



Warszawa, dnia 10 lutego 2025 r.

---

Znak sprawy: BP.422.2.2025.MKS  
Kontakt: Michał K. Skroński, starszy specjalista  
e-mail: [m.skronski@aotm.gov.pl](mailto:m.skronski@aotm.gov.pl)  
tel.: 22 101 46 48

---

Pan  
**Marek Kos**  
Podsekretarz Stanu  
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 13 listopada 2024 r. (znak: PLR2.4504.703.2024.DG), wydane na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dotyczące wydania opinii dotyczącej zmiany brzmienia treści programu lekowego B.25 uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

**Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 11/2025 z dnia 10 lutego 2025 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.25 Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera) (ICD-10 E76.1).**

## Metodyka oceny

Główna zmiana dotyczy kryterium kwalifikacji dla pacjentów. Pozostałe proponowane zmiany dotyczą kryteriów wyłączenia i badań przy kwalifikacji celem dostosowania brzmienia opisu programu względem innych, w zbliżonych obszarach zdrowotnych,

- w zakresie kryteriów kwalifikacji zaproponowano usunięcie kryterium minimalnego wieku chorego, aktualnie określonego jako od ukończenia 5 roku życia;
- na wzór innych programów:
  - doprecyzowano kryteria włączenia w zakresie adekwatnej wydolności narządowej, braku przeciwwskazań, nieobecności chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie,
  - pacjentki wyłączone z leczenia w związku z okresem ciąży i laktacji nie muszą przechodzić ponownej kwalifikacji,
  - uzupełniono kryteria wyłączenia o wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności, reakcji nadwrażliwości lub braku współpracy / przestrzegania zaleceń;
- ponadto w kryteriach wyłączenia dodano zapisy o wyłączeniu pacjentów, u których: stwierdzono nieskuteczność terapii w oparciu o analizę Zespołu Koordynacyjnego kart monitorowania leczenia uzupełnianych cyklicznie co 6 miesięcy;

- w zakresie badań przy kwalifikacji usunięto badanie morfologii krwi z rozmazem, proteinogramu, cholesterolu, witaminy D i K, wydalania mukopolisacharydów z moczem na rzecz dodania badania molekularnego w kierunku mukopolisacharydozy typu II oraz badania wydalania glikozaminoglikanów z moczem.

Celem oceny zasadności zmiany opisu programu lekowego przeprowadzono prace analityczne obejmujące kilka obszarów:

- I. Rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia wskazań pod kątem zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wytycznymi klinicznymi.
- II. Przegląd kryteriów dla populacji analizowanej w rejestracyjnych badaniach klinicznych.
- III. Prognoza zmian w zakresie liczebności populacji i wynikający z niej wpływ na wydatki płatnika publicznego.

## Podsumowanie dowodów naukowych

### ChPL

Zgodnie z ChPL bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Elaprasy (idarsulfaza) wykazano w trzech badaniach klinicznych: dwa randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo (TKT008 i TKT024) prowadzone u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 5 lat oraz jedno otwarte badanie bezpieczeństwa stosowania (HGT-ELA-038) prowadzone u dzieci w wieku od 16 miesięcy do 7,5 lat. Do dwóch randomizowanych badań włączono 108 pacjentów płci męskiej z chorobą Huntera, 106 z nich kontynuowało leczenie w dwóch badaniach otwartych. W badaniu HGT-ELA-038 również brali udział wyłącznie pacjenci płci męskiej.

Pierwszorzędownym kryterium oceny skuteczności był dwuczęściowy wynik oparty na sumie stopni zmiany od poziomu wyjściowego do zakończenia badania

- na odcinku przebyłym podczas 6 minut (6-minutowy test marszowy lub 6MWT) jako pomiar wytrzymałości i
- % zaplanowanej w protokole natężonej pojemności życiowej (FVC).

Ten punkt końcowy w przypadku pacjentów leczonych raz w tygodniu ( $p=0,0049$ ) znamienne różnił się od pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu HGT-ELA-038 wykazano, że idarsulfaza 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.

W ChPL jednoznacznie wskazano, że brak jest danych klinicznych wykazujących na korzyści w zakresie neurologicznych objawów choroby.

### Oceny Agencji

Produkt leczniczy Elaprasy był przedmiotem prac Agencji w 2008 roku, czyli około roku po centralnej rejestracji. Wówczas Rada Konsultacyjna podjęła negatywną uchwałę<sup>1</sup> w sprawie zasadności finansowania za środków publicznych. W uzasadnieniu wskazano brak przekonujących dowodów na poprawę istotnych parametrów klinicznych oraz bardzo wysoki

<sup>1</sup> Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 4/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. w sprawie rekomendacji dotyczącej finansowania sulfazy iduronianu (Elaprasy) w leczeniu mukopolisacharydozy typu II (zespołu Huntera)

[http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja\\_rk\\_aotm\\_04\\_02\\_2008\\_elaprasy.pdf](http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja_rk_aotm_04_02_2008_elaprasy.pdf)

koszt terapii. Ocena skuteczności opierała się wyłącznie o jedno RCT Muenzer 2006, w którym interwencję zastosowano u 32 pacjentów i porównano z grupą 32 pacjentów przyjmujących placebo. Przywołano istotne statystycznie wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu, jednak nie wykazano znamienych różnic w ruchomości stawów.

