



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa)  
w ramach programu lekowego:  
leczenie mukopolisacharydozy typu IV A  
(zespół Morquio A) (ICD-10 E76.2)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-44/2015

Data ukończenia: 7 styczeń 2016

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy BioMarin Europe Ltd.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem BioMarin Europe Ltd 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** BioMarin Europe Ltd

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 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>6MWT</b>	test 6-minutowego marszu (6 Minute Walk Test)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ELS</b>	Elosulfaza alfa
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa (Forced Vital Capacity)
<b>GAGs</b>	Ang. glukosaminoglicans - glukoaminoglikany
<b>GALNS</b>	Ang. N-acetylgalactosamine-6-sulfatase – 6-sulfataza N-acetylogalaktozaminy
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (health related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KS</b>	Ang. keratan sulfate – siarczan keratanu
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)

<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MPS IVA</b>	Mukopolisacharydoza typu IVA
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	jakość życia (Quality of Life)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	leczenie standardowe (Standard of Care)
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

---

<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	15
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	16
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>17</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	17
4.1.1. Ocena strategii wyszukiwania .....	18
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	18
4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	19
4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	22
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	34

4.3.	Komentarz Agencji .....	34
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>35</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	42
5.4.	Komentarz Agencji .....	42
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>43</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	47
6.4.	Komentarz Agencji .....	48
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>50</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>57</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	57
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	58
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>59</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>62</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>64</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.10.2015  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1792.(4).2015/MKR

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- produkt leczniczy: Vimizim (elosulfaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/kg masy ciała, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909991137632
  - wnioskowane wskazanie: leczenie mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A)
- 

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?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

BioMarin Europe Limited  
164 Shaftesbury Avenue  
London, WC2H 8HL  
Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

j.w. reprezentowany przez osobę upoważnioną

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.10.2015 r., znak PLR.4600.1792.(4).2015/MKR (data wpływu do AOTMiT 05.10.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/kg masy ciała, 1 fiol. po 5ml, kod EAN: 5909991137632 w leczeniu mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A) w ramach programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.10.2015, znak AOTMiT-OT-4351-44/JM\_PKa\_PEC/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak PLR.4600.1792.(5).2015/MKR z dnia 03.11.2015 r. Następnie, po rozpatrzeniu wniosku wnioskodawcy, zawiesił on postępowanie w sprawie objęcia refundacją przedmiotowej technologii medycznej pismem znak PLR.4600.1792.(6).2015/MKR z dnia 17.11.2015 r. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.12.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1792.(8).2015/MKR z dnia 18.12.2015 r. Następnego dnia Minister Zdrowia postanowił podjąć zawieszony postępowanie w niniejszej sprawie pismem znak PLR.4600.1792.(7).2015/MKR z dnia 18.12.2015 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Przez analityków Agencji zostały zweryfikowane następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego i analiza efektywności klinicznej dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 27.05.2015 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 22.05.2015 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 22.05.2015 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 22.05.2015 r.
- Aneks do raportu HTA dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 14.12.2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

1. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych spełniającego kryterium zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4, ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wg schematu PICOS analiza klinicznej populacja określona została jako „chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A, MPS IV A) w wieku co najmniej 5 lat”. Natomiast, proponowany program lekowy wprowadza kolejne zawężenia populacji, tj. objęte nim mają być osoby, u których wykazano głęboki deficyt aktywności enzymu GALNS w leukocytach lub fibroblastach oraz którzy nie mają ciężkiej lub zaawansowanej postaci choroby.

2. Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej technologii, poprzez brak uwzględnienia kosztów farmakoterapii oraz tlenoterapii, które mogą być kosztami różniącymi (§ 5 ust. 2 pkt 11 lit. a Rozporządzenia), przez co nie zostały spełnione również: § 5 ust. 2 pkt 2,4,5,6, ust. 5,9,10,11 Rozporządzenia. Wnioskodawca w uzupełnieniu argumentował niniejsze postępowanie następująco: „Należy podkreślić, że koszt terapii ELS przekracza w dożywotnym horyzoncie 44 mln PLN w związku z czym koszt farmakoterapii i tlenoterapii można uznać za pomijalny i w związku z tym nieróżniący.” W opinii analityka Agencji, koszty te w istocie będą nieznaczne w porównaniu do kosztu terapii ELS, jednak nie można stwierdzić, że będą to koszty nieróżniące.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Vimizim, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/kg masy ciała, 1 fioł. po 5 ml, kod EAN: 5909991137632
<b>Kod ATC</b>	A16AB12, grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy
<b>Substancja czynna</b>	Elosulfaza alfa
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A) w ramach programu lekowego: <i>leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A) (ICD-10: E76.2)</i>
<b>Dawkowanie</b>	2 mg/kg masy ciała w infuzji podawane raz na tydzień
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Elosulfaza alfa jest egzogenną, rekombinowaną formą ludzkiego enzymu lizosomalnego 6-sulfatazy <i>N</i> -acetylogalaktozaminy, która po podaniu dożylnym ma być przejmowana przez lizosomy i wykorzystywana do katabolizmu siarczanu keratanu gromadzonego w komórkach osób chorych na mukopolisacharydozę typu IVA. Degradacja siarczanu keratanu prowadzić ma z kolei do złagodzenia objawów choroby.

Źródło: ChPL Vimizim, EPAR Vimizim

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	28.04.2014, centralna procedura rejestracyjna
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	W leczeniu mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A, MPS IVA) u pacjentów w każdym wieku.
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego, został zobowiązany m.in. do: - wdrożenia programu edukacyjnego skierowanego do wszystkich pracowników służby zdrowia, którzy mogą stosować i / lub przepisywać Vimizim, na temat: obliczania wielkości dawki, objętości i szybkości infuzji oraz ryzyka wystąpienia anafilaksji i ciężkich reakcji alergicznych oraz środków niezbędnych do jego zminimalizowania; przedmiotowy program ma być wdrożony przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu; - utworzenia rejestru chorych na MPS IVA w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania elosulfazy alfa; jako termin na złożenie końcowego sprawozdania z rejestru wskazano marzec 2025 roku.
<b>Dodatkowe monitorowanie bezpieczeństwa</b>	TAK – produkt leczniczy Vimizim opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta

Źródło: ChPL Vimizim

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna nie była 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	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa w ramach katalogu B
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„Do leczenia w ramach programu kwalifikowani są pacjenci w wieku co najmniej 5 lat, u których rozpoznano mukopolisacharydozę typu IVA na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego oraz wykazania głębokiego deficytu aktywności enzymu GALNS w leukocytach lub fibroblastach, potwierdzonego badaniem molekularnym. Do programu nie są kwalifikowani pacjenci z ciężką lub zaawansowaną postacią choroby.”
Określenie czasu leczenia w programie	„Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) „znaczny postęp choroby pomimo leczenia w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych;</li> <li>2) znaczne nasilenie objawów niepożądanych podczas leczenia;</li> <li>3) ciąża lub laktacja;</li> <li>4) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu;</li> <li>5) zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcje anafilaktyczne) na substancję aktywną lub którykolwiek ze składników leku.”</li> </ol>
Badania diagnostyczne	<p>„1. <b>Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie aktywności GALNS w leukocytach lub fibroblastach, potwierdzone badaniem molekularnym</li> <li>2) oznaczenie aktywności beta-galaktozydazy;</li> <li>3) pomiary antropometryczne (wysokość ciała, masa ciała, długość siedzeniowa, obwód głowy);</li> <li>4) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>5) układ krzepnięcia;</li> <li>6) AlAT, AspAT;</li> <li>7) stężenie fosfatazy a kalicznej, CK;</li> <li>8) stężenie witamin D, E;</li> <li>9) stężenie cholesterolu;</li> <li>10) USG jamy brzusznej;</li> <li>11) MRI odcinka szyjnego kręgosłupa;</li> <li>12) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa;</li> <li>13) RTG klatki piersiowej;</li> <li>14) konsultacja pulmonologiczna z oceną spirometrii;</li> <li>15) konsultacja laryngologiczna z badaniem audiometrycznym;</li> <li>16) badanie okulistyczne z oceną przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej;</li> <li>17) konsultacja ortopedyczna;</li> <li>18) konsultacja neurologiczna;</li> <li>19) konsultacja kardiologiczna z USG układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>20) test 3/6 minutowego marszu (dotyczy pacjentów chodzących);</li> <li>21) wydalanie siarczanu keratanu w moczu;</li> <li>22) ocena bólu w wybranej skali.</li> </ol>

	<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1 Raz na 180 dni</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) układ krzepnięcia;</li> <li>3) AlAT, AspAT;</li> <li>4) stężenie fosfatazy a kalicznej, CK;</li> <li>5) test 3/6 minutowego marszu (dotyczy pacjentów chodzących);</li> <li>6) inne badania dodatkowe według zaleceń lekarza prowadzącego.</li> </ol> <p><b>2.2 Co 365 dni</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena miana przeciwciał przeciwko elosulfazie alfa (badanie obligatoryjne w przypadku braku efektywności dotychczasowej terapii);</li> <li>2) stężenie cholesterolu;</li> <li>3) stężenie witamin D, E;</li> <li>4) MRI odcinka szyjnego kręgosłupa (MRI w przypadku nieprawidłowości w poprzednim badaniu lub pojawienia się czy nasilenia objawów neurologicznych);</li> <li>5) konsultacja laryngologiczna z badaniem audiometrycznym;</li> <li>6) konsultacja neurologiczna;</li> <li>7) konsultacja kardiologiczna z USG układu sercowo-naczyniowego (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym – konsultacja kardiologiczna co 180 dni lub częściej);</li> <li>8) pomiary antropometryczne (wysokość ciała, masa ciała, długość siedzeniowa, obwód głowy);</li> <li>9) konsultacja pulmonologiczna ze spirometrią (w przypadku nieprawidłowości – co 180 dni lub częściej);</li> <li>10) ocena bólu w wybranej skali;</li> <li>11) ocena jakości życia na podstawie ankiety wg wieku pacjenta.”</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	„Zalecana dawka elosulfazy alfa wynosi 2 mg/kg masy ciała i powinna być podawana we wlewie dożylnym raz w tygodniu (...).”
<b>Inne zapisy</b>	„Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia na podstawie wniosku lekarza prowadzącego. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.”

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja pacjentów, którzy mają być objęci proponowanym programem lekowym jest węższa niż populacja pacjentów, którzy mogą stosować produkt leczniczy Vimizim zgodnie z zapisami jego ChPL. Zapisy kryteriów kwalifikacji przedmiotowego programu wymagają bowiem, aby pacjenci byli w wieku min. 5 lat i aby ich choroba nie miała postaci ciężkiej lub zaawansowanej, podczas gdy Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego nie wprowadza żadnych ograniczeń co do wieku pacjentów ani stopnia ciężkości/zaawansowania choroby.

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją wobec aktualnej ustawy o refundacji – utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego) przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto, kwalifikacja do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) – została omówiona w rozdziale 6 niniejszej AWA.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Mukopolisacharydoza typu IVA (MPS IVA, zespół Morquio, ICD-10 E76.2) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie (poprzez dziedziczenie autosomalne recesywne) chorobą spichrzania lizosomalnego, spowodowaną przez nieprawidłową budowę genu kodującego enzym lizosomalny 6-sulfatazę N-acetylogalaktozaminy (GALNS). Enzym ten odpowiedzialny jest za degradację glikozoaminoglikanów (GAGs), do których należą m.in. siarczan keratanu oraz siarczan 6-chondroityny. Brak lub niewystarczająca aktywność GALNS prowadzi do stopniowego spichrzania GAGs w tkankach i narządach organizmu, co jest przyczyną postępującego uszkodzenia m.in. układu oddechowego, krwionośnego, kostnego, a także aparatu widzenia i słyszenia. [EPAR Vimizim]

### Obraz kliniczny

Choroba często charakteryzuje się postępującą dysplazją szkieletu, czego wynikiem jest niski wzrost oraz deformacje m.in. w obrębie kości i stawów kolan, klatki piersiowej i kręgosłupa. Towarzyszą temu zaburzenia w funkcjonowaniu układu oddechowego objawiające się dusznościami oraz nawracającymi infekcjami, co w

konsekwencji prowadzi do niewydolności oddechowej. Ww. dysfunkcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i oddechowego często wymagają procedur chirurgicznych. Wielu pacjentów zmuszonych jest do używania urządzeń ułatwiających mobilność, m.in. wózków inwalidzkich.

Do innych objawów choroby należą zaburzenia słyszenia lub utrata słuchu, zaćma lub zmętnienie rogówki upośledzające wzrok czy zmiany na zastawkach serca skutkujące niewydolnością układu krążenia [EPAR Vimizim]. Pomimo wielu zmian ze strony narządów wewnętrznych, rozwój umysłowy chorych nie odbiega od normy [Pediatria].

### Epidemiologia

Zapadalność na MPS IVA szacuje się w zakresach od 1 na 76 000 do 1 na 640 000 żywych urodzeń, w zależności od populacji. Na potrzeby nadania statusu leku sierocemu dla substancji leczniczej elosulfaza alfa oszacowano, że chorobowość MPS IVA wynosi 0,06 na 10 000 żywych urodzeń na terenie Unii Europejskiej [EPAR Vimizim]. Wg opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję „choroba występuje średnio 1/1 000 000 (około 1 osoba rocznie).” „Najczęstszy wiek diagnozowania chorych na MPS IVA w Polsce – 2/5 lat, zależy od stanu osoby chorej i zaawansowania choroby”.

### Rokowanie

Pacjenci z szybko postępującą chorobą przeżywają do drugiej lub trzeciej dekady życia. Rzadko raportowano przeżycia dłuższe niż 60 lat u osób z chorobą wolno postępującą. Głównymi przyczynami zgonów są komplikacje sercowo-oddechowe oraz ze strony centralnego układu nerwowego będące wynikiem kompresji kręgosłupa, w tym często jego odcinka szyjnego [EPAR Vimizim].

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ (aktualnych na dzień 10.11.2015 r.) liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E76.2 (inne mukopolisacharydozy) przedstawia się następująco:

- 91 pacjentów w 2012 r.,
- 106 pacjentów w 2013 r.,
- 101 pacjentów w 2014 r.,
- 63 pacjentów w I połowie 2015 r.

Należy mieć na uwadze, że rozpoznanie E76.2 mieści w sobie nie tylko pacjentów z mukopolisacharydozą typu IVA, ale także pacjentów z mukopolisacharydozą typu III, IVB, V, VI i VII.

**Tabela 5. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję**

Ekspert kliniczny	Dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	[REDACTED]	[REDACTED]
Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	„Nie posiadam taki danych”	„Okolo 20-25 chorych obecnie. Częstość nowych rozpoznań: ok 1/rok (szacunki własne).”	„Oceniam, że pacjentów może być kilku w skali kraju”.
Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	„Nie posiadam taki danych”	„Nie można określić”.	„Wg posiadanej przeze mnie wiedzy dotąd wobec tej grupy pacjentów nie stosowano enzymatycznej terapii”.
Roczna liczebność populacji w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją	„Nie posiadam taki danych”	„Nie dotyczy”.	„jw.”.

Według opinii [REDACTED] obecnie w Polsce jest:

- ok 36 chorych na mukopolisacharydozę typu IVA,
- ok 20-30 chorych z ww. chorobą, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową.

Ponadto częstość nowych rozpoznań tej choroby określono na ok 1/rok.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące strony internetowe towarzystw medycznych działających w obszarze chorób rzadkich, w tym mukopolisacharydozy, w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>)
- European Union Committee of Experts on Rare Disease EUCERD (<http://www.eucerd.eu/>)
- National Organization for Rare Disorders (<http://rarediseases.org/>)

oraz wiele powiązanych z ww. portali poruszających problematykę MPS IVA (w tym pacjenckich – polskich i zagranicznych). Wyszukiwanie to przeprowadzono w dniach 10. i 12.11.2015 r. Dodatkowo, rekomendacji poszukiwano w bazie Medline oraz The Cochrane Library (w tej pierwszej z zastosowaniem filtrów nakierowanych na publikacje dotyczące tylko ludzi, będące wytycznymi praktyki klinicznej lub przeglądami oraz opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat) w dniu 10.11.2015 r. oraz w wyszukiwarce Google w dniu 12.11.2015 r. Ostatecznie, zidentyfikowano jedną wytyczną Hendriksz 2014c, która została opisana poniżej.

#### **Hendriksz 2014c**

Wytyczne zostały opracowane przez międzynarodowy panel ekspertów z wielu specjalizacji zajmujących się leczeniem pacjentów cierpiących na MPS IVA (m.in. z dziedziny pediatrii, genetyki, ortopedii, pulmonologii, kardiologii oraz anestezjologii) w oparciu o przegląd literatury, przy czym nie podano informacji wskazujących na systematyczność tego przeglądu (tj. brak informacji o przeszuczanych bazach, zastosowanych strategiach czy dacie przeszukiwania). Opracowanie publikacji oraz spotkania ekspertów finansowane były przez firmę BioMarin Pharmaceutical Inc., czterech pierwszych ze wszystkich dziesięciu autorów rekomendacji zadeklarowało konflikt interesów, m.in. z ww. firmą.

Wytyczne powyższe mają postać dość poglądową – brak jest w nich m.in. przypisanych kategorii opisujących poziom dowodów i siłę zaleceń.

#### Informacje ogólne

Wczesna diagnoza MPS IVA jest kluczowa dla właściwego leczenia pacjenta ze względu na postępujący charakter choroby. Ostateczne rozpoznanie, po ocenie obrazu klinicznego, w tym badaniach np. radiologicznych, zazwyczaj obejmuje badanie w kierunku redukcji aktywności GALNS w leukocytach lub fibroblastach.

Dotychczasowa obserwacja pacjentów cierpiących na MPS IVA wskazuje, że nie można ich klasyfikować na podgrupy w oparciu o obraz kliniczny choroby, jej nasilenie i/lub progresję. Wynika to z różnorodności cech genotypowych i fenotypowych, ograniczonych danych o przebiegu naturalnym i patofizjologii choroby oraz faktu, że pacjent może wykazywać nasiloną postać choroby w jednej domenie, ale nie w innej (np. można obserwować ciężką postać oddechową, ale normalny wzrost). Z tego powodu leczenie zespołu Morquio jest różnorodne i powinno zależeć od objawów klinicznych.

Leczeniem chorych z MPS IVA powinien zajmować się wielodyscyplinarny zespół specjalistów nadzorowanych przez lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w terapii takich pacjentów.

Najlepszym narzędziem do oceny wytrzymałości pacjentów jest 6-minutowy test chodzenia (ang. 6MWT – 6-minute walking test) ze względu na swoją łatwą dostępność oraz połączoną ocenę wydolności mięśniowo-szkieletowej oraz sercowo-oddechowej.

#### Leczenie

Do niedawna leczenie pacjentów z MPS IVA obejmowało najlepszą opiekę podtrzymującą nakierowaną na łagodzenie objawów choroby i obejmującą farmakoterapię, fizjoterapię, tlenoterapię, chirurgię oraz rehabilitację. Doświadczenia w stosowaniu przeszczepu komórek macierzystych są ograniczone i niezachęcające, konieczne jest zbieranie dalszych danych na temat efektywności takiego postępowania.

Niedawno dopuszczonym do obrotu lekiem o działaniu systemowym jest rekombinowana ludzka postać GALNS – **elosulfaza alfa** – należąca do grupy enzymatycznych terapii zastępczych (ang. ERT – enzymatic replacement therapy). Dostępne dowody wskazują, że jest skuteczną metodą o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Leczenie to należy wdrożyć od razu po potwierdzeniu diagnozy MPS IVA.

Rekomendacja wymienia i opisuje również szereg interwencji stosowanych w leczeniu objawowym, co zostało opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy [Hendriksz 2014c].

Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej dodatkowo przedstawił jako rekomendację opinię kanadyjskich ekspertów w dziedzinie schorzeń metabolicznych i genetycznych. Jakkolwiek ze względu na fakt, że odnosi się ona głównie do oceny elosulfazy alfa oraz jej roli w leczeniu zespołu MPS IVA w aspekcie sytuacji kanadyjskiej służby zdrowia i sami jej autorzy wskazują, że nie powinna być traktowana jako zbiór wytycznych praktyki klinicznej, informacje z niej pochodzące nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA, wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

*Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.*

**Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce wg opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Interwencje stosowane obecnie</b>	„Dotychczas leczenie wyłącznie objawowe (w tym chirurgiczne w przypadku kompresji rdzenia kręgowego w przebiegu choroby, osteotomie, artroplastyka, fizjoterapia) z obserwacją przebiegu klinicznego choroby.”	„Leczenie objawowe”	„Jak dotąd pacjentom z mukopolisacharydozą typu IVA możemy zaproponować system rehabilitacji, opieki ortopedycznej, pomoc psychologiczną, leczenie przeciwbólowe.”
<b>Interwencje, które mogą zostać zastąpione przez interwencje wnioskowaną</b>	„Przedmiotowa technologia jest terapią enzymatyczną, która zastępuje brakujący u pacjenta enzym, a więc stanowi właściwie leczenie przyczynowe. Dlatego technologia ta nie zastąpi żadnej z innych terapii objawowych stosowanych aktualnie.”	„Nie dotyczy”	„Zastosowanie terapii enzymatycznej nie zastąpi powyższego postępowania.”
<b>Interwencje najtańsze</b>	„Obserwacja przebiegu choroby”	-	„jw.”
<b>Interwencje najskuteczniejsze</b>	„Jw.”	„Nie ma”	„W Polsce nie ma kierowanej terapii lekowej dla tej grupy chorych”.
<b>Interwencje rekomendowane w wytycznych</b>	„W Polsce nie ma obecnie obowiązujących zaleceń terapeutycznych dla mukopolisacharydozy typu IVA. Ostatnio opublikowano obiecujące wyniki (z długotrwałą obserwacją) sugerujące skuteczność leczenia transplantacją komórek hematopoetycznych w przedmiotowym wskazaniu (1). W tym roku opublikowano też międzynarodowe rekomendacje w chorobie Morquio A (2).” <i>(ekspert podaje dane bibliograficzne dwóch publikacji, z czego jedna to wytyczne Hendriksz 2014c – przypis analityka Agencji).</i>	„Nie ma”	Nie podano

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie w Polsce nie jest refundowane żadne leczenie przyczynowe dla pacjentów z zespołem Morquio A. Pacjenci są leczeni objawowo przy zastosowaniu szerokiego spektrum interwencji: farmakologicznych (m.in. antybiotyki, leki przeciwbólowe, przeciwzapalne, stosowane w niewydolności serca, w leczeniu zmętnienia rogówki, zaćmy, jaskry), chirurgicznych (głównie w obrębie układu kostnego, a także krwionośnego) oraz tlenoterapii czy rehabilitacji i fizjoterapii. W ramach leczenia szpitalnego ze środków publicznych finansowane są:

zabiegi chirurgiczne, tlenoterapia, natomiast leki stosowane w leczeniu objawowym są dostępne na wykazie leków refundowanych z różną odpłatnością dla pacjenta.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa definiowane jako naturalny przebieg choroby</b> – złożone postępowanie, obejmujące zabiegi chirurgiczne, farmakoterapię oraz wszystkie powszechnie stosowane procedury mające na celu złagodzenie, profilaktykę oraz spowolnienie progresji choroby.</p>	<p>„Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie wytycznych klinicznych leczenia MPS IV A oraz odnalezionych artykułów poglądowych, dotyczących leczenia chorych na MPS IV A, artykułu Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz opinii EMA i FDA rekomendujących dopuszczenie do obrotu elosulfazy alfa w analizowanej grupie chorych. Stwierdzono, że terapia chorych na MPS IV A polega na leczeniu objawowym, takim jak operacje chirurgiczne, farmakoterapia czy tlenoterapia, co na potrzeby niniejszej analizy określono jako standardowa terapia bez elosulfazy alfa. Większość z terapii stosowanych doraźnie w leczeniu chorych na MPS IV A jest w Polsce finansowana ze środków publicznych.</p> <p>Obecnie nie ma dostępnej alternatywnej skutecznej metody leczenia tej choroby. Prowadzone są badania nad nowoczesnymi metodami terapii MPS IV A, tj. leczenie enzymatyczne (czyli elosulfaza alfa), przeszczepianie komórek macierzystych, czy terapia genowa. Dwie ostatnie nie są jednak jeszcze dostępne, natomiast elosulfaza alfa została dopuszczona do obrotu 28 kwietnia 2014 r. Elosulfaza alfa jest podstawową terapią zalecaną w wytycznych klinicznych, której stosowanie powinno być rozpoczęte u chorych ze zdiagnozowanym MPS IV A.</p> <p>(...) Ze względu na specyfikę choroby należy oczekiwać, że terapia enzymatyczna będzie stosowana jako terapia dodana do aktualnego leczenia.”</p>	<p>Wybór zasadny</p>



## 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

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa elosulfazy alfa w leczeniu pacjentów z mukopolisacharydozą typu IV A.

W AKL wnioskodawcy przegląd systematyczny przeprowadzono w trzech etapach:

- I etap – poszukiwanie przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla chorych z mukopolisacharydozą typu IV A (zespół Morquio A) leczonych elosulfazą alfa (szczegółowe selekcji badań zawarto w rozdz. 7.3.2 AKL wnioskodawcy).
- II etap – poszukiwanie badań pierwotnych (szczegółowe selekcji badań zawiera Tabela 8 niniejszej AWA).
- III etap – wnioskodawca uznał, że „ramię placebo nie jest w pełni reprezentatywne jako standardowa terapia bez elosulfazy alfa”, w związku z czym poszukiwano „badań pozwalających na porównawczą analizę danych z badania MOR-004/MOR-005 względem naturalnego przebiegu choroby” (szczegółowe selekcji badań zawarto w rozdz. 7.5.2 AKL wnioskodawcy).

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A) w wieku co najmniej 5 lat.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę innego typu.	Populacja uwzględniona w analizie jest szersza niż populacja określona w projekcie programu lekowego, czyli pacjenci w wieku co najmniej 5 lat, u których rozpoznani mukopolisacharydozę typu IV A na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego oraz wykazania głębokiego deficytu aktywności enzymu GALNS w leukocytach lub fibroblastach, potwierdzonego badaniem molekularnym; do programu nie są kwalifikowani pacjenci z ciężką lub zaawansowaną postacią choroby.
Interwencja	Elosulfaza alfa podawana w infuzji dożylniej w dawce 2 mg/kg raz w tyg. (dawkowanie zgodne z ChPL Vimizim).	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia.	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowe leczenie objawowe (naturalny przebieg choroby);</li> <li>• dowolny w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio elosulfazę alfa z naturalnym przebiegiem choroby, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego;</li> <li>• brak w przypadku badań jednoramiennych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezgodny z kryteriami włączenia;</li> <li>• nie dotyczy w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych.</li> </ul>	Bez uwag.
Punkty końcowe	Brak ograniczeń, z wyjątkiem punktów końcowych dotyczących oceny farmakokinetyki, farmakodynamiki i immunogenności oraz punktów końcowych, dla których nie przedstawiono wystarczających danych do uwzględnienia w ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa.	Nie dotyczy.	Bez uwag.
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną	Opracowania wtórne, opisy przypadków.	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	(ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych.		
Inne kryteria	Badania opublikowane w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Badania opublikowane w innych językach.	Bez uwag.

#### 4.1.1. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline – dostęp przez PubMed, Embase – dostęp przez Ovid, Cochrane Library (baza CENTRAL). Opracowania wtórne wyszukiwano również w Centre for Reviews and Dissemination. W celu uzupełnienia danych z badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej autorzy przeszukali również strony internetowe European Medicines Agency (EMA) oraz U.S. Food and Drug Administration (FDA). Dodatkowych doniesień naukowych autorzy poszukiwali w rejestrze badań klinicznych National Institutes of Health. Badań pierwotnych poszukiwali również w referencjach publikacji po selekcji abstraktów. Jako datę wyszukiwania podano 13 lutego (I i II etap) oraz 6 kwietnia 2015 r. (III etap).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Autorzy w strategiach wyszukiwania podstawowych baz danych uwzględnili słowa kluczowe dotyczące wyłącznie: interwencji (I i II etap) lub populacji oraz interwencji (III etap). Wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (Medical Subject Headings) oraz Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus). W bazach Medline i Cochrane Library zastosowali deskryptory nieograniczające zakresu wyszukiwania (odpowiednio All fields i All text), natomiast w bazie Embase zastosowali następujące deskryptory umożliwiające zawężenie obszaru wyszukiwania: ab (abstract), ti (title), ot (original title), kw (key word) oraz tn (trade name).

Słowa kluczowe połączono przy użyciu operatorów logiki Boole'a. Strategia została zaprojektowana w ten sposób, by odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i obserwacyjne. Autorzy AKL wnioskodawcy poszukiwali badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Poszukiwano także badań jednoramiennych dla analizowanej interwencji. Wyszukiwano publikacje w językach określonych w polskich wytycznych HTA (polskim, angielskim, niemieckim i francuskim). Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może fakt, że nie podano, że w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi lub producentem ocenianego leku w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z zastosowaniem haseł dotyczących elosulfazy alfa. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27 listopada 2015 r. W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W ramach przeszukiwania własnego analitycy Agencji zidentyfikowali dwie pełnotekstowe publikacje opisujące badania MOR-007 oraz MOR-008 – Jones 2015 oraz Burton 2015, odpowiednio, które nie zostały zidentyfikowane przez wnioskodawcę ze względu na ich publikacje po maju 2015 roku (tj. dacie wydania AKL); badanie MOR-007 nie spełnia kryteriów włączenia do AKL ze względu na populację – dzieci <5 roku życia.

#### 4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące ELS 2 mg/kg/tydzień z ELS 2 mg/kg/eow oraz placebo (MOR-004) i jedno badanie porównujące ELS 2 mg/kg/tydzień z ELS 4 mg/kg/tydzień (MOR-008). Włączono też trzy interwencyjne badania bez randomizacji (MOR-005, MOR-002, MOR-100) oraz badanie oceniające naturalną historię naturalną choroby (MorCAP).

### 4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>MOR-004</b> (Hendriksz 2014a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin oraz National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health i Manchester NIHR/Wellcome Trust Clinical Research Facility</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u> ELS 2 mg/kg/tydzień, ELS 2 mg/kg/eow, PLC.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 5</math> lat,</li> <li>• diagnoza MPS IVA na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz udokumentowana redukcja aktywności enzymu GALNS w fibroblastach lub leukocytach lub genetyczne potwierdzenie diagnozy,</li> <li>• <math>\geq 30</math> i <math>\leq 325</math> metrów w teście 6MWT,</li> <li>• gotowość stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> ELS 2 mg/kg/tydzień: 58 ELS 2 mg/kg/eow: 59 PLC: 59</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 6MWT</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3MSCT,</li> <li>• poziom SK w moczu,</li> <li>• czynność płuc: FVC, FEV1, MVV,</li> <li>• pomiary antropometryczne: wzrost mierzony na stojąco i siedząco, tempo wzrostu, masa ciała,</li> <li>• słuch (audiometria),</li> <li>• funkcjonowanie zastawek serca,</li> <li>• ocena zmętnienia rogówki,</li> <li>• badania radiograficzne,</li> <li>• markery biochemiczne,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>MOR-005</b> (badanie trwające, brak publikacji)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie w układzie równoległym, będące przedłużeniem badania MOR-004. Pierwszy etap badania jest randomizowany i podwójnie zaślepieniem a drugi etap jednoramienny.</p> <p><u>Interwencja:</u> I etap: ELS 2 mg/kg/tydzień, ELS 2 mg/kg/eow; II etap: ELS 2 mg/kg/tydzień.</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> łącznie planowane ok. 240 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udział w badaniu MOR-004,</li> <li>• gotowość stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> I etap: 175 (87 w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień, 88 w grupie ELS 2 mg/kg/eow); II etap: 169.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT,</li> <li>• 3MSCT,</li> <li>• poziom SK w moczu,</li> <li>• markery biochemiczne,</li> <li>• czynność płuc,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• korzystanie z wózka inwalidzkiego,</li> <li>• operacje ortopedyczne,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>MOR-008</b> (Burton 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin oraz National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p><u>Interwencja:</u> ELS 2 mg/kg/tydzień, ELS 4 mg/kg/tydzień.</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 27 tyg. (planowano też fazę rozszerzoną badania trwającą do 196 tyg., jednakże badanie przedwcześnie zakończono ze względu na rezygnację większości pacjentów) [EMA 2015]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza MPS IVA,</li> <li>• wiek <math>\geq 7</math> lat,</li> <li>• <math>\geq 200</math> metrów w teście 6MWT,</li> <li>• brak wcześniejszego przeszczepu komórek hematopoetycznych oraz brak wcześniejszego leczenia elosulfazą alfa.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> ELS 2 mg/kg/tydzień: 15, ELS 4 mg/kg/tydzień: 10.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> bezpieczeństwo</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT,</li> <li>• 3MSCT,</li> <li>• test wysiłkowy sercowo-płuczny (CPET),</li> <li>• ból,</li> <li>• poziom SK w moczu.</li> </ul>
<p><b>MOR-002</b> (brak publikacji)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne z eskalacją dawki.</p> <p><u>Interwencja:</u> ELS 0,1 mg/kg (1–12 tyg.), ELS 1,0 mg/kg (13–24 tyg.), ELS 2,0 mg/kg (25–36 tyg.).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 72–84 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udokumentowana redukcja aktywności enzymu GALNS lub genetyczne potwierdzenie diagnozy,</li> <li>• wiek 5–18 lat,</li> <li>• gotowość stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania,</li> <li>• gotowość wykonania wszystkich procedur w miarę możliwości.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 20</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo,</li> <li>• 6MWT,</li> <li>• 3MSCT,</li> <li>• poziom SK w moczu,</li> <li>• czynność płuc: FVC, MVV.</li> </ul>
<p><b>MOR-100</b> (brak publikacji)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne, będące przedłużeniem badania MOR-002.</p> <p><u>Interwencja:</u> ELS 2 mg/kg/tydzień.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 192 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uczestnictwo we wcześniejszym badaniu elosulfazy alfa (z wyjątkiem badania MOR-004),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo,</li> <li>• 6MWT,</li> <li>• 3MSCT,</li> <li>• poziom SK w moczu,</li> <li>• czynność płuc: FVC, MVV.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>gotowość stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania.</li> </ul> Liczba pacjentów: 20	
<b>MorCAP</b> (Harmatz 2013, Harmatz 2015)  <u>Źródło finansowania:</u> National Center for Research Resources	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne pacjentów z MPS IVA. <u>Interwencja:</u> leczenie objawowe. <u>Okres obserwacji:</u> 10 lat (lub do momentu włączenia pacjenta do interwencyjnego badania klinicznego).	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza MPS IVA na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz udokumentowana redukcja aktywności enzymu GALNS lub genetyczne potwierdzenie diagnozy.</li> </ul> Liczba pacjentów: 325, w tym 97 którzy spełniali kryteria włączenia do MOR-004, tj. wiek $\geq 5$ lat i $\geq 30$ i $\leq 325$ metrów w teście 6MWT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>6MWT,</li> <li>3MSCT,</li> <li>poziom SK w moczu,</li> <li>pomiary antropometryczne: wzrost i masa ciała,</li> <li>czynność płuc: FVC, MVV.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.10.1 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

Badania randomizowane oceniające skuteczność ELS, MOR-004 i MOR-008 były randomizowane (nie opisano metody randomizacji). Randomizacja na początku badania przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na wynik w teście 6MWT ( $\leq 200$  i  $>200$  metrów), wiek (5–11, 12–18,  $\geq 19$  lat) w badaniu MOR-004 oraz ze względu na kohortę pacjentów (kohorta A i B) w badaniu MOR-008. Badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, w opisie badania MOR-008 nie podano jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia. W obu badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. W badaniu MOR-004 utracono dwóch pacjentów (po jednym w grupie PLC i ELS 2 mg/kg/tydzień). Wszyscy pacjenci z badania MOR-008 ukończyli 27-tygodniową fazę badania. W żadnym z badań nie przedstawiono analizy statystycznej pozwalającej na jednoznaczne stwierdzenie, czy w populacji ITT grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami. W badaniu MOR-004 zaobserwowano znaczną różnicę pomiędzy ramionami w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy korzystają z pomocy do chodzenia (15,5%, 18,6% oraz 27,1% odpowiednio w grupach ELS 2 mg/kg/tydzień, PLC i ELS 2 mg/kg/eow). ELS 2 mg/kg/tydzień podawana była zgodnie z ChPL i zapisem programu lekowego w badaniu MOR-004, w badaniu MOR-008 niezgodna była natomiast objętość infuzji (250 lub 400 ml w zależności od masy ciała pacjenta). W żadnym z badań nie określono dodatkowych interwencji jakie otrzymywali pacjenci. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były dystans pokonany w przeciągu sześciu minut (test 6MWT) w badaniu MOR-004 oraz bezpieczeństwo w badaniu MOR-008. Analiza danych objęła wszystkich pacjentów, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku (mITT) w badaniu MOR-004 lub wszystkich pacjentów, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar wykonany po otrzymaniu leku (mITT) w badaniu MOR-008. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie w badaniu MOR-004 i 27 tygodni w badaniu MOR-008. Badanie MOR-004 zostało przez autorów przeglądu ocenione na 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad. Zdaniem analityków Agencji badanie to powinno zostać ocenione na 4/5 punktów ze względu na brak szczegółowego opisu metody randomizacji. Ocena badania MOR-008 nie została przez autorów przeglądu wykonana ze względu na brak pełnej publikacji w czasie opracowywania analizy. Badanie MOR-008 zostało przez analityków Agencji ocenione na 3 punkty w skali Jadad. Punktację obniżono ze względu na brak szczegółowego opisu metod randomizacji i podwójnego zaślepienia.

W ocenie badań jednoramiennych zastosowano skalę NICE. W badaniu MOR-002 stosowano kolejno trzy dawki badanej interwencji: ELS 0,1 mg/kg (1–12 tyg.), ELS 1,0 mg/kg (13–24 tyg.), ELS 2,0 mg/kg (25–36 tyg.). W pierwszym etapie badania MOR-005 stosowano dwa schematy dawkowania: ELS 2 mg/kg/tydzień, ELS 2 mg/kg/eow, natomiast w drugim etapie stosowano dawkę i schemat dawkowania zgodne z ChPL i zapisem programu lekowego – 2 mg/kg/tydzień. W jednoramiennym badaniu MOR-100 stosowano dawkę i schemat dawkowania zgodne z ChPL i zapisem programu lekowego – 2 mg/kg/tydzień. Badania MOR-005 i MOR-100 stanowią długoterminowe przedłużenie odpowiednio MOR-004 i MOR-002.

MorCAP jest wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym, w którym oceniany jest naturalny przebieg MPS IVA. Włączano pacjentów z potwierdzoną diagnozą choroby, u których nie wykonano HSCT oraz, którzy nie mają innych chorób utrudniających partycypację w badaniu. Planowana jest dziesięcioletnia obserwacja pacjentów. Do tej pory opublikowano wyniki po roku i dwóch latach obserwacji.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych, w których analizowani byli chorzy przyjmujący elosulfazę alfa – jednakże istnieje duże prawdopodobieństwo, że wyniki z badania MOR-005 mają odniesienie w praktyce klinicznej;
- w badaniu MOR-004 wyniki dla porównania z PLC były ograniczone do 24-tygodniowego okresu obserwacji, co było podyktowane względami etycznymi; w związku z tym nie było możliwe porównanie ELS vs PLC dla dłuższego okresu obserwacji. Warto również odnotować, że ramię PLC nie w pełni reprezentuje standardową terapię bez ELS stosowaną w praktyce, gdyż poziom opieki zapewniany chorym w ramieniu PLC był wyższy niż ten w praktyce klinicznej, ponieważ uwzględniał cotygodniową ocenę stanu zdrowia oraz wizyty w klinice podczas każdej infuzji leku. Mając to na uwadze, jako źródło najbardziej odpowiednich wyników dla naturalnego przebiegu choroby należy uznać badanie MOR-001 (MorCAP);
- aby przedstawić długookresową skuteczność badanej interwencji, do dodatkowej analizy włączono MOR-002 oraz jego przedłużenie MOR-100, dla których opisano wyniki dla chorych, przyjmujących różne dawki ELS (0,1 mg; 1 mg oraz 2 mg/kg/tydz.), co nie jest w pełni zgodne z zalecanym dawkowaniem.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- We włączonych badaniach, w tym w badaniu RCT porównującym ELS 2 mg/kg/tydz. z placebo, ocenę skuteczności leczenia badano przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych (surogatów). Do najczęstszych należały: odległość przebyta w sześciominutowym teście chodu (6MWT), liczba schodów pokonana w ciągu 3 minut (3MSCT) oraz stężenie siarczanu keratanu w moczu. Do ograniczeń pierwszorzędowego punktu końcowego badania MOR-004 – 6MWT – należą m.in. niepewności dotyczące klinicznego znaczenia zaobserwowanych zmian. Test ten nie był walidowany u pacjentów z MPS IVA i wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone. Nie określono dla pacjentów z MPS IVA wartości MCID (minimalnej różnicy istotnej klinicznie). Dla tego punktu końcowego przeprowadzono również analizę w podgrupach, m.in. ze względu na odległość przebytą w teście 6MWT ( $\leq 200$  m i  $> 200$  m). Nie przedstawiono jednak żadnego uzasadnienia dotyczącego wyboru granicznych odległości. Ponadto, 3MSCT nie jest standaryzowanym testem, przez co jego wyniki mogą być zakłócone przez czynniki zewnętrzne. Nie przedstawiono żadnych informacji na temat standaryzacji tego testu pomiędzy ośrodkami badawczymi, nie jest więc pewnym, czy wszyscy pacjenci mieli dostęp do schodów o takim samym kącie nachylenia oraz stopni tej samej wysokości i głębokości.
- Nie sprecyzowano jakie interwencje otrzymywali pacjenci poza ELS/PLC w badaniu MOR-004.
- 24 tygodnie okresu obserwacji w badaniu MOR-004 były wystarczające, by zaobserwować zmiany pomiędzy grupami, nie były jednak wystarczające do oceny trwałości obserwowanego efektu.
- W badaniu RCT nie badano przeżycia ani czasu do progresji choroby; jednocześnie okres obserwacji był niewystarczający by uchwycić różnice między grupami.
- MPS HAQ, narzędzie zastosowane do oceny jakości życia, opracowane było dla pacjentów z mukopolisacharydozą typu I, dlatego jego wyniki uzyskane u pacjentów z MPS IVA należy interpretować z ostrożnością.
- Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla punktu końcowego „korzystanie z wózka inwalidzkiego”, przez co możliwość interpretacji tych wyników jest ograniczona.
- Dla niektórych punktów końcowych dostępne były wyniki dla kilku pacjentów w danym przedziale czasowym, np. wyniki po 48 tygodniach w badaniu MOR-005, długoterminowe wyniki w badaniu MOR-002/MOR-100.
- W wielu punktach końcowych obserwowano bardzo duże miary rozrzutu.

**4.1.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową analizę wyników, która była wystarczająco czytelna. Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, odsetka pacjentów z danym punktem końcowym, wartości średnich, odchylenia standardowego) prezentowano za pierwotnymi publikacjami zarówno tabelarycznie, jak i opisowo.

Dla wyników dychotomicznych obliczono parametry względne: iloraz szans (OR, ang. odds ratio), iloraz szans liczony metodą Peto (Peto OR, ang. Peto odds ratio) oraz parametr bezwzględny: różnica ryzyka RD (ang. risk

difference). Parametry NNT (ang. number needed-to-treat) oraz NNH (ang. number needed-to-harm) liczone były jeżeli parametr RD był istotny statystycznie. Dla wyników ciągłych obliczono różnicę średnich (MD, ang. mean difference). Parametry obliczono wraz z 95% przedziałami ufności. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem programów RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2013.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie określono.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędną ekstrakcję danych), które przedstawiono poniżej (Tabela 10):

Tabela 10. Pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędna ekstrakcja danych) zidentyfikowane w AKL wnioskodawcy

Lp.	Nr strony w analizie wnioskodawcy	Błędna Informacja	Komentarz oceniającego
1	97, tab. 9	Europa – Ameryka Płn.: -19,11 (66,09, 27,86)	Europa – Ameryka Płn.: -19,11 (-66,09, 27,86)

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów.

#### Badanie randomizowane – MOR-004

Skuteczność ELS w dawce 2 mg/kg/tydzień w porównaniu z placebo w leczeniu MPS IVA oceniano w jednej randomizowanej próbie klinicznej (MOR-004).

#### Jakość życia

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia mierzona za pomocą MPS HAQ – zmiana po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 13 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy		Badanie	Średnia (SD) [pkt]*		MD (95% CI) [pkt]
			ELS 2,0 mg/kg/tydzień N=57	PLC N=59/58**	
MPS HAQ	Mobilność	MOR-004	-0,7 (12,0)	-0,5 (13,83)	-0,3 (-0,8; 0,3), p=0,3355
	Samoopieka		-0,3 (6,79)	-0,4 (9,14)	0,1 (-0,3; 0,5), p=0,7367
	Pomoc opiekuna		-2,3 (53,0)	-1,1 (44,1)	-0,9 (-2,8; 1,1), p=0,3990

\*Wartości ujemne wskazują na poprawę.

\*\*Dane dla 59 pacjentów dostępne w domenach mobilność i samoopieka, dane dla 58 pacjentów w domenie pomoc opiekuna.

Jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza MPS Health Assessment Questionnaire (w trzech domenach: mobilność, samoopieka, pomoc opiekuna). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ELS a PLC w odniesieniu do żadnej z domen. Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono informację odnośnie procentowych zmian w wybranych domenach MPS-HAQ (rysunek 5–7 AKL wnioskodawcy).

#### Wytrzymałość

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – 6MWT – zmiana po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 8 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) [m]		MD (95% CI) [m]
		ELS 2,0 mg/kg/tydzień N=57	PLC N=59	
6MWT	MOR-004	36,5 (58,49)	13,5 (50,63)	22,48 (4,0; 40,9), p=0,0174

Odległość przebyta w sześciominutowym teście chodu (6MWT) po 24 tygodniach była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu MOR-004. W tym punkcie końcowym wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad placebo. W analizie wnioskodawcy przedstawiono ponadto analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, odległość przebytą w teście 6MWT na początku badania, region, grupę etniczną oraz wiek. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w obrębie wydzielonych subpopulacji (wyniki przedstawia tabela 9 AKL wnioskodawcy).

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – 3MSCT – zmiana po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 10 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) [schody/minutę]		MD (95% CI) [schody/minutę]
		ELS 2,0 mg/kg/tydzień N=57	PLC N=59	
3MSCT	MOR-004	4,8 (8,06)	3,6 (8,51)	1,14 (-2,14; 4,43), p=0,494

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ELS a PLC w zakresie liczby schodów pokonanych na minutę w trakcie 3-minutowego testu wchodzenia po schodach (3MSCT) po 24 tygodniach badania.

#### Pozostałe punkty końcowe

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – stężenie siarczanu keratanu w moczu – zmiana po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 11 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) [µg/mg]		MD (95% CI) [µg/mg]
		ELS 2,0 mg/kg/tydzień N=54	PLC N=55	
Stężenie SK w moczu	MOR-004	-45,1 (19,89)	-4,4 (27,03)	<b>-40,7 (-49,0; -32,4), p&lt;0,0001</b>

Po 24 tygodniach badania wykazano istotną statystycznie przewagę ELS nad placebo w odniesieniu do redukcji stężenia siarczanu keratanu w moczu.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – parametry pulmonologiczne – % zmiany po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 12 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) [% zmiany]		MD (95% CI) [%]
		ELS 2,0 mg/kg/tydzień N=58	PLC N=59	
FET	MOR-004	bd	bd	42,50 (-14,91; 99,91), NS
FEV1		bd	bd	1,85 (-5,52; 9,17), p=0,613
FIVC		bd	bd	-2,59 (-65,66; 60,48), NS
FVC		bd	bd	3,26 (-3,13; 9,64), p=0,304
MVV		bd	bd	10,31 (-1,79; 22,42), p=0,094

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ELS a PLC w odniesieniu do żadnego z badanych parametrów pulmonologicznych po 24 tygodniach badania.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – liczba pacjentów z potrzebą korzystania z wózka inwalidzkiego – zmiana po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 12 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		ELS 2,0 mg/kg/tydzień	PLC	
Potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego	MOR-004	0/58 (0)	5/59 (8,5)	<b>0,09 (95% CI: 0,01; 1,63)</b>

Po 24 tygodniach badania wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których w trakcie 24 tygodni badania pojawiła się potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach [na podstawie tab. 16 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		ELS 2,0 mg/kg/tydzień	PLC	
≥15% poprawa 6MWT	MOR-004	22/48 (45,6)	15/50 (30,5)	1,53 (95% CI: 0,91; 2,58)
≥20% poprawa 3MSCT		22/48 (45,6)	13/50 (25,4)	<b>1,76 (95% CI: 1,01; 3,09)</b>
≥20% poprawa MVV		14/48 (28,6)	6/50 (12,0)	<b>2,43 (95% CI: 1,02; 5,8)</b>
≥1 z powyższych parametrów		30/48 (62,5)	25/50 (50,0)	1,25 (95% CI: 0,88; 1,78)
≥2 z powyższych parametrów		20/48 (41,7)	8/50 (16,0)	<b>2,6 (95% CI: 1,27; 5,34)</b>
Wszystkie powyższe parametry		5/48 (10,4)	0/50 (0)	11,45 (95% CI: 0,65; 201,6)*

\*Wartość OR wskazana przez wnioskodawcę (8,41 (95% CI: 1,4; 50,41)) wskazuje na istotność statystyczną.

Po 24 tygodniach badania istotnie statystycznie więcej pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję osiągnęło ≥20% poprawę 3MSCT, ≥20% poprawę MVV oraz ≥2 z trzech parametrów (6MWT, 3MSCT, MVV) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo. W zakresie punktów końcowych: ≥15% poprawa 6MWT, poprawa w ≥1 z ocenianych parametrów i poprawa we wszystkich ocenianych parametrach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

### Dodatkowe dane dotyczące skuteczności ELS

#### Długoterminowa ocena skuteczności – MOR-005

Badanie MOR-005 stanowiło przedłużenie badania RCT MOR-004. W pierwszym etapie tego badania stosowano dwa schematy dawkowania: ELS 2 mg/kg/tydzień, ELS 2 mg/kg/eow, natomiast w drugim etapie stosowano dawkę i schemat dawkowania zgodne z ChPL i zapisem programu lekowego – 2 mg/kg/tydzień. Przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy od początku badania MOR-004 i w trakcie MOR-005 przyjmowali ELS w dawce 2 mg/kg/tydzień. W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla populacji ITT i PP. W analizie zawarto informację, że „wyniki dla populacji ITT są zakłócone, ponieważ uwzględniają chorych, u których wykonano operacje ortopedyczne (zabiegi planowe) oraz chorych, którzy opuścili więcej niż 3 dawki leki. Plan statystyczny badania zakładał, że wszystkie brakujące dane będą analizowane jako 0m włączając chorych, którzy nie byli w stanie wykonać 6MWT/3MSCT z powodu operacji. Dlatego dane dla populacji PP są bardziej znaczące ponieważ eliminują wpływ czynników zakłócających takich jak operacje czy pominięte dawki leków.” Zdaniem analityków Agencji pacjenci przechodzący operacje ortopedyczne będą bardziej odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji pacjentów z MPS IVA leczonych elosulfazą alfa, w związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla populacji ITT.

Wyniki dla następujących punktów końcowych: 6MWT, 3MSCT, FVC i MVV przedstawiono poniżej w Rozdz. Porównanie ELS vs naturalny przebieg choroby w niniejszej AWA.

Wyniki dotyczące operacji ortopedycznych pochodzą z dokumentu informacyjnego przygotowanego na potrzeby spotkania komitetu doradczego („Briefing Document For The Endocrinologic And Metabolic Drugs Advisory Committee”). W opinii analityków Agencji jest to źródło o mniejszej wiarygodności niż recenzowane publikacje czy oficjalne raporty z badań klinicznych (CSR), w związku z czym odstąpiono od przedstawienia tych wyników w niniejszej AWA (rysunek 11 AKL wnioskodawcy).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – korzystanie z wózka inwalidzkiego [na podstawie tab. ze str. 10 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Status w trakcie badania	ELS 2,0 mg/kg/tydzień, wyjściowy status		
Korzystanie z wózka inwalidzkiego	MOR-005					



Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie [na podstawie tab. 8 Aneksu wnioskodawcy]

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	n/N (%)
			ELS 2,0 mg/kg/tydzień
MOR-005			

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – zmiana 6MWT i FVC u pacjentów z odpowiedzią na leczenie [na podstawie tab. 9 Aneksu wnioskodawcy]

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD)
<b>6MWT [m]</b>				
MOR-005				
<b>FVC [%]</b>				
MOR-005				

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – stężenie siarczanu keratanu w moczu [na podstawie tab. 6 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień, populacja ITT	
			n	Średnia (SD) [µg/mg]
Stężenie SK w moczu	MOR-005			

Długoterminowa ocena skuteczności – MOR-002/MOR-100

W badaniu MOR-002 stosowano kolejno trzy dawki ELS, natomiast badanie MOR-100 stanowiło jego przedłużenie, w którym stosowano dawkę zgodną z zapisem programu lekowego i ChPL – 2 mg/kg/tydzień.

Po 156–168 tygodniach obserwacji obserwowano zwiększenie odległości przebytej w sześciominutowym teście chodu (6MWT) oraz liczby schodów pokonanej w ciągu 3 minut (3MSCT) oraz obniżenie stężenia SK w moczu. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – 6MWT – zmiana po 156–168 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 35 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD) [m]
6MWT	MOR-002/MOR-100	156–168 tygodni	8*	13,9 (116,44)

\*W badaniu MOR-002 brało udział 20 pacjentów, a w badaniu MOR-100 – 17 pacjentów. Dla danego przedziału czasowego dostępne były dane dla 8 pacjentów.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – 3MSCT – zmiana po 156–168 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 36 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD) [schody/minutę]
3MSCT	MOR-002/MOR-100	156–168 tygodni	8*	12,3 (20,59)

\*W badaniu MOR-002 brało udział 20 pacjentów, a w badaniu MOR-100 – 17 pacjentów. Dla danego przedziału czasowego dostępne były dane dla 8 pacjentów.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – stężenie siarczanu keratanu w moczu – % zmiany po 144–156 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 37 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD) [%]
Stężenie SK w moczu	MOR-002/MOR-100	144–156 tygodni	11*	-35,1 (38,19)

\*W badaniu MOR-002 brało udział 20 pacjentów, a w badaniu MOR-100 – 17 pacjentów. Dla danego przedziału czasowego dostępne były dane dla 11 pacjentów.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – parametry pulmonologiczne – % zmiany po 144–156 tygodniach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 38 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD) [%]
MVV	MOR-002/MOR-100	144–156 tygodni	20/17*	10,1 (27,83)
FVC			20/17*	16,1 (21,96)

\*W badaniu MOR-002 brało udział 20 pacjentów, a w badaniu MOR-100 – 17 pacjentów. Nie podano informacji dla ilu pacjentów dostępne były wyniki dla danego przedziału czasowego.

### Badanie MOR-008

Badanie MOR-008 było badaniem randomizowanym, w którym porównywano dwie dawki ELS: 2 mg/kg/tydzień z 4 mg/kg/tydzień. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla 6MWT, 3MSCT oraz stężenia SK w moczu. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dotyczących prób wysiłkowych, funkcjonowania układu oddechowego, wytrzymałości mięśni, snu, bólu, parametrów antropometrycznych oraz samooceny chorego znajdują się w Aneksie do raportu HTA wnioskodawcy. Przedstawiono wyniki dla ocenianej dawki 2 mg/kg/tydzień.

Po 24 tygodniach obserwacji obserwowano zmniejszenie odległości przebytej w sześciominutowym teście chodu (6MWT) oraz liczby schodów pokonanej w ciągu 3 minut (3MSCT) oraz obniżenie stężenia SK w moczu. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – 6MWT [na podstawie tab. ze str. 16 Aneksu wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD) [m]
6MWT	MOR-008			

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – 3MSCT [na podstawie tab. ze str. 16 Aneksu wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD) [schody/minutę]
3MSCT	MOR-008			

**. Wyniki analizy skuteczności – stężenie siarczanu keratanu w moczu [na podstawie tab. ze str. 16–17 Aneksu wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ELS 2,0 mg/kg/tydzień	
			n	Średnia (SD) [µg/mg]
Stężenie SK w moczu	MOR-008			

### Porównanie ELS vs naturalny przebieg choroby

W AKL wnioskodawcy porównano skuteczność ELS (na podstawie wyników badań MOR-004/MOR-005) w stosunku do naturalnego przebiegu choroby (na podstawie badania MorCAP, z którego wykorzystano wyniki dla kohorty pacjentów, których wyjściowa charakterystyka była zgodna z charakterystyką wyjściową pacjentów z

badania MOR-004). Porównano następujące punkty końcowe: 6MWT, 3MSC, FVC i MVV. Należy zwrócić uwagę na rozbieżność w punktach czasowych, w których dokonywano pomiarów, która uniemożliwia dokładne porównanie stosowania ELS z naturalnym przebiegiem choroby.

Odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących korzystania z wózka inwalidzkiego w badaniu MorCAP zaprezentowanych w Aneksie do raportu HTA wnioskodawcy ze względu na brak możliwości ich zweryfikowania („dane od Zamawiającego”). Wyniki te znajdują się w tabeli na stronie 10 Aneksu wnioskodawcy.

W badaniu MorCAP po 2 latach wykazano zmniejszenie odległości przebytej w sześciominutowym teście chodu (6MWT) oraz liczby schodów pokonanej w ciągu 3 minut (3MSCT) oraz zwiększenie FVC i MVV w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W badaniu MorCAP wykonano analizę w podgrupach, która wykazała, że u pacjentów w wieku  $\leq 14$  lat doszło do zwiększenia FVC i MVV, natomiast u pacjentów w wieku  $> 14$  lat wartości tych parametrów obniżyły się. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – 6MWT** [na podstawie tab. 1 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ELS 2,0 mg/kg/tydzień, populacja ITT	
			n	Średnia (SD) [m]
6MWT	MOR-004/MOR-005			

**Tabela 30. Przebieg naturalny choroby – 6MWT – zmiana po roku i dwóch latach w stosunku do wartości początkowej** [na podstawie tab. 1 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Przebieg naturalny choroby	
			n	Średnia (SE) [m]
6MWT	MorCAP	Wartość początkowa dla rocznego okresu obserwacji	77	201,8 (83,73)
		Zmiana po 1 roku	77	-5,81 (7,868)
		Wartość początkowa dla dwuletniego okresu obserwacji	38	206,7 (81,32)
		Zmiana po 2 latach	38	-13,67 (10,762)
		Roczna zmiana	-	-6,84 (5,38)

**Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności – 3MSCT** [na podstawie tab. 2 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ELS 2,0 mg/kg/tydzień, populacja ITT	
			n	Średnia (SD) [schody/ minutę]
3MSCT	MOR-004/MOR-005			

**Tabela 32. Przebieg naturalny choroby – 3MSCT – zmiana po roku i dwóch latach w stosunku do wartości początkowej** [na podstawie tab. 2 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Przebieg naturalny choroby	
			n	Średnia (SE) [schody/minutę]
3MSCT	MorCAP	Wartość początkowa dla rocznego okresu obserwacji	72	30,7 (17,73)
		Zmiana po 1 roku	72	-0,61 (1,222)
		Wartość początkowa dla dwuletniego okresu obserwacji	33	28,7 (16,08)
		Zmiana po 2 latach	33	-0,60 (1,974)
		Roczna zmiana	-	-0,30 (0,987)

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności – FVC [na podstawie tab. 3 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ELS 2,0 mg/kg/tydzień, populacja ITT	
			n	Średnia (SD) [%]
FVC	MOR-004/MOR-005			

Tabela 34. Przebieg naturalny choroby – FVC – % zmiany po roku i dwóch latach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 3 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Przebieg naturalny choroby	
			n	Średnia (SE) [%]
FVC	MorCAP	Wartość początkowa dla rocznego okresu obserwacji	71	1,2 (0,70)
		Zmiana po 1 roku	71	2,10 (1,261)
		Wartość początkowa dla dwuletniego okresu obserwacji	32	1,2 (0,60)
		Zmiana po 2 latach	32	4,78 (1,493)
		Roczna zmiana	-	2,39 (0,747)

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności –MVV – % zmiany [na podstawie tab. 3 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ELS 2,0 mg/kg/tydzień, populacja ITT	
			n	Średnia (SD) [%]
MVV	MOR-004/MOR-005			

Tabela 36. Przebieg naturalny choroby – MVV – % zmiany po roku i dwóch latach w stosunku do wartości początkowej [na podstawie tab. 4 Aneksu wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Przebieg naturalny choroby	
			n	Średnia (SE) [%]
MVV	MorCAP	Wartość początkowa dla rocznego okresu obserwacji	63	32,9 (18,81)
		Zmiana po 1 roku	63	1,77 (4,114)
		Wartość początkowa dla dwuletniego okresu obserwacji	29	31,5 (14,50)
		Zmiana po 2 latach	29	0,19 (5,384)
		Roczna zmiana	-	0,10 (2,692)

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W celu przeprowadzenia pełnej analizy bezpieczeństwa poniżej przedstawiono dane na temat obserwowanych zdarzeń niepożądanych dotyczących nie tylko dawki ELS wynikającej z zapisów ChPL Vimizim (2 mg/kg/tydzień), ale też innych ocenianych w trakcie badań klinicznych nad tym lekiem.

##### Zgony

W żadnym z analizowanych badań nie obserwowano zgonów u chorych przyjmujących ELS.

##### Badanie MOR-004

Średni (SD) czas ekspozycji na elosulfazę alfa wyniósł 24,00 (0,188) tygodnia w grupie ELS 2 mg/kg/eow oraz 23,57 (3,029) w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień i tylko kilka infuzji nie zostało podanych pacjentom (<2%). (AR Vimizim)

Ogólne dane na temat zdarzeń niepożądanych obserwowanych w trakcie badania MOR-004, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu MOR-004 – liczba (n) i odsetek (%) pacjentów [wg rozdz. 7.13 AKL wnioskodawcy, Hendriksz 2014a, AR Vimizim]

Punkt końcowy	ELS 2 mg/kg/eow (n=58)	ELS 2 mg/kg/ tydzień (n=58)	PLC (n=59)	ELS 2 mg/kg/tydzień vs PLC	
				OR (95% CI)	RD / NNH (95% CI)
<b>AE</b>					
Jakiegokolwiek AE obserwowane w trakcie leczenia	59 (100,0%)	56 (96,6%)	57 (96,6%)	0,98 (0,13; 7,22)	0 (-0,07; 0,07)
Łagodne	33 (55,9%)	28 (48,3%)	36 (61,0%)	0,6 (0,29; 1,24)	-0,13 (-0,31; 0,05)
Umiarkowane	23 (39,0%)	26 (44,8%)	20 (33,9%)	1,58 (0,75; 3,34)	0,11 (-0,07; 0,29)
Poważne	3 (5,1%)	2 (3,4%)	1 (1,7%)	2,07 (0,18; 23,49)	0,02 (-0,04; 0,07)
AE określone przez badacza jako możliwe lub prawdopodobnie związane z lekiem stosowanym w badaniu	42 (71,2%)	42 (72,4%)	36 (61,0%)	1,68 (0,77; 3,65)	0,11 (-0,06; 0,28)
Łagodne	27 (45,8%)	24 (41,4%)	32 (54,2%)	0,6 (0,29; 1,24)	-0,13 (-0,31; 0,05)
Umiarkowane	14 (23,7%)	16 (27,6%)	4 (6,8%)	<b>5,24 (1,63; 16,83)</b>	NNH = 4 (2, 12)
Poważne	1 (1,7%)	2 (3,4%)	0	7,65 (0,47; 123,81)	0,03 (-0,02; 0,09)
IAR*	56 (94,9%)	52 (89,7%)	54 (91,5%)	0,8 (0,23; 2,79)	-0,02 (-0,12; 0,09)
Nadwrażliwość	16 (27,1%)	12 (20,7%)	7 (11,9%)	1,94 (0,7; 5,34)	0,09 (-0,04; 0,22)
AE prowadzące do przerwania lub zakończenia podawania leku, wymagające uwagi ze strony personelu medycznego	9 (15,3%)	13 (22,4%)	0	<b>9,49 (3,01; 29,91)</b>	NNH = 4 (3, 9)
AE prowadzące do całkowitego zaprzestania podawania leku/zakończenia udziału w badaniu	0	0	0	ND	ND
Zgony	0	0	0	ND	ND
<b>SAE</b>					
SAE obserwowane przynajmniej raz	4 (6,8%)	9 (15,5%)	2 (3,4%)	<b>5,23 (1,08; 25,39)</b>	NNH = 8 (4; 50)
Zapalenie płuc	0	2 (3,4%)	0	7,65 (0,47; 123,81)	0,03 (-0,02; 0,09)
Nadwrażliwość	0	1 (1,7%)	0	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)
Ból w miejscu podania	0	1 (1,7%)	0	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0	1 (1,7%)	0	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)
Zapalenie ucha środkowego	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)
Pokrzywka	0	1 (1,7%)	0	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	0	1 (1,7%)	0	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)
Wymioty	0	1 (1,7%)	0	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)
Kompresja kręgow szyjnych	1 (1,7%)	0	1 (1,7%)	0,14 (0; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)
Głuchota	0	0	1 (1,7%)	0,14 (0; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)
Denga	1 (1,7%)	0	0	ND	ND
Usunięcie szwów	1 (1,7%)	0	0	ND	ND

\* zdarzenia niepożądanego niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego z podanym lekiem, które obserwowano w czasie od rozpoczęcia do końca 1 dnia po zakończeniu podawania leku

Zdarzenia niepożądane obserwowano właściwe u wszystkich pacjentów w badaniu i w większości były one łagodne lub umiarkowane, w grupach ELS w porównaniu z grupą PLC można przy tym było zauważyć mniejszy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń łagodnych i większy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń umiarkowanych i poważnych.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych określonych przez badacza jako możliwe lub prawdopodobnie związane z lekiem stosowanym w badaniu, doświadczali ich większy odsetek pacjentów z grup ELS w porównaniu z grupą PLC. Podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, w grupach ELS w porównaniu z grupą PLC obserwowany był mniejszy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń łagodnych i większy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń umiarkowanych i poważnych, przy czym wzrost częstości występowania umiarkowanych zdarzeń w grupach ELS w porównaniu z grupą PLC był istotny statystycznie, natomiast ostre

zdarzenia tego typu w grupach ELS wystąpiły u pojedynczych pacjentów, a w grupie PLC nie obserwowano ich w ogóle. (Hendriksz 2014a)

Ogółem, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi określonymi przez badacza jako możliwe lub prawdopodobnie związane z lekiem stosowanym w badaniu były gorączka, wymioty, ból głowy i nudności odpowiednio w grupach PLC, ELS 2 mg/kg/eow i ELS 2 mg/kg/tydzień, i były one łagodne lub umiarkowane. (AR Vimizim)

Na potrzeby badania wprowadzono pojęcie IAR, czyli zdarzenia niepożądanego niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego z podanym lekiem, które obserwowano w czasie od rozpoczęcia do końca 1 dnia po zakończeniu podawania leku. Publikacja źródłowa podaje, że do większości zdarzeń niepożądanych w badaniu należały właśnie łagodne lub umiarkowane zdarzenia typu IAR, takie jak wymioty, gorączka oraz ból głowy, które były też do opanowania z zastosowaniem odpowiedniego leczenia objawowego i/lub modyfikacji dawkowania leku stosowanego w badaniu. Wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli IAR, otrzymali i tolerowali kolejne infuzje. Reakcje nadwrażliwości obserwowane w badaniu u ok. 12% w grupie PLC i 20-27% w grupach ELS były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

U ok. 15-22% pacjentów z grup ELS zaobserwowano zdarzenia, które doprowadziły do przerwania lub zakończenia podawania leku i które wymagały uwagi ze strony personelu medycznego, przy czym nie stwierdzono tego typu zdarzeń w grupie PLC. Wykazano istotnie statystycznie więcej tego typu zdarzeń w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień w porównaniu z PLC. Wskazano dodatkowo, że z 1345 podanych infuzji ELS 2 mg/kg/tydzień w ciągu 6 miesięcy, tylko 17 (1,3%) było przerwanych lub zakończonych (odpowiednio 14 i 3), były to też zdarzenia, które wymagały uwagi ze strony personelu medycznego. Jakkolwiek, w żadnej z grup nie było pacjenta, u którego zaszła konieczność zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania nie doszło też do zgonów w żadnej z grup. (Hendriksz 2014a)

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane przynajmniej raz występowały najczęściej w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień – u ok. 15% pacjentów. Wykazano istotnie statystycznie więcej tego typu zdarzeń w tej grupie w porównaniu z PLC. Większość z tych zdarzeń w ww. grupie wydawała się być związana z infuzją, wykonaniem procedury podania leku lub chorobą podstawową. Trzech pacjentów z grup ELS doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, które w ocenie badaczy związane były z zastosowanym lekiem: 1 reakcja anafilaktyczna, w wyniku której zastosowano odpowiednie leczenie i modyfikacje infuzji i która przeszła tego samego dnia (w grupie ELS 2 mg/kg/eow), 1 reakcja nadwrażliwości, w wyniku której zastosowano odpowiednie leczenie i zaprzestano podawania leku i która przeszła w ciągu 24 godzin (w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień) i 1 przypadek ostrych wymiotów, które przeszły tego samego dnia bez zastosowania leczenia (w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień). (Hendriksz 2014a)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wg klasyfikacji System Organ Class były infekcje i infestacje, zaburzenia ogólne i w miejscu podania leku oraz zaburzenia układu pokarmowego. Występowały u podobnego odsetka pacjentów w poszczególnych grupach w badaniu. (AR Vimizim)

#### **Skumulowane dane z badań MOR-002, MOR-100, MOR-004, MOR-005, MOR-007 oraz MOR-008**

Szersze informacje na temat profilu bezpieczeństwa elosulfazy alfa przedstawia raport oceniający lek w ramach centralnej procedury rejestracyjnej na terenie UE z lutego 2014 roku. Obejmuje on dane zebrane z następujących badań nad ELS:

- ukończonego badania MOR-002 przeprowadzonego na 20 pacjentach,
- trwającego badania MOR-100 będącego przedłużeniem badania MOR-002 z danymi dla 17 pacjentów zebranymi do lipca 2012 roku (planowane zakończenie badania – listopad 2015 rok),
- ukończonego badania MOR-004 z danymi dla 176 pacjentów,
- trwającego badania MOR-005 będącego przedłużeniem badania MOR-004 z danymi dla 173 pacjentów zebranymi do czerwca 2013 roku (planowane zakończenie badania – marzec 2017 roku),
- trwającego badania MOR-007 z danymi dla 15 pacjentów zebranymi do września 2012 roku (planowane zakończenie badania – czerwiec 2016 roku),
- trwającego badania MOR-008 z danymi dla 25 pacjentów zebranymi do września 2012 roku (planowane zakończenie badania – wrzesień 2015).

Ogółem, baza zawierająca informacje dotyczące bezpieczeństwa elosulfazy alfa na czas rejestracji leku zawierała dane 235 pacjentów w wieku od 0,8 do 57,4 lat eksponowanych na tą substancję przez maksymalnie 169,7 tygodni ciągłego leczenia. Ekspozycja ta we wszystkich ww. badaniach była prawie pełna – ponad 98% infuzji wykonano zgodnie z założonym planem. Zauważyć należy, że przed dopuszczeniem do obrotu produktu Vimizim

w Europie nie był on dostępny na żadnym rynku światowym, wobec czego dane oceniane w powyższym procesie rejestracyjnym były wówczas jedynymi dostępnymi informacjami na temat leku.

#### Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane

Populacja otrzymująca dawkę ELS 2 mg/kg/tydzień obejmowała 222 pacjentów leczonych od 1 do 100,1 tygodnia, przy czym średnia (SD) dawka na pacjenta wyniosła w tej populacji 56,8 (54,89) mg/kg. Tabela poniżej przedstawia najczęściej (>10% pacjentów) występujące zdarzenia niepożądane zgodnie ze słownikiem MedDRA wersja 15.0 w przedmiotowej populacji.

**Tabela 38. Najczęściej (>10% pacjentów) występujące zdarzenia niepożądane zgodnie ze słownikiem MedDRA wersja 15.0 w populacji otrzymująca dawkę ELS 2 mg/kg/tydzień (AR Vimizim) w poszczególnych przedziałach czasowych**

n (%) oraz średnia liczba zdarzeń/pacjento-lata	Czas trwania podawania ELS w tygodniach*					Ogółem (n=222)
	1-12 (n=222)	13-24 (n=121)	25-36 (n=98)	37-48 (n=82)	>48** (n=52)	
<b>Min. 1 AE</b>	170 (76,6%) 27,50	97 (80,2%) 22,10	73 (74,5%) 17,27	66 (80,5%) 19,74	42 (80,8%) 11,68	171 (77,0%) 23,03
<b>Wymioty</b>	55 (24,8%) 2,22	23 (19,0%) 1,31	13 (13,3%) 0,96	14 (17,1%) 1,35	15 (28,8%) 0,98	77 (34,7%) 1,64
<b>Gorączka</b>	46 (20,7%) 1,41	28 (23,1%) 1,64	20 (20,4%) 1,16	13 (15,9%) 1,12	14 (26,9%) 0,82	76 (34,2%) 1,14
<b>Ból głowy</b>	52 (23,4%) 2,92	24 (19,8%) 2,10	14 (14,3%) 1,11	14 (17,1%) 1,60	13 (25,0%) 0,96	75 (33,8%) 2,56
<b>Kaszel</b>	29 (13,1%) 0,85	14 (11,6%) 0,62	7 (7,1%) 0,45	5 (6,1%) 0,35	9 (17,3%) 0,22	52 (23,4%) 0,68
<b>Zawroty głowy</b>	32 (14,4%) 1,16	12 (9,9%) 0,90	6 (6,1%) 0,35	10 (12,2%) 0,65	4 (7,7%) 0,21	43 (19,4%) 0,98
<b>Biegunka</b>	22 (9,9%) 0,65	7 (5,8%) 0,26	4 (4,1%) 0,22	4 (4,9%) 0,25	9 (17,3%) 0,43	37 (16,7%) 0,47
<b>Ból kończyn</b>	19 (8,6%) 0,62	5 (4,1%) 0,25	8 (8,2%) 0,49	9 (11,0%) 0,77	5 (9,6%) 0,23	36 (16,2%) 0,59
<b>Ból stawów</b>	18 (8,1%) 0,72	11 (9,1%) 0,45	9 (9,2%) 0,49	5 (6,1%) 0,28	5 (9,6%) 0,28	35 (15,8%) 0,71
<b>Ból brzucha</b>	21 (9,5%) 0,72	7 (5,8%) 0,43	5 (5,1%) 0,23	4 (4,9%) 0,30	2 (3,8%) 0,06	33 (14,9%) 0,46
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	11 (5,0%) 0,29	13 (10,7%) 0,53	6 (6,1%) 0,30	5 (6,1%) 0,34	7 (13,5%) 0,27	33 (14,9%) 0,34
<b>Zmęczenie</b>	15 (6,8%) 0,44	8 (6,6%) 0,45	5 (5,1%) 0,48	8 (9,8%) 0,58	5 (9,6%) 0,33	31 (14,0%) 0,41
<b>Ból gardła</b>	17 (7,7%) 0,51	9 (7,4%) 0,34	6 (6,1%) 0,33	7 (8,5%) 0,55	3 (5,8%) 0,16	31 (14,0%) 0,44
<b>Zapalenie górnych dróg oddechowych</b>	11 (5,0%) 0,26	13 (10,7%) 0,54	11 (11,2%) 0,62	6 (7,3%) 0,50	3 (5,8%) 0,14	30 (13,5%) 0,32
<b>Ból w nadbrzuszu</b>	15 (6,8%) 0,59	5 (4,1%) 0,29	6 (6,1%) 0,49	3 (3,7%) 0,37	6 (11,5%) 0,31	25 (11,3%) 0,32
<b>Wysypka</b>	7 (3,2%) 0,22	10 (8,3%) 0,40	5 (5,1%) 0,24	5 (6,1%) 0,27	6 (11,5%) 0,22	23 (10,4%) 0,27

\* każda kolumna przedstawia tylko te zdarzenia, które rozpoczęły się w danym przedziale czasowym, \*\* kolumna ta obejmuje zdarzenia z tygodni od 49 do 100.

Jak widać powyżej, najczęstsze (występujące u ok. 34% pacjentów) zdarzenia niepożądane występujące w wyżej opisanych 6 badaniach nad ELS obejmowały wymioty, gorączkę oraz ból głowy.

Większość pacjentów doświadczyła przynajmniej jednego IAR, które oceniano w każdym z badań. Mimo, że niektóre zdarzenia niepożądane prowadziły do spowolnienia lub przerwania infuzji oraz wymagały interwencji medycznej, wszyscy pacjenci otrzymali i tolerowali dalsze podania leku. IAR wykazywały tendencje do zmniejszania częstości występowania w miarę trwania leczenia. Analiza danych dla pacjentów, którzy przyjmowali lek przez czas dłuższy niż 48 tygodni wykazała, że był on dobrze tolerowany w długotrwałym stosowaniu. Z kolei analiza danych w ujęciu rocznym wykazała, że większość zdarzeń zmniejszyła swoją częstotliwość lub

utrzymywała się na stałym poziomie. Ponadto, średnie częstości w ujęciu rocznym ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń obejmujących nadwrażliwość nie wzrosła w miarę upływu czasu stosowania leku.

Tabela poniżej przedstawia dane na temat ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych u wszystkich pacjentów stosujących ELS, bez względu na dawkę, zaobserwowane w ww. 6 badaniach.

**Tabela 39. Ciężkie zdarzenia niepożądane u wszystkich pacjentów stosujących ELS, niezależnie od dawki w poszczególnych przedziałach czasowych (przedstawiono te zdarzenia, dla których otrzymano przynajmniej dwa raporty)**

n (%) oraz średnia liczba zdarzeń/ pacjento-lata	Czas trwania podawania ELS w tygodniach*					Ogółem (n=235)
	1-12 (n=235)	13-24 (n=211)	25-3 (n=174)	37-48 (n=150)	>48** (n=86)	
<b>Min. 1 SAE</b>	24 (10,2%) 0,54	15 (7,1%) 0,38	18 (10,3%) 0,52	9 (6,0%) 0,53	21 (24,4%) 0,52	69 (29,4%) 0,45
<b>Deformacja kolan</b>	4 (1,7%) 0,07	3 (1,4%) 0,06	2 (1,1%) 0,05	2 (1,3%) 0,08	5 (5,8%) 0,11	16 (6,8%) 0,07
<b>Słaby dostęp do żyły</b>	3 (1,3%) 0,06	0 (0,0%) 0,00	2 (1,1%) 0,05	1 (0,7%) 0,03	1 (1,2%) 0,02	6 (2,6%) 0,01
<b>Zapalenie ucha środkowego</b>	4 (1,7%) 0,07	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	1 (1,2%) 0,01	5 (2,1%) 0,01
<b>Zapalenie dolnych dróg oddechowych</b>	2 (0,9%) 0,04	0 (0,0%) 0,00	1 (0,6%) 0,02	1 (0,7%) 0,03	0 (0,0%) 0,00	4 (1,7%) 0,02
<b>Cewnikowanie żyły</b>	0 (0,0%) 0,00	1 (0,5%) 0,02	2 (1,1%) 0,05	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	3 (1,3%) 0,00
<b>Cewnikowanie żyły centralnej</b>	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	2 (1,3%) 0,07	1 (1,2%) 0,01	3 (1,3%) 0,01
<b>Implantacja wyrobu medycznego</b>	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	1 (0,6%) 0,02	0 (0,0%) 0,00	2 (2,3%) 0,01	3 (1,3%) 0,01
<b>Zapalenie płuc</b>	1 (0,4%) 0,02	2 (0,9%) 0,04	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	3 (1,3%) 0,01
<b>Reakcja anafilaktyczna</b>	1 (0,4%) 0,02	1 (0,5%) 0,02	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	2 (0,9%) 0,01
<b>Nadwrażliwość</b>	1 (0,4%) 0,02	1 (0,5%) 0,03	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	2 (0,9%) 0,02
<b>Reakcje w miejscu podania</b>	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	2 (2,3%) 0,02	2 (0,9%) 0,00
<b>Przemieszczenie stawu</b>	1 (0,4%) 0,02	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	1 (1,2%) 0,03	2 (0,9%) 0,01
<b>Operacja kolana</b>	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	2 (2,3%) 0,01	2 (0,9%) 0,00
<b>Usunięcie wyrobu medycznego</b>	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	2 (2,3%) 0,05	2 (0,9%) 0,01
<b>Gorączka</b>	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	0 (0,0%) 0,00	2 (2,3%) 0,01	2 (0,9%) 0,00

\* każda kolumna przedstawia tylko te zdarzenia, które rozpoczęły się w danym przedziale czasowym, \*\* kolumna ta obejmuje zdarzenia z tygodni od 49 do 170.

Jak widać powyżej, ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały często. Większość z nich związana była z chorobą podstawową lub podaniem leku. Nie stwierdzono zgonów w żadnym z badań do czasu zakończenia zbierania z nich danych. (AR Vimizim)

#### Zdarzenia na tle immunologicznym

Łącznie reakcje nadwrażliwości obserwowane były u ok. 20% pacjentów stosujących ELS w dawce 2 mg/kg/tydzień. Z powodu takich reakcji dwie infuzje musiały być przerwane, a jedna nie mogła być dokończona. Reakcje te nie były zależne od dawki, a ich częstość nie zmieniała się z czasem trwania badań.

W populacji stosującej ww. dawkę ELS zdarzenia typu IAR były obserwowane u łącznie 71,2% pacjentów i ich częstość zmniejszała się z czasem trwania badań. Do najczęstszych IAR należały gorączka (26,1% pacjentów, 0,77 zdarzeń/pacjento-rok), wymioty (23% pacjentów, 1,06 zdarzeń/pacjento-rok) oraz ból głowy (22,5% pacjentów, 1,37/pacjento-rok). Częstość IAR była zazwyczaj wyższa w ciągu pierwszych 12 tygodni niż w późniejszych przedziałach czasowych badań. U 13,96% pacjentów z populacji stosującej ELS w dawce 2 mg/kg/tydzień obserwowano zdarzenia, które prowadziły do przestania podawania leku lub jego całkowitego zakończenia oraz interwencji medycznej w celu złagodzenia objawów. W odniesieniu do ogólnej populacji pacjentów, tj. stosującej ELS w dowolnej dawce, przerwanie infuzji oraz konieczność leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiła u 11,26% pacjentów, natomiast całkowite zakończenie podawania infuzji oraz



konieczność leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiła u 4,50% pacjentów. We wszystkich ocenianych badaniach zdarzenia typu IAR związane z podaniem leku były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i do opanowania z zastosowaniem leczenia objawowego i/lub modyfikacji infuzji. (AR Vimizim)

#### Immunogenność

Wszyscy pacjenci uczestniczący w przedmiotowych badaniach wykazali pozytywne testy na obecność przeciwciał anty-elosulfaza alfa (tzw. TAb), z czego ok. 80% miało wykryte przeciwciała neutralizujące lek (tzw. NAb), a ok. 10% przeciwciała IgE również skierowane przeciw elosulfazie. Zarówno w przypadku TAb, jak i NAb nie stwierdzono jasnego związku z utratą skuteczności. Zwiększone miana TAb i NAb nie były też związane ze zwiększoną częstością lub nasileniem reakcji nadwrażliwości, a wykrycie IgE nie miało jasnego związku z reakcjami nadwrażliwości lub przerwaniem lub zakończeniem podawania infuzji. (AR Vimizim)

#### **Uzupełniające dane z badań MOR-006, MOR-007 oraz MOR-008**

Po dopuszczeniu leku do obrotu w ramach aktualizacji danych z badań nad elosulfazą alfa Europejska Agencja ds. Leków wydała dodatkowe trzy raporty oceniające na podstawie pełniejszych danych z zakończonego badania MOR-006 z danymi do 96 tygodnia, trwającego badania MOR-007 z danymi do 52 tygodnia oraz trwającego badania MOR-008 z danymi do 27 tygodnia. Na temat badań MOR-007 oraz MOR-008 dodatkowo ukazały się dwie publikacje.

W trakcie trwania powyższych badań nie stwierdzono nowych lub nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa. Ogólnie, dane na temat efektów ubocznych ELS stosowanej w ww. badaniach są zbieżne z analogicznymi danymi uzyskanymi wcześniej i przedstawionymi w pierwotnej ocenie rejestracyjnej leku oraz publikacji Hendriksz 2014a. (AR Vimizim MOR-006, AR Vimizim MOR-007, AR Vimizim MOR-008, Burton 2015, Jones 2015) W niniejszej AWA przedstawiono dodatkowo wyniki z publikacji Burton 2015 (MOR-008). W badaniu MOR-008 profil bezpieczeństwa był pierwszorzędownym punktem końcowym.

**Tabela 40. Zdarzenia niepożądane w badaniu MOR-008 w przeciągu 27 tygodni – liczba (n) i odsetek (%) pacjentów [wg Burton 2015].**

Punkt końcowy	ELS 2 mg/kg/tydzień (n=15)	ELS 4 mg/kg/tydzień (n=10)	Łącznie
AE ogółem	15 (100%)	10 (100%)	25 (100%)
AE związane z leczeniem	14 (93,3%)	8 (80%)	22 (88%)
SAE ogółem	0	1 (10%)	1 (4%)
AE związane z nadwrażliwością	5 (33,3%)	3 (30%)	8 (32%)
IAR ogółem	14 (93,3%)	10 (100%)	24 (96%)
AE prowadzące do przerwania leczenia ELS	0	0	0
Zakłócenie infuzji spowodowane AE wymagającym interwencji lekarza	7/387 (1,81%)	1/264 (0,38%)	8/651 (1,23%)

Do najczęściej raportowanych AE w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień należały: ból głowy (46,7% pacjentów), gorączka (40%), wymioty (33,3%), nudności (33,3%), ból brzucha (20%) oraz zmęczenie (20%). W publikacji źródłowej podano, że nasilenie wszystkich AE było łagodne do umiarkowanego.

## **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach przeszukiwania własnego analitycy agencji zidentyfikowali dwie pełnotekstowe publikacje opisujące badania MOR-007 oraz MOR-008 – Jones 2015 oraz Burton 2015, odpowiednio, które nie zostały zidentyfikowane przez wnioskodawcę ze względu na ich publikacje po maju 2015 roku (tj. dacie wydania AKL). Dodatkowo, analitycy Agencji zidentyfikowali raporty oceniające badania MOR-006 oraz MOR-008 – AR Vimizim MOR-006 oraz AR Vimizim MOR-008, odpowiednio, które również nie zostały wyszukane przez wnioskodawcę z ww. powodu.

Dane z dodatkowo wyszukanych publikacji i opracowań przedstawiono we właściwych częściach analizy powyżej.

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

Wg ChPL Vimizim, do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) raportowanych w czasie trwania badań klinicznych nad lekiem zdarzeń niepożądanych należały:

- zaburzenia układu nerwowego: bóle i zawroty głowy
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, ból części ustnej gardła, ból w górnej części brzucha, ból brzucha, nudności
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: dreszcze
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka (ChPL Vimizim)

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie zidentyfikowali komunikatów na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne na temat wnioskowanej interwencji.

Zauważyć należy, że produkt leczniczy Vimizim opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta, zatem objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa.

### 4.3. **Komentarz Agencji**

W AKL wnioskodawcy odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający stosowanie elosulfazy alfa u pacjentów z mukopolisacharydozą typu IVA (Lyseng-Williamson 2014, brak finansowania przez przemysł). Do przeglądu włączono te same badania, które włączono do AKL wnioskodawcy; podobnie jak w analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę jakościową. Wnioski autorów przeglądu i analizy są spójne.

## 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 papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

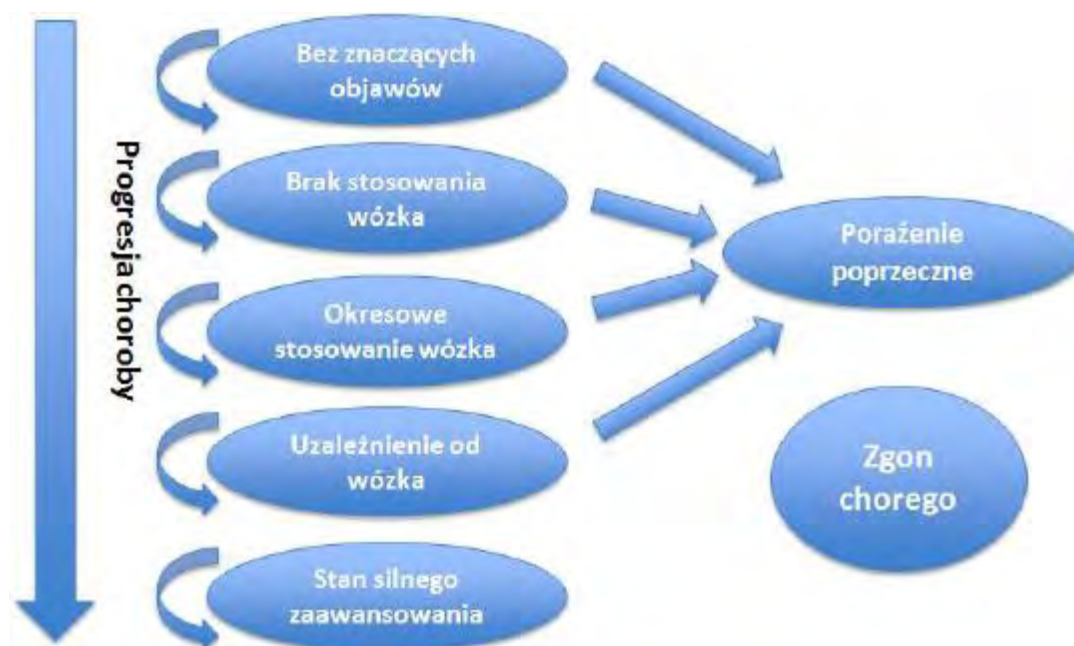
### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ELS (Vimizim) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego. ELS wraz ze standardowym leczeniem objawowym zostało porównane do standardowego leczenia objawowego definiowanego jako naturalny przebieg choroby. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), która została w rzeczonyj analizie określona jako tożsama z perspektywą NFZ. W analizie wybrano technikę kosztów-użyteczności (CUA).

W AE (analizie ekonomicznej) wnioskodawcy zastosowano model Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym (przyjęto 100 letni okres modelowania). W modelu wyszczególniono następujące stany:

- brak znaczących objawów klinicznych: chorzy są zdiagnozowani, ale nie rozwinęły się jeszcze u nich komplikacje mięśniowo-szkieletowe, takie jak koślawe kolana, spondyloza, karłowatość, nadmierna ruchomość stawów. Mogą występować u nich zmiany związane z narządem słuchu czy przerośnięcie migdałka gardłowego;
- brak stosowania wózka: chorzy, u których pojawiają się pewne komplikacje mięśniowo-szkieletowe, ale chorzy ci nie używają wózków inwalidzkich;
- okresowe stosowanie wózka: chorzy, u których objawy chorobowe ograniczające wytrzymałość i mobilność rozwinęły się w znaczącym stopniu. Chorzy ci czasem korzystają z wózków, by ograniczyć ból oraz wyczerpanie jakie towarzyszy im przy przemieszczaniu;
- uzależnienie od wózka: chorzy, u których objawy szkieletowe, ból i wyczerpanie uniemożliwiają przemieszczanie się bez pomocy wózków inwalidzkich. Chorzy są zależni od wózków, ale nie są do nich przykuci;
- porażenie poprzeczne: chorzy, którzy w wyniku operacyjnego uszkodzenia rdzenia kręgowego zostają sparaliżowani, przez co zależni są od wózka inwalidzkiego;
- silne zaawansowanie choroby: stan, w którym chorzy są całkowicie zależni od wózka inwalidzkiego oraz dodatkowo wymagają regularnej wentylacji oddechowej z powodu zaburzeń sercowo-płucnych;
- zgon: stan końcowy, pochłaniający – pacjenci w tym stanie nie generują dodatkowych kosztów ani efektów.



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności klinicznej zostały zaczerpnięte z badania MOR-005 o czasie trwania 72 tygodnie, które było przedłużeniem 24-tygodniowego badania MOR-004. Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów AE wnioskodawcy definiowali oni odpowiedź całkowitą jako zmianę w dwóch domenach (wytrzymałości oraz funkcji oddechowych), odpowiedź częściową jako zmianę w jednej z tych domen oraz brak odpowiedzi jako brak zmiany w żadnej z domen. W przypadku odpowiedzi całkowitej autorzy AE wnioskodawcy zakładali stabilizację choroby, w przypadku odpowiedzi częściowej – spowolnienie progresji choroby, a w przypadku braku odpowiedzi – progresję jak u osób nieprzyjmujących leczenia produktem Vimizim. Spowolnienie tempa progresji zostało oszacowane na podstawie ankiety eksperckiej przeprowadzonej przez wnioskodawcę na 3 ekspertach. Ryzyko śmierci w ramieniu elosulfazy alfa zostało założone na poziomie populacji ogólnej. W ramieniu komparatora ryzyko względne zgonu przyjęto na poziomie 3,03 razy wyższym niż w ramieniu interwencji na podstawie 10-letniego badania (Giugliani 2014) dotyczącego stosowania galsulfazy alfa u chorych na MPS VI.

„W modelu założono, że chorzy przebywają określoną ścieżkę progresji choroby, która uzależniona jest od ich obecnego stanu zdrowia (uwzględnionego w modelu). Progresja jest tym samym określona poprzez cztery różne miary:

#### 1. Czas do wystąpienia objawów

Miara ta jest stosowana we wszystkich cyklach jedynie dla chorych w stanie bez znaczących objawów. Chorzy w tym stanie przechodzą do kolejnego stanu zaawansowania choroby (brak stosowania wózka), gdy osiągną wiek [ ]. Zakłada się, że do tego czasu wystąpią pierwsze objawy kliniczne choroby, które doprowadzą do ograniczonej wytrzymałości i komplikacji mięśniowo-szkieletowych.

#### 2. Zmiana sposobu korzystania z wózka inwalidzkiego

Miara ta stosowana jest w pierwszym cyklu, u chorych których stan zdrowia definiowany jest poprzez użycie wózka inwalidzkiego (tj. brak użycia wózka, czasowe stosowanie wózka i uzależnienie od wózka). Wyniki oparto na zmianach w sposobie korzystania z wózka inwalidzkiego przez chorych uczestniczących w badaniu MOR-005 od momentu rozpoczęcia badania do 72. tygodnia jego trwania oraz chorych uczestniczących w badaniu naturalnego przebiegu choroby MorCAP (na podstawie wyników uzyskanych z kwestionariusza MPS HAQ 33 i 33a).

W wyniku zastosowania leczenia stan zdrowia chorych może się zarówno polepszyć (czego wynikiem będzie zmniejszenie zależności od wózka inwalidzkiego), ustabilizować (utrzymanie podobnego poziomu zależności od wózka), jak i pogorszyć (zwiększenie zależności od wózka). Chorzy, u których stwierdzono polepszenie stanu zdrowia, zmieniają stan progresji choroby poprzez powrót do stanu reprezentującego mniejszy stopień zaawansowania. Analogicznie pacjenci, których stan zdrowia się ustabilizował, nie zmieniają stanu

zawansowania choroby przypisanego im w modelu. W przypadku pogorszenia się stanu zdrowia chorych, przechodzą oni do kolejnego stanu zdrowia odzwierciedlającego odpowiedni stopień progresji choroby oraz zależności od wózka inwalidzkiego.

W obliczu braku długoterminowych danych o zmianie zależności chorych od wózka inwalidzkiego od drugiego cyklu włącznie progresję choroby w modelu odzwierciedla zmiana w wynikach testów 6MWT i FVC.

### 3. 6MWT:

Miara stosowana jest od drugiego cyklu włącznie dla pacjentów w stanach brak stosowania wózka oraz czasowe użycie wózka. Chorzy doświadczają progresji choroby na podstawie pogorszenia rocznego wyniku testu o 7 m, aż do momentu osiągnięcia wartości granicznej 6MWT, przy której przechodzą oni do stanu uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Rozwiązanie to przyjęto na podstawie wyników dwuletniego badania MorCAP, w którym zaobserwowano ciągle zmniejszanie się wyników 6MWT u chorych na MPS IV A.

### 4. FVC:

Z uwagi na fakt, że chorzy w stanie uzależnienia od wózka inwalidzkiego oraz w stanie porażenia poprzecznego mogą być niezdolni do wykonania sześciominutowego testu marszu, progresja choroby w tych stanach jest mierzona w modelu na podstawie pogorszenia wyniku testu FVC o [ ] w ciągu roku. Według opinii ekspertów klinicznych u chorych na MPS IV A postępuje pogorszenie czynności oddechowych od momentu, w którym przestają oni rosnać.”

### Uwzględnione koszty

W analizie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej, uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt leku (ELS);
- koszt podania ELS;
- koszt leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby;
- koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Dawka leku jest uzależniona od masy ciała pacjenta, która została przyjęta na podstawie badania MorCAP. W analizie przyjęto, że podanie elosulfazy alfa, która podawana jest we wlewie dożylnym, będzie rozliczane w ramach *Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*. W ramach standardowego leczenia objawowego jako koszty różniące autorzy AE wnioskodawcy zidentyfikowali zabiegi chirurgiczne, farmakoterapię oraz tlenoterapię. W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty zabiegów chirurgicznych, ze względu na niski udział pozostałych kosztów poza zabiegami chirurgicznymi.

### Użyteczności stanów zdrowia

Jakość życia dla stanów definiowanych przez zależność chorego od wózka inwalidzkiego określona została na podstawie wyników ankiety, przeprowadzonej przez Biomarin wśród chorych z mukopolisacharydozą typu IV A (nie leczonych dotychczas ELS), z wykorzystaniem standardowego kwestionariusza EQ-5D (Hendriksz 2014b). Jakość życia w stanie silnego zaawansowania choroby określono na podstawie wartości uzyskanych w grupie chorych, którzy wymagali sztucznej wentylacji, natomiast jakości życia w stanie braku znaczących objawów przyjęto na podstawie jakości życia raportowanej dla dzieci do 9 roku życia z populacji generalnej. Z kolei dla chorych w stanie paraplegii (porażenia poprzecznego) przyjęto identyczną jakość życia jak dla chorych w stanie uzależnienia od wózka.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5 % dla kosztów oraz 3,5 % dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości przetestowano wartości 5 % i 0 % dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz 5 % dla kosztów i 0 % dla wyników zdrowotnych.

Tabela 41. Dane wejściowe do modelu

Parametr	Wartość		Źródło
	Populacja		
	Stan	[ ]	MOR-001

Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach w cyklu 0	Brak znaczących objawów klinicznych		
	Brak stosowania wózka		
	Okresowe stosowanie wózka		
	Uzależnienie od wózka		
	Porażenie poprzeczne		
	Silne zaawansowanie choroby		
Masa ciała pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia	Stan		
	Brak znaczących objawów klinicznych		
	Brak stosowania wózka		
	Okresowe stosowanie wózka		
	Uzależnienie od wózka		
Wyjściowy wiek pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia	Stan		
	Brak znaczących objawów klinicznych		
	Brak stosowania wózka		
	Okresowe stosowanie wózka		
	Uzależnienie od wózka		
Odsetek mężczyzn			
Średni wiek pojawienia się objawów		Opinie ekspertów klinicznych	
Średnia roczna utrata w teście 6MWT	7 m	MOR-001	
Wynik testu 6MWT, w którym pacjent przechodzi do stanu okresowe stosowanie wózka			
Wynik testu 6MWT, w którym pacjent przechodzi do stanu uzależnienie od wózka			
Średnia roczna utrata w FVC			
Wartość FVC, przy której pacjent przechodzi do stanu silne zaawansowanie choroby		Opinie ekspertów klinicznych	
Średni czas przebywania w stanie silne zaawansowanie choroby			
<b>Skuteczność</b>			
Wydłużenie czasu do pojawienia się objawów		Opinie ekspertów klinicznych	
Odsetek odpowiadających w dwóch domenach (odpowiedź całkowita długoterminowa)		MOR-005	
Odsetek odpowiadających w jednej domenie (odpowiedź częściowa)			
RR zgonu - ELS	1	Założenie autorów AE wnioskodawcy	
RR zgonu - SoC	3,03		
<b>Użyteczności</b>			
Stan	Użyteczność (leczeni/nieleczeni)		
Brak znaczących objawów klinicznych	1 / 1		
Brak stosowania wózka	0,957 / 0,846		
Okresowe stosowanie wózka	0,693 / 0,582		
Uzależnienie od wózka	0,074 / 0,057		
Porażenie poprzeczne	0,074 / 0,057		
Silne zaawansowanie choroby	0,024 / 0,024		
<b>Koszty</b>			
CZN Vimizim		Dane wnioskodawcy	

Jednorazowy koszt podania leku Vimizim	104 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ 21/2015/DGL, Informator o umowach NFZ
Roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym leczenia chorych na MPS IV A	2 340 PLN	Założenie w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 21/2015/DGL
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych nie leczonych w programie lekowym	1 444,50 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ 79/2014/DSOZ; Informator o umowach NFZ oraz publikacje Wood 2013, Hendriksz 2013, Hendriksz 2014a i Solanki 2013

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną analizę wrażliwości. Parametry testowane w DSA zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Parametry testowane w analizie wrażliwości**

Nazwa parametru		Wartość parametru w analizie podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości
Stopa dyskonta dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stopa dyskonta kosztów	0,050	0,050
	Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	0,035	0,050
	Stopa dyskonta kosztów	0,050	0,000
	Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	0,035	0,000
	Stopa dyskonta kosztów	0,050	0,050
	Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	0,035	0,000
Wpływ leczenia na HRQoL		Tak	Nie
Uwzględnienie QoL dzieci		Nie	Tak
Początkowy rozkład chorych		MOR001	Kohorta urodzeniowa
Czas trwania zaawansowanego stanu choroby		maksimum	minimum
Opóźnienie wystąpienia znaczących objawów klinicznych		średnia	minimum
		średnia	maksimum
Wycena punktowa programu lekowego		Wycena punktowa projektu programu lekowego	Średnia wycena na podstawie programów istniejących
Horyzont czasowy		100	67
		100	38
Tempo progresji chorych z częściową odpowiedzią na leczenie		średnia	minimum
		średnia	maksimum
Tempo progresji chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie takie jak pacjentów z odpowiedzią częściową		Nie	Tak
Prawdopodobieństwo wykonania poszczególnych operacji		średnia	minimum
		średnia	maksimum
Założenie dotyczące śmiertelności		W oparciu o śmiertelność u pacjentów z MPS VI	W oparciu o wskaźnik FVC
Ryzyko względne śmiertelności		1,12	1,08
		1,12	1,17

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W związku z odnalezieniem błędów w formułach dotyczących podliczania wyników o jeden rok dłużej niż wynikałoby to z horyzontu czasowego oraz prawdopodobieństw przejść w pierwszym cyklu modelu, poniżej zaprezentowano wyniki po naprawieniu tychże błędów.

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS/z RSS)<sup>1</sup>

Parametr	ELS+SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	43 396 741,09 / [ ]	39 579,03
Koszt inkrementalny [zł]	43 357 162,06 / [ ]	
Efekt [QALY]	17,38	7,36
Efekt inkrementalny [QALY]	10,03	
ICUR [zł/QALY]	4 324 740,83 / [ ]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastąpienie terapii standardowej stosowaniem ELS z terapią standardową jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ELS z terapią standardową vs terapia standardowa wyniósł 4 324 740,83 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS oraz [ ] PLN/QALY z uwzględnieniem RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi 99,61 zł<sup>3</sup>. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości przedstawionych w Tabeli 41 nie następowała zmiana wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową. Największy wpływ na wyniki analizy miały stopy dyskontowe. Przy dyskontowaniu kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5 %, ICUR był o 42,29 % wyższy w porównaniu do analizy podstawowej, a w przypadku 5 % dyskontowania kosztów i braku dyskontowania wyników zdrowotnych ICUR obniżał się o 67,57 %.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. 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?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

<sup>1</sup> Perspektywa wspólna tożsama z perspektywą NFZ

<sup>2</sup> 125 955 PLN/QALY

<sup>3</sup> Oszacowanie własne Agencji, w związku z błędami w formułach w modelu wnioskodawcy



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy pominęli część kosztów leczenia objawowego, wskazując, że są one znikome w porównaniu do kosztu ELS i nie miałyby wpływu na wnioski końcowe z analizy.
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	W przeglądzie systematycznym została wykazana wyższa skuteczność w porównaniu do placebo w kontekście pierwszorzędnego punktu końcowego będącego surogatem. Należy jednak zwrócić uwagę, że część skuteczności zaimplementowana w modelu została założona na podstawie opinii ekspertów. Dodatkowo w badaniu nie sprecyzowano jakie interwencje stosowane były wraz z ELS i placebo.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywni, co jest zasadne ze względu na trwanie choroby przez całe życie.
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	Dyskontowanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych, której celem było określenie wpływu choroby MPS IV A na codzienne życie chorych z uwzględnieniem wpływu choroby na jakość ich życia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu dobrze obrazuje problem zdrowotny. Duża część modelu w kontekście skuteczności została oparta o niepewne założenia, co obniża jego wiarygodność.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności elosulfazy alfa oparto na badaniu o 72-tygodniowym okresie obserwacji. Autorzy AE wnioskodawcy zdefiniowali na podstawie badania odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową oraz brak odpowiedzi. W przypadku odpowiedzi całkowitej autorzy AE wnioskodawcy zakładali stabilizację choroby, w przypadku odpowiedzi częściowej spowolnienie progresji choroby, a w przypadku braku odpowiedzi progresję jak u osób nieprzyjmujących leczenia produktem Vimizim. W przypadku odpowiedzi całkowitej oraz częściowej założono dalsze przyjmowanie elosulfazy alfa. Założenia te mogą z jednej strony przeszacowywać efekty leczenia, lecz z drugiej przeszacowywać również koszty związane ze stosowaniem elosulfazy alfa.

Pojawienie się objawów choroby, według opisu modelu w AE wnioskodawcy, następuje w wieku [redacted], ze względu na to, że „zakłada się, że do tego czasu wystąpią pierwsze objawy kliniczne choroby, które doprowadzą do ograniczonej wytrzymałości i komplikacji mięśniowo-szkieletowych”. Należy jednak zauważyć, że w modelu prawdopodobieństwo przejścia ze stanu braku objawów do występowania objawów, ale braku konieczności używania wózka inwalidzkiego jest określone jako  $e^{-\frac{1}{I}}$ , gdzie I oznacza liczbę lat do wystąpienia objawów, co sprawia, że w przypadku komparatora po [redacted] jeszcze około 50 % pacjentów w modelu znajduje się w stanie bezobjawowym.

Wartości graniczne przejścia do stanów: okresowe stosowanie wózka oraz uzależnienia od wózka zostały określone na podstawie górnej granicy przedziału ufności wartości 6MWT dla danego stanu na początku badania MorCAP. W przypadku przejścia ze stanu uzależnienia od wózka do stanu silnego zaawansowania wartość graniczna poziomu FVC została określona przez ekspertów klinicznych. Średnie roczne pogorszenie wyniku 6MWT oraz FVC zostało określone na podstawie badania MorCAP, na podstawie pacjentów ze wszystkich stanów zdrowia. Rzeczywiste częstości przejść pacjentów między poszczególnymi stanami mogą być inne.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Model został wykonany w horyzoncie dożywotnym, natomiast dostępne dane dotyczą 72-tygodniowego okresu obserwacji, co sprawia że dane wejściowe i założenia są niepewne dla długiego okresu.

Różnica efektu klinicznego w postaci odpowiedzi na leczenie elosulfazą alfa w kontekście polepszenie w dwóch domenach, opisana w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA, została przeniesiona na stabilizację choroby przez całe życie, co w kontekście leczenia jest podejściem optymistycznym, a w kontekście kosztów pesymistycznym.

Wiele założeń modelu dotyczących m.in. czasu do wystąpienia objawów, odłożenia pojawienia się objawów klinicznych, prawdopodobieństw operacji oraz skutków operacji zostało oparte na opiniach 3 ekspertów, które zgodnie z klasyfikacją dowodów naukowych są na najniższym poziomie wiarygodności.

Wskaźniki śmiertelności oraz jakość życia w poszczególnych stanach zostały rozróżnione między grupą leczoną oraz nieleczoną, co może prowadzić do podwójnego naliczania korzyści klinicznej płynącej z zastosowanego leczenia ELS. Dodatkowo współczynniki SMR zostały zaczerpnięte z 10-letniego badania dotyczącego galsufazy alfa w leczeniu mukopolisacharydozy typu VI. Oszacowane w ten sposób 30,5 roku dłuższe przeżycie wśród pacjentów stosujących elosulfazę alfę w porównaniu do stosujących samo leczenie objawowe należy uznać za niemające swojego pokrycia w przedstawionych dowodach naukowych.

Autorzy AE wnioskodawcy założyli utrzymywanie się stałej wagi pacjentów rozpoczynających leczenie w danym stanie. Ze względu na zależność dawki leku od wagi założenie takie może wpływać na niedoszacowanie kosztów terapii ELS.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej oraz walidacji zewnętrznej modelu oraz o podjęciu próby przeprowadzania walidacji konwergencji, której nie przeprowadzono ze względu na brak odnalezienia innych analiz ekonomicznych. W kontekście walidacji wewnętrznej: „Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Zmiana wartości każdego z parametrów skutkowałą przewidywanym kierunkiem zmiany wartości ICUR”. Zgodnie z informacjami z AE wnioskodawcy: „Model został zwalidowany zewnętrznie poprzez porównanie średniego wieku śmierci chorych na MPS IV A, który został otrzymany w procesie modelowania, z wartościami zaczerpniętymi z publikacji” (Lavery 2014). „Dane wykorzystane do oszacowania długookresowej odpowiedzi chorych na leczenie ELS zostały walidowane przez polskich ekspertów klinicznych. Wartości wskazane w badaniu ankietowym potwierdzają wyniki wykorzystane w analizie przyjęte na podstawie MOR-005.”

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędy w formułach użytych w modelu, które zostały opisane w rozdziale 5.2.1. niniejszej AWA.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na odnalezienie błędów w arkuszu omówione w rozdziale 5.2.1. niniejszej AWA, analityk Agencji przeprowadził aktualizację wyników analizy wnioskodawcy, które zostały przedstawione w tym samym rozdziale. Dodatkowo, w związku ze zmianą wysokości progu opłacalności w Polsce, wyniki analizy progowej zostały oszacowane przez analityka Agencji w oparciu o nową wysokość progu.

## 5.4. Komentarz Agencji

W toku prac nad niniejszą AWA odnaleziono dwa raporty dotyczące analiz ekonomicznych (NICE 2015, CADTH 2015). Stany zdrowia, które były brane pod uwagę w modelach były takie same jak w analizie wnioskodawcy. W raporcie NICE poinformowano o dożywotnym horyzoncie czasowym, z maksymalnym wiekiem 100 lat (identycznie jak w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę), a w raporcie CADTH o 35-letnim horyzoncie czasowym, który również utożsamiono z horyzontem dożywotnym. Komparatorem w obu przypadkach było BSC. Wyniki dotyczące zyskanych QALY różnią się w obu analizach w stosunku do analizy wnioskodawcy. W przypadku NICE było to 27,93 vs 9,75 QALY, a różnica wynika z 1,5 % stopy dyskontowej przyjętej przez NICE. W przypadku CADTH uzyskano 8,97 vs 5,98 QALY, a różnica wynika z krótszego horyzontu analizy.

## 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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A, w wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet (BIA) wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2016 do końca grudnia 2017 roku.

W BIA rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

- Scenariusz istniejący odzwierciedla sytuację obecną, w której produkt leczniczy Vimizim nie jest refundowany z budżetu NFZ w analizowanym wskazaniu. Natomiast w docelowej populacji pacjentów jest stosowane standardowe leczenie objawowe (definiowane jako naturalny przebieg choroby).
- Scenariusz prognozowany (nowy) odpowiada sytuacji, w której produkt leczniczy Vimizim będzie stosowany w leczeniu pacjentów z mukopolisacharydozą IV A i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Lek utworzy nową (oddzielną) grupę limitową.

W analizie wnioskodawcy „biorąc pod uwagę innowacyjność leku i brak obecnie dostępnej innej substancji czynnej refundowanej w wymienionym wskazaniu, przyjęto, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, elosulfaza alfa będzie podawana wszystkim chorym kwalifikującym się do leczenia. Tym samym lek Vimizim® będzie jedynym lekiem w omawianym wskazaniu ze 100% udziałem rynkowym.”

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej.

Ponadto przeprowadzono także analizę wrażliwości, w której testowano newralgiczne parametry, tj.: masa ciała chorego (percentyl 20% i 80% z danych z badania MorCAP), wycena diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (średnia z wycen 3 programów lekowych dotyczących leczenia mukopolisacharydozy typu I, II i VI wg NFZ 21/2015/DGL).

Arkusze kalkulacyjny wnioskodawcy wykonano w programie MS Excel 2010.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania ankietowego z 2014 r. (przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych), wykonanego na zlecenie wnioskodawcy. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym przyjęto średnią z wartości otrzymanych w ww. badaniu ( ), a w wariantach skrajnych – wartość minimalną i maksymalną (odpowiednio: ). W każdym z wariantów, założono zwiększanie populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego. Na podstawie średniej z opinii eksperckich przyjęto, że przyrost liczby pacjentów będzie wynosił: % rocznie.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszt leku, jego podania, leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, „diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia”.

Nie uwzględniono kosztu standardowego leczenia objawowego, gdyż uznano go za koszt nieróżniący. W BIA wnioskodawcy takie postępowanie uzasadniono następująco: „Leczenie objawowe jest stosowane niezależnie od przeprowadzania terapii enzymatycznej, podlegają mu zarówno chorzy leczeni, jak i nieleczeni enzymatycznie. Należy zaznaczyć, że podanie elosulfazy alfa nie cofa objawów jednak pozwala na ustabilizowanie choroby przez co w długookresowej terapii wydłużony zostaje czas po jakim konieczne jest wykonanie poszczególnych zabiegów korekcyjnych czy operacji. W krótkim okresie (tzn. w horyzoncie dwuletnim, który przyjmowany jest w

niniejszej analizie wpływu na budżet) konserwatywnie nie uwzględniono różnicy w leczeniu objawowym jakie stosowane jest w standardowym leczeniu objawowych oraz w leczeniu enzymatycznym.”.

Roczny koszt elosulfazy alfa obliczono jako średni roczny koszt tej substancji czynnej dla każdego stanu zdrowia (uwzględnionego w modelu ekonomicznym) ważony odsetkiem pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia wg danych z badania MorCAP (nie zliczano chorych w wieku 0-4 lat). Do wyliczenia średniego rocznego kosztu elosulfazy alfa w każdym stanie zdrowia wykorzystano dane: z ChPL Vimizim (dawkowanie leku), z badania MorCAP (średnią masę ciała dla poszczególnych stanów zdrowia) oraz od wnioskodawcy (cenę zbytu netto produktu leczniczego Vimizim oraz informacje o proponowanym RSS).

**Tabela 45. Dane uwzględnione w BIA wnioskodawcy z badania MorCAP**

Stan zdrowia w modelu ekonomicznym	Średnia masa ciała [kg]	Odsetek chorych (bez osób w wieku 0-4 lat) [%]
Stan bez znaczących objawów	■	■
Brak stosowania wózka	■	■
Okresowe stosowanie wózka	■	■
Uzależnienie od wózka	■	■

Koszty podania leku oraz diagnostyki i monitorowania chorego oszacowano na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ 21/2015/DGL (wartość punktowa świadczenia) oraz informatora o umowach NFZ (wycena jednostkowa punktu). Założono, że koszt podania elosulfazy alfa będzie rozliczany jako świadczenie *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Przyjęto, że w koszcie podania leku zostaną rozliczone także leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe, podawane zgodnie z ChPL Vimizim, przed zastosowaniem ocenianego produktu leczniczego.

W analizie rozważono zdarzenia niepożądane, dla których wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy ocenianą technologią lekową a komparatorem, tj. związane z infuzją (wymioty, dreszcze i gorączka). Założono że leczenie tych zdarzeń niepożądanych będzie również rozliczane w koszcie podania leku.

Wycenę diagnostyki (kwalifikacji i monitorowania) chorego przyjęto jako ryczałt dla programu lekowego leczenia MPS VI (zespół Maroteaux-Lamy).

Na potrzeby scenariusza istniejącego dokonano „wyceny monitorowania i oceny skuteczności leczenia” w obecnej praktyce klinicznej leczenia MPS IV A. W tym celu wykorzystano: wytyczne Hendriksz 2014c (określono wykonywane badania diagnostyczne), istniejące programy lekowe leczenia mukopolisacharydozy typu I, II oraz VI (częstość wykonywanych badań), zarządzenie Prezesa NFZ 79/2014/AOS (wycena świadczeń specjalistycznych), założenia autorów BIA wnioskodawcy (wszyscy chorzy mają wykonywane badania).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono liczebności populacji docelowej w wariacie prawdopodobnym, a w nawiasach podano wartości dla wariantu minimalnego i maksymalnego.

**Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji [wg tab. 1 BIA i opisu BIA wnioskodawcy].**

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

**Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [wg tab. 22-23 uzupełnienia wnioskodawcy].**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty leku Vimizim	0	0	0	0
Koszty podania leku Vimizim	0	0	0	0
Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	67 891,50	69 336,00	67 891,50	69 336,00

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Koszty sumaryczne</b>	67 891,50	69 336,00	67 891,50	69 336,00
<b>Scenariusz nowy</b>				
<b>Koszty leku Vimizim</b>	108 640 868,15	110 952 375,98		
<b>Koszty podania leku Vimizim</b>	255 048,86	260 475,43	255 048,86	260 475,43
<b>Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia</b>	109 980,00	112 320,00	109 980,00	112 320,00
<b>Koszty sumaryczne</b>	109 005 897,01	111 325 171,41		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty leku Vimizim</b>	<b>108 640 868,15</b>	<b>110 952 375,98</b>		
<b>Koszty podania leku Vimizim</b>	255 048,86	260 475,43	255 048,86	260 475,43
<b>Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia</b>	42 088,50	42 984,00	42 088,50	42 984,00
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>108 938 005,51</b>	<b>111 255 835,41</b>		

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vimizim w populacji docelowej, nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o 108,94 mln PLN w 2016 r. i 111,26 mln PLN w 2017 r. w wariantach bez RSS oraz [ ] w 2016 r. [ ] w 2017 r. w wariantach z RSS. W ww. wydatkach koszty refundacji leku Vimizim w populacji docelowej, wyniosą: 108,64 mln PLN w I roku i 110,95 mln PLN w II roku finansowania w wariantach bez RSS oraz [ ] w I roku [ ] PLN w II roku refundacji w wariantach z RSS.

### 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	Założenie dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na badaniu ankietowym. Warto jednak zwrócić uwagę, że z powodu braku danych populację tę oszacowano szerszej niż to wynika z kryteriów określonych w projekcie programu lekowego (szczegóły podano w roz. 6.3.1 niniejszej AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA i ustawą o refundacji (długość pierwszej decyzji refundacyjnej).
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	Przyjęto założenie o przejęciu przez wnioskowaną technologię 100% rynku, co wydaje się zasadne w sytuacji gdy jest ona terapią dodaną do standardowego leczenia objawowego oraz brak jest innych leków refundowanych w przedmiotowym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparator wskazano standardowe leczenie objawowe definiowane jako naturalny przebieg choroby. W BIA wnioskodawcy nie szacowano kosztów tego leczenia, gdyż uznano je za koszty nieróżniące (elosulfaza alfa jest terapią dodaną do standardowego leczenia objawowego).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie wiadomo, gdyż dane udostępnione przez NFZ dotyczą szerszej populacji pacjentów niż ta zawierająca się we wnioskowanym wskazaniu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczby opakowań leków dla wnioskowanej populacji pacjentów są wyższe niż zadeklarowana we wniosku wie kości dostaw.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria np. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być refundowany w ramach programu lekowego, stąd zerowa odpłatność dla pacjenta jest właściwa.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Vimizim, gdyż nie są spełnione kryteria włączenia go do istniejących już wspólnych grup limitowych („brak jakiegokolwiek komparatora w zakresie technologii lekowych”).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Weryfikacja wewnętrzna Agencji pozwala stwierdzić, że przeprowadzone w modelu wnioskodawcy kalkulacje są poprawne. Oparto się w nich na aktualnych wycenach punktowych świadczeń. Natomiast wątpliwości wzbudzają warunki podawania produktu leczniczego Vimizim, a tym samym założenia przyjęte do oszacowania kosztu podania tego leku. Niepewności związane są głównie z rzeczywistą liczbą pacjentów z populacji docelowej czy masą ciała pacjentów, czyli parametrami, których zmiana w największym stopniu wpływała na wyniki z analizy.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że lek Vimizim będzie przyjmowany w ramach ambulatorium, natomiast 2 z 3 ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wskazało że będzie to „podaż w warunkach szpitalnych”. Jeden z tych ekspertów uzasadnił swój wybór następująco „z powodu nielicznych opisów stosowania preparatu najbezpieczniejszą formą jego podawania będzie leczenie szpitalne, tak jak odbywa się to w pozostałych przypadkach leczenia enzymatycznego”. Trzeci z ekspertów odwołał się do ChPL Vimizim, w którym poinformowano, że niniejszy lek powinien być podawany przez właściwie wyszkolonego pracownika medycznego umiejącego postępować w nagłych wypadkach medycznych, a w przypadku pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje - można rozważyć jego podawanie w warunkach domowych pod nadzorem odpowiednio przeszkolonego personelu medycznego. Świadczenie *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonywanym programem* ma niższą wycenę (2 pkt.) niż np. *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* (9 pkt.) czy też *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* (10 pkt.). W związku z czym podawanie ocenianego leku w szpitalu spowodowałoby wzrost kosztów podawania w porównaniu z tymi przedstawionymi w analizie wnioskodawcy.

W uzupełnieniach wnioskodawcy poinformowano, że populację docelową wskazaną we wniosku oszacowano w oparciu o ostateczny kształt projektu programu lekowego (ustalonego w drodze negocjacji z Ministerstwem Zdrowia). Liczebność tej populacji nie różni się jednak od liczebności populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (określoną na podstawie ChPL Vimizim i pierwotnego kształtu projektu programu lekowego), a także od liczebności populacji z wnioskowanym wskazaniem (wg BIA wnioskodawcy jest to populacja spójna z ChPL Vimizim). W uzupełnieniach wnioskodawcy podano również, że w wyniku konsultacji treści programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia zmianie uległy kryteria włączenia do projektu programu. Zgodnie z nowymi kryteriami do programu lekowego będą się kwalifikować pacjenci w wieku co najmniej 5 lat, z głębokim deficytem enzymu GALNS w leukocytach lub fibroblastach oraz zostaną z niego wykluczeni chorzy z ciężką lub zaawansowaną postacią choroby. Jak poinformowano w uzupełnieniach wnioskodawcy na podstawie opinii [REDACTED]

[REDACTED] Nie zidentyfikowano także zwalidowanej miary deficytu GALNS ani żadnego granicznego poziomu enzymu czy też definicji ciężkiej lub zaawansowanej postaci choroby, co utrudniało dokładne określenie takich chorych. „W związku z tym konserwatywnie przyjęto, że kryteria te nie spowodują zawężenia populacji względem populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.”

Wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, roczna liczebność pacjentów z przedmiotową chorobą, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 20-30 chorych obecnie, a częstość nowych rozpoznań wynosi 1/rok. Dane te wskazują na niższą liczbę tych pacjentów w przyjętym horyzoncie czasowym niż to oszacowano w BIA wnioskodawcy. Warto również zwrócić uwagę, że [REDACTED], ankietowany przez Agencję, wskazał większą liczbę pacjentów z ocenianą jednostką chorobową niż pacjentów, z tą chorobą, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową (różnica 6-16 osób; patrz roz. 3.3. niniejszej AWA). Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez niego w Polsce jest co najmniej 1 osoba z zespołem Morquio A w wieku < 5 lat. Powyższe informacje

wskazują na rozbieżności między danymi pozyskanymi przez wnioskodawcę, a tymi pozyskanymi przez Agencję, co przekłada się na niepewność dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów z populacji docelowej.

Do obliczenia masy ciała pacjenta wykorzystano dane z badania MorCAP. Było to duże badanie obejmujące 325 pacjentów z MPS IVA bez względu na wiek i ciężkość objawów. Autorzy BIA wnioskodawcy wykorzystali jedynie dane dla pacjentów w wieku >5 lat, czyli zgodnie z kryterium wiekowym określonym w projekcie programu lekowego. Z populacji tej nie wyłączono chorych np. z ciężką lub zaawansowaną postacią choroby, jak wskazano w projekcie programu lekowego, wydaje się jednak, że nie powinno mieć to większego wpływu na przyjęte wartości masy ciała. Mimo to wartości wykorzystane w BIA wnioskodawcy są niższe niż te określone przez jednego eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję<sup>4</sup>. Dawkowanie leku Vimizim zależy od masy ciała pacjenta, w związku z czym parametr ten znacząco wpływa na koszt ocenianej substancji czynnej.

W analizie wnioskodawcy nie oszacowano kosztów standardowego leczenia objawowego (definiowanego jako naturalny przebieg choroby), zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym, gdyż uznano je za koszty nieróżniące porównywane scenariusze. Wydaje się jednak, że koszty te mogą się różnić między scenariuszami, np. z powodu różnego tempa progresji choroby. Mimo to, eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, poinformowali, że nie jest wiadome czy leczenie objawowe stosowane z lub bez produktu leczniczego Vimizim będzie się różniło między sobą. Jednocześnie zwrócili uwagę, że wnioskowana technologia lekowa nie zastąpi dotychczas stosowanego leczenia objawowego, gdyż jest terapią przyczynową (rozbieżności w celu terapeutycznym).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza wrażliwości [wg tab. 22-25 uzupełnienia wnioskodawcy].

Koszty inkrementalne	Testowany parametr (wartość)	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>		<b>108 938 005,51</b>	<b>111 255 835,41</b>		
<b>Wariant minimalny</b>	Liczba populacji docelowej (43, 44 w 2. kolejnych latach)	99 666 685,89	101 984 515,79		
<b>Wariant maksymalny</b>	Liczba populacji docelowej (55, 56 w 2. kolejnych latach)	127 480 644,74	129 798 474,65		
<b>Analiza wrażliwości</b>	Masa ciała (wartość minimalna)	70 867 664,57	72 375 487,23		
	Masa ciała (wartość maksymalna)	129 343 894,03	132 095 891,78		
	Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia (1 933,33 PLN)	108 921 712,17	111 239 195,41		

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że w największym stopniu na wyniki wpływały dwa parametry, tj.: liczba pacjentów, u których będzie stosowany wnioskowany lek oraz masa ciała chorych. Łączne wydatki płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją produktu leczniczego Vimizim będą się mieścić w zakresie od 70,87 mln do 129,34 mln PLN w 2016 r. i od 72,38 mln do 132,10 mln PLN w 2017 r. w wariantcie bez RSS oraz [ ] w 2016 r. [ ] w 2017 r. w wariantcie z RSS (odpowiednio dla minimalnej i maksymalnej wartości masy ciała pacjenta).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W modelu wnioskodawcy nie odnaleziono błędów w obliczeniach.

Natomiast wątpliwości wzbudza przyjęcie przez autorów BIA wnioskodawcy założenia, że lek Vimizim będzie podawany w ambulatorium, natomiast wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, lek ten będzie podawany głównie w szpitalu (szczegóły podano w roz. 6.3.1. niniejszej AWA). Podanie w szpitalu może być realizowane w ramach 3 rodzajów świadczeń, tj.: *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* (9 pkt.), *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* (9 pkt.) lub też *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* (10 pkt.). Do programu lekowego będą mogli być kwalifikowani zarówno dorośli, jak i dzieci, w związku z czym w poniższych obliczeniach przyjęto średnią wartość punktową ze świadczenia realizowanego w jednej bądź w drugiej grupie (9,5 pkt.).

<sup>4</sup> Ekspert wskazał, że średnia masa ciała u pacjenta z wnioskowanej populacji jest dwukrotnie większa w stanie bez znaczących objawów oraz półtorakrotnie większa w stanie okresowe stosowanie wózka i stanie uzależnienie od wózka w porównaniu z wartościami określonymi przez autorów BIA wnioskodawcy. Ekspert nie podał średniej masy ciała dla pacjentów w stanie zdrowia: brak stosowania wózka.

**Tabela 19. Obliczenia własne analityka Agencji – podanie leku w ramach hospitalizacji**

Koszty inkrementalne [PLN]		Perspektywa NFZ (bez RSS/z RSS)	
		I rok	II rok
Oszacowania autorów BIA wnioskodawcy – wariant podstawowy	podania leku Vimizim	255 048,86	260 475,43
	całkowite	108 938 005,51 /	111 255 835,41 /
Oszacowania analityka Agencji	podania leku Vimizim	1 211 482,07	1 237 258,29
	całkowite	109 894 438,72 /	112 232 618,27 /

Podawanie ocenianego leku w szpitalu spowodowałoby 4,75-krotny wzrost kosztów podawania w porównaniu z tymi przedstawionymi w analizie wnioskodawcy. Zmiana tego parametru powoduje jednak niewielki wpływ na całkowite wydatki NFZ, gdyż różnica między obliczeniami analityka Agencji a obliczeniami autorów BIA wnioskodawcy wynosi poniżej 1% bez względu na zastosowanie czy niezastosowanie RSS.

## 6.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono specyficznych danych epidemiologicznych dotyczących zespołu Morquio A w populacji polskiej. Natomiast odnalezione dane są różnorodne, w związku z czym trudno wskazać faktyczną liczbę pacjentów z tą jednostką chorobową. Aktualnie u pacjentów z zespołem Morquio A ze środków publicznych finansowane jest jedynie leczenie objawowego, dlatego refundacja wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wzrost wydatków ponoszonych przez NFZ.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna (AR) ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z objęciem finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A) w ramach programu lekowego.

Jako rozwiązanie wskazano możliwość obniżenia ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach chemioterapii przy przedłużaniu decyzji refundacyjnej. Według autorów AR wnioskodawcy „kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 4% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu odbywałaby się tym samym na zasadach negocjacji podmiotów odpowiedzialnych z Narodowym Funduszem Zdrowia.”

Roczną wielkość refundacji poszczególnych leków przyjęto zgodnie z danymi NFZ za okres styczeń-grudzień 2014 r. (liczba zrefundowanych opakowań) na niezmienionym poziomie dla okresu niniejszej analizy.

**Tabela 19. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [wg tab. 2 AR wnioskodawcy].**

Zaproponowane rozwiązanie	Wysokość oszczędności [PLN]
Oszczędności w ramach programu lekowego	219 553 716,76
Oszczędności w ramach chemioterapii	48 893 069,27
Suma oszczędności	<b>268 446 786,03</b>

Łączna suma oszacowanych środków finansowych, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania zaproponowanego rozwiązania kompensuje dwuletnie wydatki z perspektywy NFZ, ponoszone w związku z refundacją produktu leczniczego Vimizim, oszacowane przez wnioskodawcę.

