydozy typu II, badania wydalania glikozaminoglikanów z moczem.
Monitorowanie leczenia	Badania wykonywane co 6 m-cy: Zmiana z badania wydalania mukopolisacharydów z moczem na badanie wydalania glikozaminoglikanów z moczem. Zmiana kryterium : okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hunter na okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów z MPS II

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Mukopolisacharydoza typu II (zespół Huntera) (E 76.1)

Mukopolisacharydoza typu II (zespół Huntera) należy do genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych, dziedziczenie tej choroby ma charakter recesywny związany z chromosomem X. MPSII występuje głównie u chłopców, a pierwsze objawy kliniczne pojawiają się około 2- 3 roku życia. Istotą choroby jest głęboki deficyt aktywności sulfatazy iduronianu, powodujący gromadzenie się nierozłożonych substratów, z powstawaniem wtórnych zmian w obrębie komórek i tkanek. U chorych stwierdza się głęboki deficyt aktywności sulfatazy iduronianu, z nadmiernym wydalaniem mukopolisacharydów z moczem.

Klinicznie wyróżnia się dwa podtypy choroby, jeden — znacznie częściej występujący, z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i postępującym upośledzeniem fizycznym i umysłowym często zakończony zgonem już w okresie dziecięcym, oraz drugi, rzadszy przebiegający bez lub z niewielkim upośledzeniem umysłowym chorzy dożywają do 3-4 dekady.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

MPS II jest rzadką chorobą, z szacowanym występowaniem 1:162,000 żywych urodzeń. Mimo, że to mężczyźni są w przeważającym stopniu dotknięci schorzeniem, w literaturze została opisana mała liczba kobiet dotkniętych chorobą. Choroba ma charakter postępujący i skraca długość życia.

Obraz kliniczny

Do najczęstszych objawów klinicznych należą dyzostoza Hurlera ze zmniejszeniem zakresu ruchu stawów, szorstkie rysy twarzy, powiększony język, utrata słuchu, zniekształcenia stomatologiczne, zwężenie górnych dróg oddechowych z lub bez bezdechu sennego, obturacyjna choroba płuc, powiększenie wątroby i śledziony, choroba mięśnia sercowego, deformacje szkieletu, znaczny niedobór wzrostu. Osoby z MPS II cierpią na przewlekłe, znaczące upośledzenie sprawności ogólnej które ma podłoże wieloczynnikowe. Początkowo, może to się objawiać jako upośledzenie rozwoju fizycznego w porównaniu z rówieśnikami. Następnie, możliwość poruszania się nawet na krótkie dystanse może zostać utracona i ostatecznie wielu pacjentów musi poruszać się na wózku inwalidzkim.

W późniejszych stadiach choroby, ciągła akumulacja GAG prowadzi do postępującej niewydolności narządów i znacznie skraca długość życia. W niektórych przypadkach, gromadzenie się GAG w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu neurologicznego, często nasilonego poprzez wodogłowie komunikujące lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe. Śmierć zwykle następuje w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, najczęściej z powodu niewydolności dróg oddechowych lub serca.

Diagnostyka

Rozpoznanie kliniczne MPS II opiera się na rozpoznaniu subtelných, niespecyficznych objawów, szczególnie we wczesnym dzieciństwie (do 3 roku życia). Diagnoza MPS II obejmuje ocenę cech klinicznych, parametrów biochemicznych i charakterystyki molekularnej.

Pacjenci z powoli postępującą (nieneuronopatyczną) chorobą wykazują różny stopień zaawansowania zmian w różnych narządach, co może utrudniać rozpoznanie MPS II. Początek objawów występuje zwykle w wieku przedszkolnym. Wcześniejszy początek objawów klinicznych zwykle oznacza cięższy przebieg kliniczny choroby.

Źródło: Żuber 2023, Szpital Uniwersytecki w Krakowie; Vellodi 2007

4. Ocena zmian w PL B.25

Charakterystyka produktu leczniczego Elaprase

Produkt leczniczy Elaprase (sulfataza iduronianu) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej od dnia 10.01.2007 r decyzją Komisji Europejskiej z dnia 08.01.2007 r. Przy dopuszczeniu Lek miał przyznany status leku sierociego. Lek utracił status leku sierociego 10.01.2017 r wraz upływem 10-letniego okresu wyłączności rynkowej.