Nieco ponad pięć lat później Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię<sup>2</sup> w sprawie uchylecia decyzji refundacyjnej dla idarsulfazy. Argumentacja obejmowała kwestie niezadowolającej skuteczności oraz niejednoznaczne oceny zagranicznych instytucji HTA. Przywołano także, że Wielka Brytania i Australia stanowczo podkreślały konieczność leczenia najmłodszych pacjentów. W przedmiotowej Opinii zawarto zapisy, z których wynika, że wówczas obowiązujące zapisy programu umożliwiały włączenie do leczenia wszystkich pacjentów, również z ciężką neurologiczną postacią choroby, co do której wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na zasadność zastosowania. Uniemożliwiają też włączenie pacjentów < 5 r.ż. (którzy leczeni są obecnie na koszt producenta). Na podstawie dostępnych w tamtym okresie dowodów naukowych, zapisów w ChPL, jak również opinii ekspertów klinicznych oraz sugestii zawartej w piśmie NFZ wydało się zasadne rozważenie zmiany kryteriów włączenia programu.

## Podsumowanie wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mukopolisacharydozy typu II: Žuber 2023, Italian Journal of Pediatrics (IJP) 2023 oraz wytyczne American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2020.

W wytycznych wskazano, że terapia zastępcza powinna zostać wdrożona jak najwcześniej po postawieniu diagnozy.

Brak spójności między wytycznymi w zakresie stopnia ciężkości choroby, który uzasadnia leczenie z wykorzystaniem idarsulfazy. Polski dokument wskazuje na zasadność leczenia w populacjach pacjentów z postaciami zarówno nieneuropatycznymi bez deficytów neurorozwojowych jak i z łagodnym zaawansowaniem oraz w umiarkowanie zaawansowanej postaci neuropatycznej. Wytyczne amerykańskie wskazują na zasadność terapii enzymatycznej w populacji z postacią ciężką oraz łagodną pod warunkiem występowania oznak lub objawów choroby. Jednoznacznie wskazano za brak zasadności podejmowania terapii w postaci łagodnej bez objawów.

Odnalezione dokumenty odnoszą się również do zasadności cyklicznego monitorowania stanu klinicznego pacjentów w oparciu o różne parametry.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

W latach 2014-2024 (I połowa) z leczenia w programie B.25 łącznie skorzystało 40 pacjentów, a wydatki płatnika publicznego na finansowanie idarsulfazy wyniosły 313 mln zł. Niemniej, liczba pacjentów w poszczególnych latach sprawozdawczych była różna. Najniższa liczba leczonych była w latach 2016-2018 – 17 pacjentów, z kolei w 2023 roku – 26. Mediana wieku pacjentów, u których podano co najmniej jedną dawkę ocenianej technologii medycznej wyniosła 12 lat, zakres 5-42 lata. Średnioroczny koszt leczenia wykazuje tendencję malejącą, w roku 2014 wynosił 1,9 mln zł a w 2023 roku 1,1 mln zł.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego aktualnie nie należy oczekiwać inkrementalnej populacji większej niż 3 pacjentów w pierwszym roku obowiązywania nowego brzmienia opisu programu lekowego oraz jednego dodatkowo kwalifikowanego pacjenta w kolejnych latach.

Dane NFZ za w pełni sprawozdany 2023 rok wskazują, że średni roczny koszt leczenia idarsulfazą wynosi około 1,1 mln zł.

<sup>2</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elaprasy (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)

[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/210/ORP/U\\_28\\_469\\_130923\\_opinia\\_278\\_Elaprase\(idursulfase\).pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/210/ORP/U_28_469_130923_opinia_278_Elaprase(idursulfase).pdf)

Analiza wykazała, że przedmiotowa zmiana może wiązać się z maksymalnymi (licząc pełen średnioroczny koszt na pacjenta) dodatkowymi wydatkami płatnika oszacowanymi na 3,3 mln zł w I roku oraz 4,4 mln zł w roku II po zmianie wskazań.

## Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę charakterystykę problemu zdrowotnego, odniesienie w wytycznych praktyki klinicznej oraz dokumentach rejestracyjnych **pozytywnie ocenia zasadność** zmiany opisu programu lekowego w zakresie:

- cyklicznej weryfikacji skuteczności leczenia;
- usunięcia ograniczenia wiekowego pacjentów;
- uzupełnień w kryteriach kwalifikacji oraz wyłączenia;
- badań przy kwalifikacji;
- monitorowaniu leczenia.

W opinii Prezesa Agencji **nie znajduje uzasadnienia** dodawanie zapisów dotyczących kobiet wyłączonych z leczenia w związku z ciążą albo laktacją, ponieważ choroba jest związana z płcią męską. Wszystkie badania kliniczne prowadzono wyłącznie u mężczyzn, do programu nigdy nie zakwalifikowano kobiety.

Mając na względzie uprzednie wnioski Agencji z roku 2008 oraz 2013, w opinii Prezesa Agencji wprowadzenie zmian w zakresie cyklicznej oceny skuteczności leczenia pozwoli na weryfikację praktycznej skuteczności finansowanej technologii.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

### Załączniki

- Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2025 z dnia 3 lutego 2025 roku w sprawie wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.25. „Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) (ICD-10 E76.1)”
- Raport nr: OT.422.0.73.2024; Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.25. „Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) (ICD-10: E76.1)”; Data ukończenia: 31 stycznia 2025 r.

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia