



IGNORANTIA NOCET

Naglazyme<sup>®</sup> (galsulfaza)  
w leczeniu chorych  
na mukopolisacharydozę typu VI  
(Zespół Maroteaux – Lamy’ego)

Analiza uzasadnienia ceny  
Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o.

Warszawa, 21 stycznia 2016r.

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	⊗ Koncepcja i opracowanie analizy; ⊗ Podsumowanie, wnioski i dyskusja; ⊗ Kontrola jakości;
[REDACTED]	⊗ Koncepcja i opracowanie analizy;

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED].

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Analiza uzasadnienia ceny .....</b>	<b>11</b>
1.1. Status leku sierocego .....	11
1.2. Waga problemu zdrowotnego i naturalny przebieg choroby .....	12
1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa .....	15
1.4. Jakość życia chorych na MPS i ich opiekunów .....	19
1.5. Koszt terapii galsulfazą .....	23
1.5.1. Koszt galsulfazy .....	24
1.5.2. Koszt podania leku .....	26
1.5.3. Koszt standardowego leczenia objawowego .....	27
1.5.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	27
1.5.5. Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych .....	28
1.5.6. Całkowite koszty różniące .....	28
1.6. Szacowane wydatki budżetowe .....	29
1.7. Badania i rozwój realizowane przez firmę BioMarin .....	30
1.8. Aktywność biznesowa BioMarin w Polsce .....	31
1.9. Wnioski .....	32
<b>2. Załączniki .....</b>	<b>34</b>
2.1. Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia MPS VI .....	34

---

---

2.2. Dane refundacyjne leku Naglazyme <sup>®</sup> .....	35
2.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	37
<b>3. Spis tabel .....</b>	<b>38</b>
<b>4. Bibliografia.....</b>	<b>40</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
3MSCT	ang. <i>3 minute stair climb test</i> – test 3-minutowego wchodzenia po schodach
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GAG	ang. <i>glycosaminoglycans</i> – glikoaminoglikany
GALNS	ang. <i>galactosamine-6-sulfatase</i> – enzym N-acetylogalaktozaminy-6-sulfatazy
ICUR	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
mg	miligram
ml	mililitr
MPS	ang. <i>mucopolysaccharidosis</i> – mukopolisacharydoza
MPS IV	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV</i> - mukopolisacharydoza typu IV
MPS IV A	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV A</i> - mukopolisacharydoza typu IV A
MPS VI	ang. <i>mucopolysaccharidosis type VI</i> - mukopolisacharydoza typu VI
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
rhASB	ang. <i>recombinant human arylsulfatase B</i> – galsulfaza (rekombinowana forma arylosulfatazy B)
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TK	tomografia komputerowa

---

## Streszczenie

Niniejsza analiza zawiera ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Naglazyme® (galsulfaza, rhASB) w leczeniu mukopolisacharydozy typu VI (MPS VI, choroba Maroteaux – Lamy’ego).

MPS VI to lizosomalna choroba spichrzeniowa, która objawia się w pierwszych miesiącach życia. Ta rzadka patologia jest dziedziczną i postępującą chorobą spowodowaną niedoborem enzymu. U wszystkich chorych występują poważne objawy kliniczne takie jak: spowolnienie wzrostu i nieprawidłowości dotyczące stawów i układu kostnego, zaburzenia funkcji układu sercowo-naczyniowego oraz płuc, ucisk rdzenia kręgowego, nawracające zakażenia dróg oddechowych oraz zakażenia laryngologiczne, zmętnienie rogówki oraz znaczne skrócenie przewidywanego czasu przeżycia. Inteligencja chorych na MPS VI jest prawidłowa. W naturalnym przebiegu choroby w wyniku stopniowej systematycznej progresji i nasilenia objawów chorzy najpierw stają się uzależnieni od wózka inwalidzkiego, by ostatecznie zostać złożonym chorobą (chorzy zostają „przykuci do łóżka”). W przypadku choroby szybko postępującej, zgon występuje w wieku nastoletnim lub w okolicach 20. roku życia, natomiast w przypadku wolno postępującej choroby, w okolicach 40.-50. roku życia. Chorzy umierają najczęściej z powodu infekcji, powikłań chirurgicznych oraz z powodu niewydolności oddechowej lub zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Obecnie leczenie MPS VI jest ograniczone do leczenia objawowego, przeszczepienia szpiku kostnego (BMT) lub przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT). HSCT jest związane ze znaczną chorobowością i śmiertelnością i dlatego nie jest zalecane jako leczenie pierwszej linii. W leczeniu objawowym stosowane są zabiegi chirurgiczne (najczęściej związane z układem oddechowym), tlenoterapia oraz farmakoterapia (niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki na niewydolność oddechową i na niewydolność serca, antybiotyki). Obecne leczenie MPS VI jest tożsame z naturalnym przebiegiem choroby, ponieważ jego celem jest głównie łagodzenie objawów. Nie wpływa ono jednak w istotny sposób na tempo progresji choroby ani na przeżycie chorego.