Produkt leczniczy Elaprase został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Produkt Elaprase jest wskazany do długotrwałego leczenia pacjentów z zespołem Huntera (Mukopolisacharydoza II, MPS II).

Wskazanie nie jest ograniczone wiekiem pacjentów.

Pierwotnie w punkcie 4.2 ChPL dotyczącym dawkowania zawarta była adnotacja o braku doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów w wieku poniżej 5 lat. Zapis o nieustalonym dotąd bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu leczniczego Elaprase u dzieci w wieku poniżej 5 lat usunięto decyzją Komisji Europejskiej z dnia 19.09.2013 r. na podstawie pozytywnej opinii CHMP wydanej 15.11.2012 r. na podstawie wyników badania HGT-ELA-38 ([NCT00607386](#)), a ChPL uzupełniono o wyniki badania.

Opinie ekspertów

W trakcie prac wystąpiono o opinie do pięciu ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mukopolisacharydozy typu II: Żuber 2023, Italian Journal of Pediatrics (IJP) 2023 oraz wytyczne American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2020. W wytycznych odnaleziono informacje dotyczące: kryteriów kwalifikacji, monitorowania skuteczności terapii oraz badań rekomendowanych przy kwalifikacji do leczenia.

W wytycznych IJP oraz ACMG nie odniesiono się do kwestii badań oceniających skuteczność terapii. W publikacji Żuber 2023 przedstawiono badania aktualnie przeprowadzane u pacjentów w programie lekowym B.25.

EMA jako kluczowe parametry oceny skuteczności wskazuje 6MWT, wydalanie glikozaminoglikanów z moczem, pomiar wielkości śledziony i wątroby, oraz ocena ruchomości stawów. Wszystkie powyższe są aktualnie przeprowadzane w ramach PL B.25.

Dowody naukowe

Stanowiące podstawę zmiany zapisów ChPL w zakresie zastosowania sulfatazy iduronianu w populacji dzieci poniżej 5 roku życia badanie HGT-ELA-038 otwartym, wielośrodkowym badaniem z jedną grupą leczenia otrzymującą infuzje sulfatazy iduronianu, przeprowadzone u pacjentów płci męskiej z chorobą Huntera w wieku od 16 miesięcy do 7,5 lat. Sulfataza iduronianu powodowała zmniejszenie do 60% wydalania w moczu glikozaminoglikanów oraz zmniejszenie wielkości wątroby i śledziony: wyniki były porównywalne do wyników badania TKT024. Zmniejszenia były widoczne po 18. tygodniu i utrzymywały się do 53. tygodnia. U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał odpowiedź na leczenie sulfatazą iduronianu była słabsza w zakresie oceny wydalania z moczem

glikozaminoglikanów oraz wielkości wątroby i śledziony. Analiza genotypów pacjentów w badaniu HGT-ELA-038 Pacjentów podzielono na następujące grupy: mutacja zmiany sensu (13), całkowita delecja/duże przegrupowania (8) oraz mutacje typu zmiany ramki odczytu/ zmiany miejsca składania (5). Jeden pacjent nie został przydzielony do grupy/nie kwalifikował się do przydzielenia do grupy. Całkowita delecja/duże przegrupowania genotypu wiązały się najczęściej z pojawieniem dużego miana przeciwciał i przeciwciał neutralizujących przeciwko sulfatazie iduronianu i najczęściej wykazywały wyłączenie odpowiedzi na leczenie tym produktem leczniczym. Jednak na podstawie odpowiedzi przeciwciał lub genotypu nie było możliwe dokładne przewidywanie wyników klinicznych u poszczególnych pacjentów.

Brak danych klinicznych wykazujących korzyści w zakresie neurologicznych objawów choroby.

W badaniu klinicznym HGT-ELA-038 oceniano immunogenność produktu leczniczego u dzieci w wieku od 16 miesięcy do 7,5 lat. Podczas badania trwającego 53 tygodnie u 67,9% (19 z 28) pacjentów co najmniej 1 próbka krwi miała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu, a u 57,1% (16 z 28) podczas co najmniej trzech kolejnych wizyt badania próbki miały wynik dodatni na obecność przeciwciał. U pięćdziesięciu czterech procent pacjentów co najmniej jeden raz wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni, a u połowy pacjentów 7 podczas co najmniej trzech kolejnych wizyt badania wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni.

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży generalnie były podobne do działań obserwowanych u dorosłych.

W bibliografiach odnalezionych dokumentów przeprowadzono wyszukiwanie dowodów naukowych adekwatnych dla analizowanego problemu decyzyjnego. Odnaleziono przegląd systematyczny Al.-Hertani 2024, z wyszukiwaniem przeprowadzonym w styczniu 2023. Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania weryfikującego analitycy Agencji uznali przegląd za dostarczający wyczerpujących informacji.

Jednym z pytań badawczych postawionych w przeglądzie było: *Czy istnieją jakiegokolwiek korzyści lub wady związane ze stosowaniem dożylną sulfatazy iduronianu u pacjentów w wieku poniżej 18 miesięcy lub poniżej 5 lat?* Autorzy zidentyfikowali pięć badań w których wykazano zmniejszenie poziomu uGAG za pomocą dożylną sulfatazy iduronianu w populacjach pediatrycznych obejmujących dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy, przy czym w trzech z nich odnotowano istotność statystyczną. Wyniki nie były jednak stratyfikowane dla tej grupy wiekowej, a populacje pediatryczne stanowiły niewielką część wszystkich badanych populacji.

Zidentyfikowano dwa badania, które mogą zapewnić wgląd w efekt dożylną sulfatazy iduronianu u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w wieku poniżej 5 lat. W 12-miesięcznym, otwartym, prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Giugliani i wsp. 20 (71%) z 28 pacjentów było w wieku poniżej 5 lat. W 3-letniej analizie HOS przeprowadzonej przez Muenzera i wsp. 310 (49%) z 639 pacjentów było w wieku 5 lat lub młodszych. W tych dwóch badaniach nie dokonano stratyfikacji wyników według wieku, ale można wnioskować, że korzyści zgłaszane w tych badaniach, takie jak obniżenie poziomu GAG, zmniejszenie objętości wątroby i śledziony oraz poprawa FVC i LMVI dotyczą również dzieci w wieku poniżej 5 lat, biorąc pod uwagę, że stanowiły badanej populacji.

Proponowane zmiany zapisu programu lekowego w zestawieniu z rekomendacjami klinicznymi zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Ocena zmian ogólnych w opisie programu B.25

Zapis	Zmiana	Wytyczne
1. Kryteria kwalifikacji a) mukopolisacharydoza typu II zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego, znacznego deficytu aktywności enzymu sulfatazy iduronianu w surowicy lub leukocytach krwi obwodowej lub w fibroblastach skóry;	Usunięcie kryterium dotyczącego wieku powyżej 5 r.ż. Dodanie kryteriów: 1. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;	Żuber 2023 Enzymatyczna terapia zastępcza powinna zostać wdrożona jak najwcześniej po postawieniu diagnozy. Metoda leczenia zależy od wieku pacjenta w momencie diagnozy oraz stadium i zaawansowania choroby:

<p>b) wiek chorego powyżej ukończonego 5. roku życia.</p>	<p>2. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>3. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku do 2 lat - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub ERT. <p>Wczesne rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej ma kluczowe znaczenie, ponieważ oferuje szansę na spowolnienie procesu chorobowego i może zapobiec nieodwracalnym skutkom choroby. które stopniowo pojawiają się w miarę upływu czasu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postać nieneuronopatyczna bez deficytów lub zaburzeń neurorozwojowych – leczenie ERT lub leczenie zachowawcze, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i/lub decyzji pacjenta; • Postać nieneuronopatyczna (łagodnie zaawansowana) – ERT na okres próbny z obserwacją przez co najmniej 1 rok (w oparciu o obecne doświadczenie kliniczne, preferowane są 2-3 lata obserwacji) • Postać neuronopatyczna (umiarkowanie zaawansowana) - ERT stosowane przez krótki czas; okres próbny, z obserwacją przez co najmniej 1 rok; <p>Postać neuronopatyczna (zaawansowana) - leczenie zachowawcze (żywienie przezskórne) endoskopową gastrostomią, brak wskazań do wentylacji.</p> <p>IJP 2024</p> <p>W ramach wytycznych wspomniano o istotności wczesnego rozpoznania choroby.</p> <p>Jako opcje leczenia zespołu Huntera wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie paliatywne – opcja dobrze dostępna i tania, nie zatrzymuje progresji choroby • Enzymatyczna terapię zastępczą (rekombinowany enzym IDS. – w porównaniu z HSCT i SRT jest to bezpieczniejsza i łatwiejsza w wykonaniu opcja terapeutyczna) • HSCT – wytwarzanie enzymów po przeszczepieniu może zmniejszyć objawy neurologiczne choroby • Terapię genową – poprawa w leczeniu objawów neurologicznych choroby, możliwość całkowitego wyleczenia (opcja leczenia nie jest jeszcze stosowana, nieznanym profilem bezpieczeństwa) • SRT - Terapia ta ma zastosowanie do wszystkich rodzajów MPS i może przekroczyć barierę krew- mózg (Dalsze badania kliniczne nie zostały przeprowadzone w celu weryfikacji skuteczności w MPS) <p>ACMG 2020</p> <p>1. Wszystkie osoby z ciężką lub szansą na ciężką postacią MPS II (opartą na badaniach genetycznych) powinny rozpocząć ERT przed wystąpieniem oznak lub objawów choroby.</p>
---	---	---

		<ol style="list-style-type: none"> 2. Osoby z oznakami i objawami choroby z łagodną lub ciężką wersją MPS II mają zasadność zastosowania ERT. 3. Osoby z łagodnym MPS II, które nie mają oznak/objawów choroby nie mają zasadności do zastosowania ERT. 4. Wlewy dożylnie można rozważyć u osób z wczesną chorobą, łatwymi do opanowania reakcjami na wlew ERT i stabilnym środowiskiem domowym. 5. Osoby otrzymujące ERT, u których wystąpiły reakcje alergiczne reakcje, których nie można kontrolować za pomocą standardowych terapii lub immunomodulacji powinny przerwać ERT. 6. Rurki PE i aparaty słuchowe są przydatnymi terapiami. 7. Zaleca się kliniczną ocenę wielkości wątroby i śledziona w celu oceny klinicznej skuteczności leczenia, z opcjonalnym zastosowaniem opcjonalnym wykorzystaniem metod obrazowania (USG lub MRI jamy brzusznej) w celu monitorowania wielkości narządów. PFT są zalecane, jeśli dana osoba może je wiarygodnie wykonać, ale istnieją obawy dotyczące co do użyteczności testu 6MWT. Zalecane są badania laboratoryjne GAG, a także przeciwciała przeciwko ERT w celu oceny reakcji na infuzję. Na koniec zaleca się przeprowadzenie testów neuropsychologicznych w celu śledzenia postępów choroby.
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>Dodanie zapisu: Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p>	<p>Brak odniesienia w odnalezionych publikacjach/wytycznych.</p>
<p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) obecność poważnych wrodzonych anomalii rozwojowych lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia; 3) znaczna progresja choroby pomimo leczenia 	<p>Dodanie kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii; • wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; • wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia; • brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów 	<p>ACMG 2020</p> <p>Osoby otrzymujące ERT, u których wystąpiły reakcje alergiczne reakcje, których nie można kontrolować za pomocą standardowych terapii lub immunomodulacji powinny przerwać ERT.</p>