Warto zwrócić uwagę, że wartość 4% jest założeniem autorów AR wnioskodawcy i dopiero taka wartość obniżki limitów refundacyjnych w poszczególnych grupach powoduje oszczędności, które pozwalają na pokrycie wydatków NFZ związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 50. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL i innych dokumentów/publikacji wraz z komentarzem analityków Agencji

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Inne dokumenty/publikacje	Opinie ekspertów klinicznych	Komentarz analityków Agencji
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego: „Do leczenia w ramach programu kwalifikowani są pacjenci w wieku co najmniej 5 lat (...)”	„Większość pacjentów otrzymujących Vimizim w trakcie badań klinicznych była w wieku dziecięcym i młodzieżowym (5 do 17 lat). <b>W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 15 dzieci z MPS IVA w wieku poniżej 5 lat</b> (9 miesięcy do < 5 lat) otrzymywało 2 mg/kg mc. leku Vimizim raz w tygodniu przez 52 tygodni. Bezpieczeństwo i parametry farmakodynamiczne u tych pacjentów są zgodne z wynkami obserwowanymi u pacjentów w wieku 5 do 57 lat”	<p><u>Wytyczne Hendriksz 2014c</u>: Leczenie elosulfazą alfa należy wdrożyć od razu po potwierdzeniu diagnozy MPS IVA.</p> <p><u>AR Vimizim</u>: Leczenie pacjentów w wieku poniżej 5 roku życia może być rozpoczęte, chociaż populacja ta nie była objęta badaniem MOR-004, jakkolwiek dane na temat ich leczenia będą dostępne w związku z prowadzeniem badania MOR-007. <b>Ważne jest, aby rozpocząć leczenie takich pacjentów tak wcześnie, jak to możliwe.</b> CHMP uznało, że dane na temat bezpieczeństwa dla 15 pacjentów w wieku poniżej 5 roku życia są zbieżne z analogicznymi danymi dla pacjentów w wieku 5-57 lat i nie obserwowano niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w tej populacji. CHMP zaproponowało w związku z tym taką zmianę wskazania zaproponowanego przez aplikanta, aby podkreślić, że Vimizim jest wskazany do leczenia pacjentów z MPS IVA w każdym wieku – proponowane przez aplikanta wskazanie brzmiało: <i>Vimizim jest wskazany w leczeniu mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A, MPS IVA, wskazanie ostatecznie zatwierdzone brzmi: Vimizim jest wskazany w leczeniu mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A, MPS IVA), u pacjentów w każdym wieku.</i></p> <p><u>AR Vimizim MOR-007</u>: Wyniki klinicznego, jednoramiennego badania MOR-007 na 15 pacjentach w wieku poniżej 5 lat leczonych elosulfazą alfa przez 52 tygodnie potwierdzają obecne wskazanie dla ocenianego produktu leczniczego u pacjentów w każdym wieku.</p> <p><u>Jones 2015</u>: Publikacja (<i>ahead of print</i>) przedstawia wyniki klinicznego, jednoramiennego badania MOR-007 na 15 pacjentach w wieku poniżej 5 lat leczonych elosulfazą alfa przez 52 tygodnie. Badanie wykazało, że elosulfaza alfa w przedmiotowej populacji chorych jest dobrze tolerowana, dane na temat jej profilu bezpieczeństwa pochodzące z ww. badania są zbieżne z tymi uzyskanymi we wcześniej przeprowadzonych badaniach, lek zmniejsza stężenie KS w moczu, a pacjenci go przyjmujący wykazują trend w kierunku zwiększenia wzrostu względem porównywalnej populacji z badania MorCAP.</p>	Dr Sykut-Cegielska: „W związku z opublikowanym ostatnio doniesieniem jak niżej, aktualnie nie ma podstaw do ograniczenia wieku pacjentów kwalifikowanych do programu.” (ekspert podaje dane bibliograficzne publikacji Jones 2015)	Ze względu na genetyczne podłoże choroby i jej rozwój/progresję od urodzenia, a także dostępne dane, rozważyć należy wprowadzenie takich zapisów w przedmiotowe kryteria kwalifikacji do programu, aby umożliwiły leczenie również pacjentów poniżej 5 roku życia.

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Inne dokumenty/publikacje	Opinie ekspertów klinicznych	Komentarz analityków Agencji
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego: „Do leczenia w ramach programu kwalifikowani są pacjenci, u których rozpoznano mukopolisacharydozę typu IVA na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego oraz <b>wykazania głębokiego deficytu aktywności enzymu GALNS w leukocytach lub fibroblastach, potwierdzonego badaniem molekularnym (...)</b>” oraz</p> <p>Badania diagnostyczne: „Badania przy kwalifikacji: 1) oznaczenie aktywności GALNS w leukocytach lub fibroblastach, potwierdzone badaniem molekularnym”</p>	nd	<p><u>Hendriksz 2014a</u>: do największego populacyjnie (n=176), kontrolowanego placebo, zaślepionego i randomizowanego badania MOR-004 kwalifikowani byli pacjenci z diagnozą zespołu Morquio IVA na podstawie obrazu klinicznego i objawów oraz z <b>udokumentowaną zredukowaną aktywnością enzymu GALNS lub testem genetycznym potwierdzającym diagnozę.</b></p>	<p>Dr Sykut-Cegielska: „W sekcji „Badania przy kwalifikacji” w p.1 powinno być „oznaczenie aktywności GALNS w leukocytach lub fibroblastach, <b>lub</b> badaniem molekularnym. Uzasadnienie: Badanie molekularne nie jest niezbędne dla ustalenia pewnego rozpoznania choroby Morquio A.”</p>	<p>Rozważyć należy wprowadzenie takiego zapisu w kryteria kwalifikacji do programu, a w konsekwencji badań diagnostycznych wykonywanych w ramach tego programu, zgodnie z którym choroba może być diagnozowana na podstawie, m.in.: aktywności enzymu GALNS lub badania molekularnego.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego: „Do programu nie są kwalifikowani pacjenci z <b>ciężką lub zaawansowaną postacią choroby.</b>”</p>	nd	<p><u>Wytyczne Hendriksz 2014c</u>: Dotychczasowa obserwacja pacjentów cierpiących na MPS IVA wskazuje, że <b>nie można ich klasyfikować na podgrupy w oparciu o obraz kliniczny choroby, jej nasilenie i/lub progresję.</b> Wynika to z różnorodności cech genotypowych i fenotypowych, ograniczonych danych o przebiegu naturalnym i patofizjologii choroby oraz faktu, że pacjent może wykazywać nasiloną postać choroby w jednej domenie, ale nie w innej (np. można obserwować ciężką postać oddechową, ale normalny wzrost). Z tego powodu leczenie zespołu Morquio jest różnorodne i powinno zależeć od objawów klinicznych.</p> <p><u>Hendriksz 2014a</u>: w kryteriach włączenia i wyłączenia największego populacyjnie (n=176), kontrolowanego placebo i randomizowanego badania MOR-004 <b>brak było wzmianki o postaci choroby.</b></p>	-	<p>Program lekowy nie podaje definicji ciężkiej i zaawansowanej postaci choroby.</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Inne dokumenty/publikacje	Opinie ekspertów klinicznych	Komentarz analityków Agencji
Kryteria wyłączenia z programu lekowego: 1) „ <b>znaczny postęp choroby</b> pomimo leczenia w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych”	nd	<u>Hendriksz 2014a</u> : opis największego populacyjnie (n=176), kontrolowanego placebo i randomizowanego <b>badania MOR-004 nie wskazuje, aby pacjenci w nim leczeni mieli być z niego wykluczani w przypadku stwierdzenia znacznego postępu choroby lub generalnie braku skuteczności leczenia</b> . Ponadto, jak wskazują dostępne dane, ze 177 pacjentów zrandomizowanych do badania, ukończyło je (po zaplanowanych 24 tygodniach) 175 osób. Co do dwóch pacjentów, którzy nie ukończyli badania, jeden nie otrzymał żadnej dawki leku i został wykluczony z badania z powodu niepotwierdzenia diagnozy zespołu MPS IVA, drugi wycofał zgodę na udział w badaniu po pierwszej infuzji z powodu trudności logistycznych związanych z dojazdami na podania leku. Zatem ogromna większość z włączonych pacjentów ukończyła zaplanowane 24 tygodnie leczenia, co więcej, w kolejnym etapie weszła w rozszerzoną fazę badania (tj. do badania MOR-005).	Dr Sykut-Cegielska: „Pod określeniem „znaczny postęp choroby” rozumiem nasilenie objawów klinicznych i/lub wystąpienie powikłań choroby jak np. kompresja rdzenia kręgowego, konieczność mechanicznej wentylacji czy niewydolność krążenia. Jednak opinie o znacznym postępie choroby powinny być sformułowane indywidualnie dla każdego leczonego pacjenta.”	Program lekowy nie podaje definicji znacznego postępu choroby czy kryteriów, jakie muszą spełnić pacjenci, aby leczenie w ich przypadku uznane było za nieskuteczne lub skuteczne, lecz w niewystarczającym stopniu. Dostępne dane nie pozwalają określić momentu, do którego leczenie elosulfazą alfa powinno być kontynuowane w aspekcie jej skuteczności.  <b>Brak jasnych kryteriów wyłączenia z programu w aspekcie skuteczności leczenia jest istotnym problemem interpretacyjnym jego zapisów.</b> Zauważać może bowiem na zarówno całościowej efektywności terapii, jak i jej kosztach w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Warto też zwrócić uwagę, na zapisy programu lekowego w części dotyczącej:

- świadczeniobiorcy „(...) weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii”. Nie jest jasne, na jakiej podstawie wskazano, że weryfikacja leczenia ma się odbywać co 6 miesięcy. Nie jest też w programie wyjaśnione, jakimi kryteriami należałoby się kierować w ocenie efektywności zastosowanej terapii. Brak jasnego sposobu/algorytmu oceny efektywności leczenia jest istotnym problemem interpretacyjnym jego zapisów. Zauważać może bowiem na zarówno całościowej efektywności terapii, jak i jej kosztach w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.
- badań diagnostycznych: przy kwalifikacji i/lub monitorowaniu, tj.: „10) ocena bólu w wybranej skali; 11) ocena jakości życia na podstawie ankiety wg wieku pacjenta”, które nie wskazują konkretnych skal/kwestionariuszy służących do pomiaru bólu i jakości życia pacjentów uczestniczącym w programie. Ocena tych parametrów tymi samymi narzędziami wśród wszystkich pacjentów, umożliwiłaby pozyskanie zbiorczych informacji na temat skuteczności terapii. Dodatkowo w projekcie programu lekowego „ocena jakości życia na podstawie ankiety wg wieku pacjenta” jest badaniem przeprowadzanym tylko podczas monitorowania leczenia co 365 dni. Warto byłoby rozważyć wykonanie takiej oceny także na etapie badań przy kwalifikacji do programu, tak by móc określić zmiany w jakości życia pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia w stosunku do kolejnych, raportowanych okresów podczas monitorowania.

Ponadto wg [redacted] – „W opisie dotyczącym wykonywanych co 365 dni badań dołączyłabym ponowną ocenę radiologiczną fragmentów kośćca, jeżeli ulegną nasileniu objawy bólowe lub pojawia się znaczące ograniczenie ruchomości w stosunku do poprzedniego badania fizykalnego”.

Podsumowując, zapisy przedmiotowego programu lekowego są w wielu miejscach niejasne i nieprecyzyjne. Definiowanie w rozważanej jednostce chorobowej pewnych pojęć może być utrudnione, m.in. ze względu na jej rzadkość, zatem niewystarczającą ilość danych, a także bardzo różnorodny obraz klinicznych, jaki może przyjmować. Ten sam problem dotyczy leczenia tego schorzenia elosulfazą alfa ze względu na ograniczone dane pochodzące z dotychczas przeprowadzonych nad rozważanym lekiem badań. Niemniej jednak, ze względu na niejasną efektywność terapii w długim czasie stosowania, którego najprawdopodobniej wymaga, oraz jej duże koszty w rutynowej praktyce klinicznej, wprowadzenie pewnych uściśleń wydaje się konieczne. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do kryteriów włączenia, które zważają na wyborze odpowiednich do leczenia pacjentów oraz kryteriów wyłączenia, które zważają na długości terapii. Umożliwi to optymalne leczenie lekiem pacjentów, którzy mogą odnieść największe z niego korzyści przy zminimalizowaniu jego kosztów.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa) we wnioskowanym wskazaniu 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 – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.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 w dniach 12. i 16.11.2015 r. (aktualizacja: 28.12.2015 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego: Vimizim, elosulfase. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację pozytywną z ograniczeniem i 4 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na: dodatkową korzyść kliniczną związaną z leczeniem elosulfazą alfa oraz fakt, że choroba jest rzadka a pacjenci nie mają innych opcji terapeutycznych, z wyjątkiem leczenia paliatywnego. W rekomendacjach negatywnych wzięto głównie pod uwagę: niepewną korzyść kliniczną związaną z leczeniem elosulfazą alfa i/lub niepewne wyniki analizy ekonomicznej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vimizim [opracowanie własne]**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015	Leczenie pacjentów z mukopolisacharydozą typu IV A (zespół Morquio A)	<p>Elosulfaza alfa (Vimizim), w obrębie swojego zarejestrowanego wskazania, <b>jest rekomendowana</b> do finansowania ze środków publicznych <u>według warunków określonych w <i>managed access agreement</i></u>. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych dotyczących całkowitej korzyści, uznano że koszt elosulfazy alfa zawierający <i>patient access scheme</i> był zbyt wysoki do jego rekomendowania poza <i>managed access agreement</i>. Jednak przekonujący był fakt, że istnieją wystarczające dowody wskazujące, że niektórzy pacjenci dobrze reagują na to leczenie, co uzasadnia jego dalsze badanie kosztów i korzyści w codziennej praktyce klinicznej, w <i>managed access agreement</i>, w celu dostarczenia większej ilości informacji.</p> <p>Do kryteriów rozpoczęcia leczenia należą, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszyscy pacjenci muszą mieć potwierdzoną diagnozę MPS IVA wg kryteriów diagnostycznych określonych w Wood 2012;</li> <li>• wszyscy pacjenci muszą mieć potwierdzenie w teście enzymatycznym, podwyższony siarczan keratanu w moczu i analizę mutacji;</li> <li>• pacjenci mogą rozpocząć leczenie ty ko po uzyskaniu pełnego zestawu podstawowych kryteriów;</li> <li>• oczekuje się, że pacjenci/rodzince będą przychodzić na ocenę 3 razy w roku w obrębie 14 miesięcznego okresu;</li> </ul> <p>Terapię przerywa się, gdy pacjent nie jest zgodny z oceną do kontynuowania terapii (za nie zgodnego uznaje się mniej niż 3 obecności na ocenie w jakimkolwiek 14 miesięcznym okresie); pacjent ma niepowodzenie leczenia, tzn. spełnia 4 z 5 kryteriów określonych dla pacjentów wcześniej nieleczonych enzymatycznie, którzy odpowiadają lub dla pacjentów będących w długoterminowych badaniach; pacjent nie jest zdolny do tolerancji infuzji z powodu ciężkich działań niepożądanych z nią związanych, które nie mogą ustąpić. Pacjent, który przerywa leczenie, powinien być dalej monitorowany w celu pogorszenia choroby i mierzenia innych klinicznych objawów (co pozwoli na zebranie ważnych informacji).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2015	Leczenie pacjentów w każdym wieku z mukopolisacharydozą typu IV A (zespół Morquio A)	<p>Produkt leczniczy Vimizim (elosulfasa alfa) <b>nie jest rekomendowany</b> do stosowania w obrębie szkockiego <i>National Health Service</i> (NHS).</p> <p>W podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo różnice w średniej w teście przejścia dystansu w 6 minut były istotnie statystycznie dłuższe w grupie elosulazy alfa (podawana co tydzień) niż placebo w 24 tygodniu.</p> <p>Przedłożone przez firmę uzasadnienie dotyczące kosztów leczenia w związku z jego korzyścią kliniczną nie było wystarczające i w dodatku firma nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej do zaakceptowania przez SMC</p> <p>Podczas przygotowania rekomendacji wzięto pod uwagę opinie środowiska pacjentów i lekarzy (Patient and Clinician Engagement – PACE).</p>
CADTH 2015	Leczenie pacjentów z mukopolisacharydozą typu IV A	<p>Elosulfaza alfa <b>nie jest rekomendowana</b> do umieszczenia na liście leków refundowanych.</p> <p>Podczas 1 RCT podwójnie zaślepionego III fazy kontrolowanego placebo (MOR-004, N=177) wykazano, że leczenie elosulfazą alfa było istotnie statystycznie lepsze w porównaniu z placebo w poprawie przejścia dystansu w 6 minut (dopasowana LS średnia różnica: 22,5 m (95% CI: 4; 41), kliniczny związek tych wyników jest niepewny. Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy elosulfazą alfa a placebo pod względem poprawy wytrzymałości pacjentów z MPS IV A, mierzonej testem wejścia po schodach przez 3 minuty (dopasowana LS średnia różnica: 1,1 stopień/minutę (95% CI: -2,1; 4,4). Leczenie elosulfazą alfa nie wykazało poprawy w innych klinicznych punktach końcowych, w tym redukcji bólu, zmęczenia, progresji choroby czy potrzeby interwencji chirurgicznej.</p> <p>W listopadzie 2015 r. podmiot odpowiedzialny złożył ponownie wnioski o ocenę zasadności finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii medycznej.</p>
PBAC 2014	Leczenie pacjentów z mukopolisacharydozą typu IV A	<p>Produkt leczniczy Vimizim (elosulfasa alfa) <b>nie jest rekomendowany</b> do wpisania na listę leków refundowanych stosowanych w ramach programu leków wysoko-specjalistycznych.</p> <p>W badaniach nie wykazano wyraźnej klinicznie istotnej korzyści związanej z leczeniem elosulfazyną alfa, a oszacowany współczynnik ICUR był niewiarygodny oraz nieakceptowalnie wysoki.</p>
AWMSG 2014	Leczenie pacjentów w każdym wieku z mukopolisacharydozą typu IV A (zespół Morquio A)	<p>Z powodu braku złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny produkt leczniczy Vimizim (elosulfasa alfa) <b>nie może być przyjęty</b> do stosowania w obrębie walijskiego NHS u pacjentów w każdym wieku z mukopolisacharydozą typu IVA (zespół Morquio).</p>
GBA 2014	Leczenie pacjentów w każdym wieku z mukopolisacharydozą typu IV A (zespół Morquio A)	<p>Produkt leczniczy Vimizim (elosulfasa alfa) <b>jest rekomendowany</b> do umieszczenia na liście leków refundowanych.</p> <p>Niniejsza technologia lekowa jest związana z niewielką dodatkową korzyścią.</p>
HAS 2014	Leczenie pacjentów w każdym wieku z mukopolisacharydozą typu IV A (zespół Morquio A)	<p>Produkt leczniczy Vimizim (elosulfasa alfa) <b>jest rekomendowany</b> do wpisania na listę leków refundowanych stosowanych w szpitalnictwie.</p> <p>Aktualna korzyść jest istotna. Produkt leczniczy Vimizim dostarcza umiarkowanej dodanej korzyści klinicznej (CAV III) u pacjentów z zespołem Morquio A, ponieważ jest to poważną chorobą, jedyną dostępną alternatywą jest leczenie paliatywne, a elosulfaza alfa ma umiarkowaną skuteczność pod względem oceny dystansu przejścia pokazanym w krótkim okresie obserwacji.</p> <p>Ustalono, że w obrębie maksymalnie 5 lat będzie miała miejsce ponowna ocena tej technologii medycznej na podstawie długookresowych wyników z rejestru (stworzonego zgodnie z zaleceniami EMA).</p> <p>Zwrócono także uwagę na istotności wykonywania skriningu w kierunku tej choroby u noworodków, co umożliwi wczesne rozpoczęcie terapii uzupełniającej.</p>

Ponadto holenderski ZN jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla ocenianej technologii medycznej. Natomiast irlandzki NCPE zaleca przeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej przed wydaniem rekomendacji dla przedmiotowego leku w zarejestrowanym wskazaniu.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A)	nie
Belgia	-	-	-
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	-	-	-
Dania	100%	Leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A)	nie
Estonia	-	-	-
Finlandia	-	-	-
Francja	-	-	-
Grecja	-	-	-
Hiszpania	-	-	-
Holandia	-	-	-
Irlandia	-	-	-
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	-	-	-
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	Leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A)	nie
Norwegia	-	-	-
Portugalia	-	-	-
Rumunia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Słowenia	-	-	-
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	-	-	-
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100%	Leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A)	nie
Włochy	-	-	-

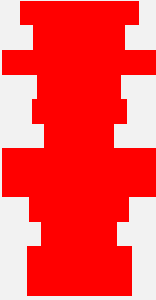
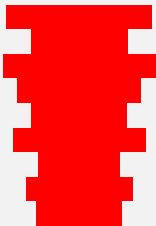
Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vimizim jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Wszędzie poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, a finansowanie dotyczy wskazanie zgodnego z ChPL. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.



## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

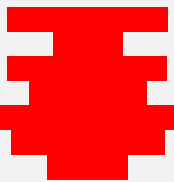
Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	„Technologia zarejestrowana w EMA dla wskazania mukopolisacharydoza typu IVA.”	„Względnie krótki okres doświadczeń w stosowaniu technologii, a więc skąpe jeszcze dowody co do skuteczności leczenia.”	„W mojej opinii technologia powinna być finansowana, ponieważ jest zarejestrowana dla leczenia mukopolisacharydozy typu IVA, tj. choroby, dla której do tej pory nieznanne było skuteczne leczenie. Wobec braku alternatywnej terapii przedmiotowa technologia powinna być dostępna dla pacjentów z mukopolisacharydozą typu IVA rozpoznaną na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego oraz potwierdzoną wykazaniem głębokiego deficytu aktywności enzymu GALNS w leukocytach lub fibroblastach lub badaniem molekularnym.”
	-	„Ograniczona liczba chorych, brak przekonywujących wyników badań o skuteczności leczenia, brak określenia dolnej granicy wieku stosowania leku, od którego można spodziewać się poprawy klinicznej – to są argumenty przeciwko finansowaniu programu lekowego, na podstawie naszej wiedzy w chwili obecnej.”	„Obecnie wiemy o efektach leczenia enzymatycznego na podstawie danych z wyników badań klinicznych, które były prowadzone na dużej grupie chorych i zostały opublikowane w”: Hendriksz 2014a. „Pozostałe publikacje nie zawierają jasno sformułowanych zaleceń, co do konieczności stosowania zastępczego leczenia enzymatycznego.  W UE (EMA) lek jest zarejestrowany od kwietnia 2015 nie ma więc szerszej porcjestracyjnych obserwacji. Biorąc pod uwagę wyniki leczenia enzymatycznego w innych mukopolisacharydozach, przez podobieństwo patomechanizmu do MPS IV A nie należy się spodziewać wpływu na układ kostny (wzrost u dzieci) ani na poprawę wiotkości więzadeł i zmian stawowych. Wczesne rozpoczęcie leczenia miałyby na pewno korzystny wpływ na przebieg choroby ale konieczne są dalsze badania dla ustalenia optymalnego wieku rozpoczęcia leczenia.”
	„ (...) Publikacje dotyczące leczenia preparatem elosulfaza alfa są na razie nieliczne. Dotychczasowe wielośrodkowe badania prowadzone nad preparatem wskazują na poprawę stanu klinicznego pacjentów.  Opracowania Burton et al., Hendriksz, wskazują na poprawę kliniczną m in zdolności ruchowych – w ocenie użyto m in 6 minutowy test chodu, który ulegał poprawie w trakcie stosowania preparatu. Natomiast tzw. (3-min <i>stair climb test</i> (3MSCT) nie uległ statystycznej poprawie przy stosowanych dawkach od 2 mg/kg/tydzień. Redukowała istotnie także ilość siarczanu keratanu w moczu pacjentów. Natomiast nie wykazano obiektywnego wpływu na ewentualną reorganizację struktury kostnej (Tomatsu). U około 20% pacjentów obserwowano także działania uboczne stosowania preparatu (wymioty, wzrost temperatury, bóle głowy) w trakcie	Nie podano.	„Jak dotąd w Polsce terapia enzymatyczna w przypadku niektórych mukopolisacharydoz znalazła zastosowanie. Długoletnia obserwacja pacjentów wskazuje na spowolnienie progresji ww. chorób, co w efekcie skutkuje poprawą ich jakości życia. Podobnego efektu należy się spodziewać po wprowadzeniu preparatu Vimizim (elosulfaza alfa). Powyżej przedstawiłam dostępne dane na poparcie ww. tezy.  Liczba pacjentów chorujących na mukopolisacharydozę typu IV A jest niewielka, jak dotąd nie jesteśmy w stanie zaproponować im innej alternatywnej terapii skutkującej pełnym wyleczeniem.”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	infuzji, tylko u 2-3% stały się one powodem przerwania terapii. Reakcje anafilaktyczne i alergiczne były obserwowane u niewielkiej liczby prowadzonych pacjentów i ustępowały po zastosowaniu standardowej terapii w trakcie 24 godzin.” <sup>5</sup>		

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 54. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„W związku z ogromnym cierpieniem spowodowanym uszkodzeniami wielonarządowymi, niskim wzrostem, zmniejszoną wydolnością oddechową i wysiłkową, wtórne zaniki masy mięśniowej, niedomykalność zastawki aorty, zmętnienie rogówki oka, wymaganej stabilizacji złącza kręgowo-czaszkowego i innych odcinków kręgosłupa, wdrożenie leczenia hamującego rozwój choroby jest jak najbardziej zasadne zwłaszcza, że pacjenci charakteryzują się wysokim poziomem inteligencji oraz świadomością skutków wywołanych chorobą.”</p>	<p>„Biorąc pod uwagę przynależność naszego Stowarzyszenia do Międzynarodowej sieci MPS (International MPS Network), która daje możliwość stałych i bezpośrednich kontaktów z pacjentami, którzy brali udział w próbach klinicznych i nie odnotowali poważniejszych skutków ubocznych w trakcie prowadzonych badań.”</p>	<p>„Po doświadczeniach własnych i podopiecznych Stowarzyszenia mogę stwierdzić jednoznacznie, że nie jest problemem choroba na którą chorujemy lecz brak leku lub brak finansowania leczenia, które jest jedyną alternatywą dla osoby chorej. Odbiera się choremu nie tylko możliwość leczenia, ale i również nadzieję, która jest niezbędna w procesie leczenia. Pacjenci z Mukopolisacharydozą typ IVA Morquio, brakujący enzym galaktoz-6-sulfataza, jest najczęściej występującym typem we wszystkich populacjach. W przeciwieństwie do innych MPS w zespole Morquio typu A u pacjentów zdiagnozowanych w Polsce <u>nie występuje upośledzenie umysłowe</u>, wręcz przeciwnie pacjenci z MPS IV A zazwyczaj mają bardzo wysoki poziom inteligencji i pełną świadomość skutków swojej choroby.”</p>

<sup>5</sup> Burton BK, Berger KI, Lewis GD, Tarnopolsky M, Treadwell M, et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. Am J Med Genet A. 2015, 167(10):2272-81.

Tomatsu S, Sawamoto K, Alméciga-Díaz CJ Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. Drug Des Devel Ther. 2015 1;9:1937-53.

Schweighardt B, Tompkins T, Lau K et al.: Immunogenicity of Elosulfase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy in Patients With Morquio A Syndrome: Results From MOR-004, a Phase III Trial. Clin Ther. 2015 May 1;37(5):1012-1021.

Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. Mol Genet Metab. 2015 ;114(2):178-85.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/kg masy ciała, 1 fiole. po 5 ml, kod EAN: 5909991137632 w leczeniu mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A). Wnioskowany produkt leczniczy ma być stosowany w ramach programu lekowego, którego projekt załączono do dokumentacji wniosku.

### Problem zdrowotny

Mukopolisacharydoza typu IVA (MPS IVA, zespół Morquio, ICD-10 E76.2) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie (poprzez dziedziczenie autosomalne recesywne) chorobą spichrzania lizosomalnego spowodowaną przez nieprawidłową budowę genu kodującego enzym lizosomalny 6-sulfatazę N-acetylogalaktozaminy (GALNS). Enzym ten odpowiedzialny jest za degradację glikozoaminoglikanów (GAGs), do których należą m.in. siarczan keratanu oraz siarczan 6-chondroityny. Brak lub niewystarczająca aktywność GALNS prowadzi do stopniowego spichrzania GAGs w tkankach i narządach organizmu, co jest przyczyną postępującego uszkodzenia m.in. układu oddechowego, krwionośnego, kostnego, a także aparatu widzenia i słyszenia. Pomimo wielu zmian ze strony narządów wewnętrznych, rozwój umysłowy chorych nie odbiega od normy.

Pacjenci z szybko postępującą chorobą przeżywają do drugiej lub trzeciej dekady życia. Rzadko raportowano przeżycia dłuższe niż 60 lat u osób z chorobą wolno postępującą.

Zapadalność na MPS IVA szacuje się w zakresach od 1 na 76 000 do 1 na 640 000 żywych urodzeń, w zależności od populacji. Na potrzeby nadania statusu leku sierocemu dla substancji leczniczej elosulfaza alfa oszacowano, że chorobowość MPS IVA wynosi 0,06 na 10 000 żywych urodzeń na terenie Unii Europejskiej.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano obecnie stosowane standardowe leczenie objawowe nakierowane na łagodzenie objawów choroby i obejmujące farmakoterapię, fizjoterapię, tlenoterapię, chirurgię oraz rehabilitację.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa elosulfazy alfa w leczeniu pacjentów z mukopolisacharydozą typu IV A. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące ELS 2 mg/kg/tydzień z ELS 2 mg/kg/eow oraz placebo (MOR-004) i jedno badanie porównujące ELS 2 mg/kg/tydzień z ELS 4 mg/kg/tydzień (MOR-008). Włączono też trzy interwencyjne badania bez randomizacji (MOR-005, MOR-002, MOR-100) oraz badanie oceniające naturalną historię choroby (MorCAP). W badaniu MOR-004 Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ELS 2 mg/kg/tydzień a PLC w odniesieniu do jakości życia. Po 24 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad placebo w zakresie odległości przebytej w 6MWT po 24 tygodniach, który był pierwszorzędnym punktem końcowym. Wykazano również istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których w trakcie 24 tygodni badania pojawiła się potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych: 3MSCT, stężenie SK w moczu, parametrach pulmonologicznych.

Badanie MOR-005 stanowiło jednoramienną kontynuację badania MOR-004. [REDACTED]

Porównano także stosowanie ELS z naturalnym przebiegiem choroby, który oceniano w badaniu MorCAP. W badaniach MOR-004/MOR-005 [REDACTED]

[REDACTED]. W badaniu MorCAP po 2 latach wykazano zmniejszenie odległości przebytej w sześciominutowym teście chodu (6MWT) oraz liczby schodów pokonanej w ciągu 3 minut (3MSCT) oraz zwiększenie FVC i MVV w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Należy zwrócić uwagę na rozbieżność w punktach czasowych, w których dokonywano pomiarów, która uniemożliwia dokładne porównanie stosowania ELS z naturalnym przebiegiem choroby.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu MOR-004 zdarzenia niepożądane obserwowano właściwie u wszystkich pacjentów i w większości były one łagodne lub umiarkowane, w grupach ELS w porównaniu do grupy PLC można przy tym było zauważyć mniejszy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń łagodnych i większy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń umiarkowanych i ostrych. Ogółem, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi określonymi przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z lekiem były gorączka, wymioty, ból głowy i nudności w grupach PLC, ELS 2 mg/kg/eow i ELS 2 mg/kg/tydzień, odpowiednio, i były one łagodne lub umiarkowane.

Do większości zdarzeń niepożądanych w badaniu należały łagodne lub umiarkowane zdarzenia typu IAR (zdarzenia niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego z podanym lekiem, które obserwowano w czasie od rozpoczęcia do końca 1 dnia po zakończeniu podawania leku), takie jak wymioty, gorączka oraz ból głowy. Wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli IAR, otrzymali i tolerowali kolejne infuzje. Reakcje nadwrażliwości obserwowane w badaniu u ok. 12% w grupie PLC i 20-27% w grupach ELS były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

U ok. 15-22% pacjentów z grup ELS zaobserwowano zdarzenia, które doprowadziły do przerwania lub zakończenia podawania leku, przy czym nie stwierdzono tego typu zdarzeń w grupie PLC.

W żadnej z grup nie było pacjenta, u którego zaszła konieczność zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania nie doszło też do zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały najczęściej w grupie ELS 2 mg/kg/tydzień – u ok. 15% pacjentów. Trzech pacjentów z grup ELS doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, które w ocenie badaczy związane były z zastosowanym lekiem.

Dane uzupełniające z innych badań przeprowadzonych nad ELS, w tym przeprowadzonych na populacjach nieobjętych badaniem MOR-004, potwierdzają obserwacje i wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania tej substancji wyciągnięte na podstawie ww. RCT. W ich trakcie nie doszło też do zgonu żadnego z pacjentów.

Zauważyć należy, że ze względu na potencjalnie długi, tj. nawet wieloletni czas, przez który lek może być stosowany u pacjentów cierpiących na MPS IVA, dotychczas zebrane dane na temat jego bezpieczeństwa z relatywnie krótkich nad nim badań na relatywnie małych populacjach są niewystarczające do wykrycia i oceny takich zdarzeń niepożądanych, które objawiają się po dłuższym czasie, czy są efektem kumulacji dawki. Aby uzupełnić powyższe braki, w tym przedstawić długoterminowe dane na temat skuteczności, w ramach warunkowego dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu jego podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do utworzenia i prowadzenia rejestru chorych na MPS IVA leczonych elosulfazą alfa przez ok. 10 następnych lat. Ponadto, Vimizim objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem AE wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce ELS (Vimizim) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (tożsamej z perspektywą NFZ), techniką kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zmiana stosowania ELS z terapią standardową w miejsce terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ELS z terapią standardową vs terapia standardowa wyniósł 4 324 740,83 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] z uwzględnieniem RSS. Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący w Polsce próg opłacalności wnioskowana technologia lekowa jest kosztowo-nieefektywna.

Ze względu na odnalezienie w AKL wnioskodawcy badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad technologią alternatywną, nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Struktura modelu dobrze obrazuje problem zdrowotny.

Duża część modelu w kontekście skuteczności została oparta o niepewne założenia, co obniża jego wiarygodność. Model został wykonany w horyzoncie dożywotnym, natomiast dostępne dane dotyczą 72-tygodniowego okresu obserwacji, co sprawia że dane wejściowe i założenia są niepewne dla długiego okresu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letni horyzoncie czasowym (2016-2017 r.).

Rozpatrywano w niej dwa scenariusze: istniejący (produkt leczniczy Vimizim we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany) oraz nowy (produkt leczniczy Vimizim będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego).

Wg analizy podstawowej wnioskodawcy finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vimizim we wnioskowanym programie lekowym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 108,94 mln i 111,26 mln

PLN w wariantcie bez RSS ( ) w kolejnych, dwóch latach. Analiza wariantów skrajnych wnioskodawcy wskazała, że wydatki NFZ będą się plasować między 70,87-129,34 mln PLN i 72,38-132,10 mln PLN w wariantcie bez RSS ( ) w dwóch kolejnych latach.

Należy zwrócić uwagę, że niepewna jest rzeczywista liczba pacjentów z populacji docelowej oraz masa ich ciała, czyli parametry, których zmiana w największym stopniu wpływała na wyniki z analizy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ze względu na genetyczne podłoże choroby i jej rozwój/progresję od urodzenia, a także dostępne dane kliniczne, rozważyć należy wprowadzenie takich zapisów w przedmiotowe kryteria kwalifikacji do programu, aby umożliwiły leczenie również pacjentów poniżej 5 roku życia.

Ponadto rozważyć należy wprowadzenie takiego zapisu w kryteria kwalifikacji do programu, a w konsekwencji badań diagnostycznych wykonywanych w ramach tego programu, zgodnie z którym choroba może być diagnozowana na podstawie, m.in.: aktywności enzymu GALNS lub badania molekularnego. W części dotyczącej badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji sugeruje się dodanie oceny jakości życia (aby umożliwić porównanie wartości początkowych tego parametru do wartości monitorowanych w trakcie leczenia), a przy monitorowaniu co 365 dni – ocenę radiologiczną fragmentów kośćca (jeżeli ulegną nasileniu objawy bólowe lub pojawia się znaczące ograniczenie ruchomości w stosunku do poprzedniego badania fizykalnego) oraz określenie konkretnych skal/kwestionariuszy służących do pomiaru bólu i jakości życia (w celu uzyskania zbiorczych wyników, mierzonych tym samym instrumentem).

Program lekowy nie podaje definicji ciężkiej i zaawansowanej postaci choroby oraz znacznego postępu choroby czy kryteriów, jakie muszą spełnić pacjenci, aby leczenie w ich przypadku uznane było za nieskuteczne lub skuteczne, lecz w niewystarczającym stopniu. Dostępne dane nie pozwalają określić momentu, do którego leczenie elosulfazą alfa powinno być kontynuowane w aspekcie jej skuteczności. Brak jasnych kryteriów wyłączenia z programu w aspekcie skuteczności leczenia jest istotnym problemem interpretacyjnym jego zapisów. Zauważać może bowiem na zarówno całościowej efektywności terapii, jak i jej kosztach w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, w tym 2 pozytywne (niemiecka, francuska), 1 pozytywna z ograniczeniem do jej stosowania w ramach *Managed Access Agreement* (angielska) oraz 4 negatywne (szkocka, walijska, kanadyjska, australijska). W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę na: dodatkową korzyść kliniczną związaną z leczeniem elosulfazą alfa, rzadkość choroby oraz możliwość leczenia jedynie terapią paliatywną. Natomiast w rekomendacjach negatywnych oparto się głównie na: niepewnej korzyści klinicznej elosulfazy alfa i/lub niepewnych wynikach analiz ekonomicznych.

## 13. Źródła

Badania pierwotne	
Hendriksz 2014a	Hendriksz C. J., Burton B., Fleming T. R. et al., Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study, <i>J Inher Metab Dis</i> (2014) 37:979-990
Hendriksz 2014b	Hendriksz Ch.J., Lavery Ch., Coker M. i in., Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2014, 9: 32
Giugliani 2014	Giugliani R., Lampe Ch., Guffon N. i in., Natural History and Galsulfase Treatment in Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy Syndrome)—10-Year Follow-Up of Patients who Previously Participated in an MPS VI Survey Study, <i>American Journal of Medical Genetics</i> 2014
Burton 2015	Burton K. B., Berger K. I., Lewis G. D. et al., Safety and Physiological Effects of Two Different Doses of Elosulfase Alfa in Patients With Morquio A Syndrome: A Randomized, Double-blind, Pilot Study, <i>American Journal of Medical Genetics Part A</i> (2015) 2272-2281
Jones 2015	Jones S. A., Bialer M., Parini R. et al., Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 years, <i>Pediatric Research</i> accepted article preview online 02 September 2015; doi:10.1038/pr.2015.169
AR Vimizim	Assessment Report Vimizim, 20 February 2014, EMA/357933/2014, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Procedure No. EMEA/H/C/002779/0000
AR Vimizim MOR-007	Assessment Report Vimizim, 23 October 2014, EMA/CHMP/636347/2014, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Procedure No. EMEA/H/C/002779/II/0004
AR Vimizim MOR-008	Assessment Report Vimizim, 23 July 2015 EMA/532454/2015 Procedure Management and Committees Support Division, Procedure no: EMEA/H/C/002779/P46/006
AR Vimizim MOR-006	Assessment Report Vimizim, 20 August 2015 EMA/592423/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Procedure No. EMEA/H/C/002779/P46 004
MOR-005 CSR	Materiały wnioskodawcy
BioMarin 2013	Briefing Document For The Endocrinologic And Metabolic Drugs Advisory Committee <a href="http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm375127.pdf">http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm375127.pdf</a>
Przegląd systematyczny	
Lyseng-Williamson 2014	Lyseng-Williamson KA. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). <i>BioDrugs</i> . 2014 Oct;28(5):465-75. doi: 10.1007/s40259-014-0108-z.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Hendriksz 2014c	Hendriksz C. J., Berger K. I., Giugliani R. et al., International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome, <i>American Journal of Medical Genetics Part A</i> (2015) 11-25
AWMSG 2014	All Wales Medicines Strategy Group. Statement of Advice: Elosulfase alfa (Vimizim®) concentrate for solution for infusion. September 2014
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC Final Recommendation. Elosulfase alfa (Vimizim — BioMarin Pharmaceuticals [Canada] Inc.) Indication: Mucopolysaccharidosis IVA. March 25, 2015
GBA 2014	Gemeinsame Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa. November 2014
HAS 2014	Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion: VIMIZIM, 1 mg/ml, concentrate for solution for infusion B/1 (CIP: 3400958672705). 1 October 2014
NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics. Elosulfase alfa (Vimizim®) <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/elosulfase-alfa-vimizim/">http://www.ncpe.ie/drugs/elosulfase-alfa-vimizim/</a> 16.11.2015 r. (aktualizacja 28.12.2015 r.)
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type Iva. Highly specialised technologies. 16 December 2015
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document ELOSULFASE ALFA 1 mg/mL concentrate for solution for infusion, 5mL vial; Vimizim®; Biomarin Pharmaceutical Australia Pty Ltd. November 2014 PBAC Meeting

SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. elosulfase alfa, 1mg/mL concentrate for solution for infusion (Vimizim®) SMC No. (1072/15). 07 August 2015
ZN	Zorginstituut Nederland. Elosulfase alfa (Vimizim) voor behandeling van Morquio A syndroom <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/lopende+dossiers/geneesmiddelen/elosulfase-alfa-vimizim-voor-behandeling-van-morquio-a-syndroom.html">https://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/lopende+dossiers/geneesmiddelen/elosulfase-alfa-vimizim-voor-behandeling-van-morquio-a-syndroom.html</a> 16.11.2015 r. (aktualizacja 28.12.2015 r.)
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Vimizim	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimizim, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf</a> , dostęp 09.11.2015
Pediatrya	Kubica K, Kawalec W. Pediatrya tom 1. Wyd. 3. Warszawa: wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008: strony od 201 do 202
NFZ 21/2015/DGL	Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
NFZ 79/2014/DSOZ	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ	Strona Narodowego Funduszu Zdrowia <a href="http://www.nfz.gov.pl/">http://www.nfz.gov.pl/</a> (data ostatniego wejścia: 28.12.2015 r.)
Sullivan 2011	Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.J., Ghushchyan V., Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom, Medical Decision Making 2011, 31(6): 800-804
MZ V-VI 2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
Hendriksz 2013	Hendriksz C.J., Harmatz P., Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IV A, Molecular Genetics and Metabolism 2013, 110:s. 54-64
Wood 2013	Wood J., Sames L., Moore A., Multifaceted roles of ultra-rare and rare disease patients/parents in drug discovery, Drug Discovery Today 2013, Volume 18: 21-22
Solanki 2013	Solanki G.A., Martin K.W., Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio Brailsford of Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management, Journal of Inherited Metabolic Diseases 2013, 36:s. 339-355
Lavery 2014	Lavery C., Hendriksz C., Mortality in Patients with Morquio Syndrome A, JIMD Reports 2014

## 14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego i analiza efektywności klinicznej dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 27.05.2015 r.
- Zał. 2. [REDACTED] Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 22.05.2015 r.
- Zał. 3. [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 22.05.2015 r.
- Zał. 4. [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 22.05.2015 r.
- Zał. 5. Aneks do raportu HTA dla leku Vimizim (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (Zespół Morquio A), Warszawa, 14.12.2015 r.