<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) układ krzepnięcia; 3) proteinogram; 4) gazometria; 5) AspAT, AIAT, CK, bilirubina; 6) cholesterol; 7) witamina D i K; 8) wydalanie mukopolisacharydów z moczem; 9) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); 10) parametry życiowe; 11) pomiary antropometryczne; 12) EEG; 13) EKG; 14) echokardiografia; 15) RTG klatki piersiowej; 16) USG jamy brzusznej; 17) MRI OUN z uwzględnieniem odcinka szyjnego kręgosłupa; 18) RTG kręgosłupa; 19) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG); 20) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); 21) badanie audiometryczne; 22) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów 23) badanie okulistyczne; 24) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci; 25) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych; 26) test 3/6 minutowego marszu; 27) test SF36. 	<p>Usunięcie kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie morfologii krwi z rozmazem, • proteinogram, • cholesterol, • witamina D i K, • wydalanie mukopolisacharydów z moczem <p>Dodanie kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie molekularnego w kierunku mukopolisacharydozy typu II, • badanie wydalania glikozaminoglikanów z moczem. 	<p>Żuber 2023</p> <p>Badania przeprowadzane podczas kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • badanie układu krzepnięcia, • proteinogram, • gazometria, • AspAT, AIAT, CK, bilirubina, • Lipidogram, • witamina D i K, • wydalanie mukopolisacharydów z moczem, • poziom przeciwciał przeciwko idursulfazie (nieobowiązkowe), • parametry życiowe, • pomiary antropometryczne, • EEG, • EKG, • echokardiografia, • RTG klatki piersiowej, • RTG kręgosłupa, • USG jamy brzusznej, • MRI ośrodkowego układu nerwowego, w tym kręgosłupa szyjnego, • diagnostyka cieśni nadgarstka (EMG), • badanie płuc (wydolność oddechowa, spirometria), • badanie audiometryczne, • badanie ortopedyczne z oceną ruchomości stawów, • badanie okulistyczne, • badanie psychologiczne z oceną IQ lub rozwoju psychomotorycznego u młodszych dzieci, • badanie układu mięśniowo-szkieletowego i funkcji motorycznych, • test chodu 3/6 min, • test SF36.
<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 W pierwszym roku leczenia wykonywanie badań powinno być przeprowadzone co 6 miesięcy</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) układ krzepnięcia; 3) gazometria; 	<p>Zmiana badania wydalania mukopolisacharydów z moczem na badanie wydalania glikozaminoglikanów z moczem.</p> <p>Zmiana kryterium : okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hunter na okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów z MPS II</p>	<p>Żuber 2023</p> <p>Monitorowanie leczenia (W pierwszym roku leczenia badania należy wykonywać co 6 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • badanie układu krzepnięcia, • gazometria,

<p>4) CK; 5) AspAT, AIAT, bilirubina; 6) wydalanie mukopolisacharydów z moczem; 7) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); 8) ocena parametrów życiowych; 9) pomiary antropometryczne; 10) EKG; 11) echokardiografia; 12) EEG; 13) USG jamy brzusznej; 14) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); 15) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów; 16) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych; 17) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci; 18) test 3/6 minutowego marszu; 19) test SF36.</p> <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hunter. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>2.2 Co 365 dni</p> <p>1) cholesterol; 2) witaminy D i K; 3) RTG klatki piersiowej; 4) RTG kręgosłupa; 5) MRI OUN wskazane przede wszystkim w przypadku współistniejącego wodogłowia (w zależności od decyzji lekarza); 6) badanie audiometryczne; 7) badanie okulistyczne, z oceną dna oka; 8) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG).</p>		<ul style="list-style-type: none"> • AspAT, AIAT, CK, bilirubina, • wydalanie mukopolisacharydów z moczem), • poziom przeciwciał przeciwko idursulfazie (nieobowiązkowy), • ocena parametrów życiowych, • pomiary antropometryczne, • EEG, • EKG, • echokardiografia, • USG jamy brzusznej, • badanie płuc (wydolność oddechowa, spirometria), • badanie ortopedyczne z oceną ruchomości stawów, • badanie układu mięśniowo-szkieletowego i funkcji motorycznych, • test chodu 3/6 min, • test SF36. <p>Monitorowanie leczenia (badania wykonywane co 365 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> • lipidogram, • witamina D i K, • RTG klatki piersiowej, • RTG kręgosłupa, • MRI OUN (wskazane głównie w przypadku współistniejącego wodogłowia, w zależności od decyzji lekarza), • badanie audiometryczne, • badanie okulistyczne z oceną dna oka, • diagnostyka cieśni nadgarstka (EMG). <p>AMCG 2020</p> <p>Rozważania dotyczące kontynuacji leczenia i monitorowania terapii:</p> <p>Sprawdzono jakie rodzaje działań są przydatne dla osób poddawanych terapii. Osiągnięto konsensus w sprawie wykonywania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania wielkości wątroby, • badania PFT (testy czynnościowe płuc, ang. pulmonary function test), jeśli można je wykonać w wiarygodny sposób, • testowania przeciwciał w celu oceny reakcji alergicznych na ERT, • badania moczu • GAG i testy neuropsychologiczne
--	--	---

		<p>Nie osiągnięto konsensusu co do wykonywania:</p> <ul style="list-style-type: none">• badania 6MWT (6 minutes walk test distance) (innego niż wykluczające, jeśli wiarygodność budzi wątpliwości),• obrazowania diagnostycznego wątroby lub śledziony• rutynowego corocznego rezonansu magnetycznego (MRI) wątroby lub śledziony• rezonansu magnetycznego (MRI) szyi.
--	--	--

5. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Tabela 3. Rozliczone kwoty realizacji poszczególnych świadczeń w PL. B.25 w latach 2014 – 2015 [PLN].

Świadczenie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	424 458	385 848	335 097	337 664	315 190	384 996	394 243	410 487	488 260	738 105
Diagnostyka w programie leczenia mukopolisacharydozy typu ii	42 348	39 000	23 500	34 542	31 909	38 753	37 896	37 908	55 072	79 648
Idursulfasum - inj. 1 mg	37 843 475	34 832 848	30 398 269	24 567 605	25 216 946	28 521 160	25 508 676	28 387 377	30 308 939	28 764 841
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	30 680	28 080	19 760	4 170	6 490	18 928	10 816	5 465	14 275	16 446
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	1 872	936	12 168	23 774	25 797	9 734	1 460	1 480	5 510	4 632
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	---	104	---	4 033	9 410	11 140	10 924	13 682	18 596	31 874
Łącznie	38 342 833	35 286 816	30 788 794	24 971 789	25 605 742	28 984 711	25 964 015	28 856 399	30 890 651	29 635 546

5.2. Założenia

Populacja

Tabela 4. Liczba indywidualnych numerów PESEL, u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem ICD-10 E76 lub E76.1

Wiek	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
E76										
<5	17	20	33	28	17	20	18	17	14	12
>=5	3342	3102	3137	2690	2383	2153	1265	1407	1413	1484
E76.1										
>=5	20	20	17	17	17	20	21	21	22	26

Tabela 5. Liczba indywidualnych numerów PESEL, u których sprawozdano świadczenia w ramach programu lekowego B.25. w latach 2014 – 2022

Pacjenci	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Nowo włączeni	2	1	1	2	3	1	2	3	5
Leczeni ogółem	20	17	17	17	20	21	21	21	26

W latach 2014-2023 nie sprawozdano świadczeń z rozpoznaniem wg. ICD-10 (głównym lub współwystępującym) E76.1 poniżej 5 roku życia.

Zgodnie z opinią Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska w Polsce w dniu 18.05.2024 było trzech pacjentów z zespołem Huntera poniżej 5 roku życia. Wartość przyjęto jako populację inkrementalną analizy w pierwszym roku. W drugim przyjęto włączenie do leczenia kolejnego pacjenta.

Koszty

Tabela 6. Średni roczny koszt leczenia pacjentów w PL B.25. w 2023 w zależności od roku rozpoczęcia terapii

Rok rozpoczęcia leczenia	Średni roczny koszt leczenia w 2023 [PLN]
2023	713 480
2022	509 898

Koszty leczenia nowych pacjentów w PL B.25 przyjęto jako średni koszt leczenia w pacjentów w pierwszym i w drugim roku terapii.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wpływ na wydatki płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy wpływu na budżet. Perspektywa NFZ

Koszty inkrementalne	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	
	1 rok	2 rok
Łącznie	2 140 439	2 243 173

Szacunkowe koszty związane z rozpoczęciem terapii pacjentów poniżej 5 roku życia wyniosą 2,140 mln PLN w pierwszym i 2,243 mln PLN w drugim roku.

6. Źródła

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Żuber 2023	Żuber Z, Kieć-Wilk B, Kaluźny Ł, Wierzba J, Tylki-Szymańska A. Diagnosis and Management of Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome) in Poland. <i>Biomedicines</i> . 2023 Jun 8;11(6):1668. doi: 10.3390/biomedicines11061668. PMID: 37371763; PMCID: PMC10296388. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10296388/
ACMG 2020	McBride, Kim L. et al. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), <i>Genetics in Medicine</i> , Volume 22, Issue 11, 1735 – 1742 https://doi.org/10.1038/s41436-020-0909-z
IJP 2024	Mao, S.J., Chen, Q.Q., Dai, Y.L. et al. The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. <i>Ital J Pediatr</i> 50 , 207 (2024). https://doi.org/10.1186/s13052-024-01769-9
Vellodi 2007	Dr.A Vellodi, Dr. J.E. Wraith, Dr. M.A. Cleary, Dr U. Ramaswami, Mrs C. Lavery, Dr. E Jessop, National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG). Wytyczne dotyczące leczenia Mukopolisacharydozy typu II, 2007 r https://choroby-rzadkie.pl/materialy/04.Guidelines.for.MPS.II.PL.pdf
Al.-Hertani 2024	Al-Hertani, W.; Pathak, R.R.; Evuarherhe, O.; Carter, G.; Schaeffer-Kozioł, C.R.; Whiteman, D.A.H.; Wright, E. Intravenous Idursulfase for the Treatment of Mucopolysaccharidosis Type II: A Systematic Literature Review. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2024, 25, 8573. https://doi.org/10.3390/ijms25168573
Giugliani 2014	Giugliani, R.; Hwu, W.L.; Tylki-Szymanska, A.; Whiteman, D.A.; Pano, A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4–7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. <i>Genet. Med.</i> 2014, 16, 435–441. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4052427/
Muenzer 2010	Muenzer, J.; Giugliani, R.; Scarpa, M.; Tylki-Szymańska, A.; Jegó, V.; Beck, M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the Hunter Outcome Survey (HOS). <i>Orphanet J. Rare Dis.</i> 2017, 12, 161. https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0712-3
Muenzer 2007	Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). <i>Mol Genet Metab.</i> 2007 Mar;90(3):329-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17185020. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719206002952?via%3Dihub
Muenzer 2006	Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Guzsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). <i>Genet Med.</i> 2006 Aug;8(8):465-73. doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb. Erratum in: <i>Genet Med.</i> 2006 Sep;8(9):599. Wendt, Suzanne [corrected to Wendt, Susanne]; Puga, Antonio [corrected to Puga, Ana Cristina]; Conway, Ann Marie [corrected to Conway, Anne Marie]. PMID: 16912578. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098-3600(21)03261-5
Pano	Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, Amato DA. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2015 Apr 24;10:50. doi: 10.1186/s13023-015-0265-2. PMID: 25902842; PMCID: PMC4416269. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) - PMC
Strona internetowa https://www.su.krakow.pl/	https://www.su.krakow.pl/jednostki/choroby-rzadkie/mukopolisacharydoza-typu-ii-zespol-huntera-e-76-1 [dostęp: 16.01.2024 r.]

7. Załączniki

7.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.25. LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU II (ZESPÓŁ HUNTERA) (ICD-10 E 76.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>a) mukopolisacharydoza typu II zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego, znacznego deficytu aktywności enzymu sulfatazy iduronianu w surowicy lub leukocytach krwi obwodowej lub w fibroblastach skóry;</p> <p>b) wiek chorego powyżej ukończonego 5 roku życia.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>4) ciąża lub laktacja;</p> <p>5) obecność poważnych wrodzonych anomalii rozwojowych lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia;</p> <p>6) znaczna progresja choroby pomimo leczenia.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Sulfataza iduronianu podawana jest w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, co tydzień, w postaci dożylnego wlewu, trwającego ok. 3 godzin, który może być stopniowo skracany do 1 godziny, jeśli nie występują reakcje niepożądane związane z jego podaniem.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) układ krzepnięcia; 3) proteinogram; 4) gazometria; 5) AspAT, AlAT, CK, bilirubina; 6) cholesterol; 7) witamina D i K; 8) wydalanie mukopolisacharydów z moczem; 9) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); 10) parametry życiowe; 11) pomiary antropometryczne; 12) EEG; 13) EKG; 14) echokardiografia; 15) RTG klatki piersiowej; 16) USG jamy brzusznej; 17) MRI OUN z uwzględnieniem odcinka szyjnego kręgosłupa; 18) RTG kręgosłupa; 19) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG); 20) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); 21) badanie audiometryczne; 22) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów 23) badanie okulistyczne; 24) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci; 25) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych; 26) test 3/6 minutowego marszu; 27) test SF36.

		<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 W pierwszym roku leczenia wykonywanie badań powinno być przeprowadzone co 6 miesięcy</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi z rozmazem;2) układ krzepnięcia;3) gazometria;4) CK;5) AspAT, AIAT, bilirubina;6) wydalanie mukopolisacharydów z moczem;7) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne);8) ocena parametrów życiowych;9) pomiary antropometryczne;10) EKG;11) echokardiografia;12) EEG;13) USG jamy brzusznej;14) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria);15) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów;16) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych;17) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci;18) test 3/6 minutowego marszu;19) test SF36. <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hunter. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>2.2 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) cholesterol;2) witaminy D i K;3) RTG klatki piersiowej;4) RTG kręgosłupa;5) MRI OUN wskazane przede wszystkim w przypadku współistniejącego wodogłowia (w zależności od decyzji lekarza);6) badanie audiometryczne;7) badanie okulistyczne, z oceną dna oka;8) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG).
--	--	---

		3. Monitorowanie programu <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

7.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.25. LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU II (ZESPÓŁ HUNTERA) (ICD-10 E 76.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapię:</p> <p>1) <i>idursulfazą</i></p> <p>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) mukopolisacharydoza typu II (MPS II) zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego, znacznego deficytu aktywności enzymu sulfatazy iduronianu w surowicy lub leukocytach krwi obwodowej lub w fibroblastach skóry; 2) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni idursulfazą w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Sulfataza iduronianu podawana jest w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, co tydzień, w postaci dożylnego wlewu, trwającego ok. 3 godzin, który może być stopniowo skracany do 1 godziny, jeśli nie występują reakcje niepożądane związane z jego podaniem.</p>	<p>1. . Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie molekularne w kierunku mukopolisacharydozy typu II; 2) układ krzepnięcia; 3) gazometria; 4) oznaczenie: AST, ALT, CK, bilirubina; 5) wydalanie glikozaminoglikanów z moczem; 6) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); 7) parametry życiowe; 8) pomiary antropometryczne; 9) elektroencefalografia EEG; 10) elektrokardiografia EKG; 11) echokardiografia; 12) RTG klatki piersiowej; 13) USG jamy brzusznej; 14) MRI OUN z uwzględnieniem odcinka szyjnego kręgosłupa; 15) RTG kręgosłupa; 16) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG); 17) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); 18) badanie audiometryczne; 19) badanie ortopedyczne, z oceną ruchomości stawów; 20) badanie okulistyczne; 21) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci; 22) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych; 23) test 3/6 minutowego marszu; 24) test SF36.

<p>chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii; 2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia; 3) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultraradkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 5) okres ciąży lub karmienia piersią; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów. 		<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Badania wykonywane co 6 miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) układ krzepnięcia; 2) gazometria; 3) oznaczenie: AST, ALT, CK, bilirubina; 4) wydalanie glikozaminoglikanów z moczem; 5) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); 6) ocena parametrów życiowych; 7) pomiary antropometryczne; 8) elektroencefalografia EEG; 9) elektrokardiografia EKG; 10) echokardiografia; 11) USG jamy brzusznej; 12) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); 13) badanie ortopedyczne, z oceną ruchomości stawów; 14) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych; 15) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci; 16) test 3/6 minutowego marszu; 17) test SF36. <p>2.2 Badania wykonywane co 12 miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RTG klatki piersiowej; 2) RTG kręgosłupa; 3) MRI OUN wskazane przede wszystkim w przypadku współistniejącego wodogłowia (w zależności od decyzji lekarza); 4) badanie audiometryczne; 5) badanie okulistyczne, z oceną dna oka; 6) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG). <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów z MPS II.</p> <p>Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultraradkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p>
--	--	---

		<ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;4) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--