Produkt Naglazyme® jest jedynym lekiem opatentowanym ze wskazaniem do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI (MPS VI; niedobór 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy; zespół Maroteaux-Lamy’ego), nie istnieje inny porównywalny lek i dla żadnego leku nie określono

---

---

takiego samego celu terapeutycznego. Galsulfaza stanowi pierwszą terapię, która leczy zasadniczą przyczynę choroby. Lek przeciwdziała progresji, wydłuża przeżycie oraz poprawia wydolność i jakość życia chorego bez względu na jego wiek. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rhASB zostało udowodnione w ramach przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.

Dnia 24 stycznia 2006 roku lek Naglazyme<sup>®</sup> uzyskał autoryzację rynkową Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu MPS VI u chorych w każdym wieku. Jeszcze wcześniej, 14 lutego 2001 roku, EMA nadała leкови Naglazyme<sup>®</sup> status leku sierocego (EU/3/01/025) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu zagrażającej życiu i chronicznie upośledzającej chorobie, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej. Obecnie w Polsce żyje [REDAKTOWANE] chorych na MPS VI, którzy wymagają leczenia.

Do końca grudnia 2015 roku lek Naglazyme<sup>®</sup> był opcją terapeutyczną refundowaną przez płatnika publicznego w ramach *Programu Lekowego Leczenia Mukopolisacharydozy Typu VI (Zespół Maroteaux – Lamy) (ICD-10 E 76.2)*. Lek wydawany był wówczas chorym bezpłatnie. Od stycznia 2016 roku lek jednak nie jest refundowany, przy czym koszt terapii nier refundowanej przewyższa możliwości samodzielnego jej finansowania przez chorych.

## **METODYKA ANLIZY**

Wskazanie do stosowania galsulfazy należy uznać za ultra rzadkie. Ponadto lek Naglazyme<sup>®</sup> posiada status leku sierocego. W związku z tym, w ramach raportu oceny technologii medycznych, przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Naglazyme<sup>®</sup>, zakładając podejście egalitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej w tym przypadku.

W opracowaniu skupiono się na ogromnej wadze problemu zdrowotnego, dostępnych opcjach terapeutycznych oraz możliwych korzyściach zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii. Ponadto zaprezentowano koszt stosowania terapii wnioskowanej technologii oraz oszacowano przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z roczną terapią chorego w warunkach Polskich. Równie istotną częścią opracowania jest przybliżenie aktywności biznesowej podmiotu odpowiedzialnego (Biomarin Pharmaceutical Inc.) w Polsce oraz wskazanie na wysoką innowacyjność jego produktów poprzez określenie wydatków na badania i rozwój w zakresie prac nad lekami znajdującymi zastosowanie w leczeniu chorób rzadkich i ultra-rzadkich.

---

Ocena korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej terapii opiera się na przedstawieniu najważniejszych wyników badań klinicznych porównujących galsulfazę z placebo oraz na interpretacji kluczowych wyników długookresowej terapii lekiem (skuteczność praktyczna), które zestawiono z wynikami badań dla naturalnego przebiegu choroby.

Koszt jednostkowy terapii skalkulowano przy uwzględnieniu urzędowej ceny zbytu na poziomie [REDAKTOWANE] oraz proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). Wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej oszacowano przy uwzględnieniu estymowanej wielkości populacji docelowej oraz kosztów całkowitych terapii, na które składają się koszt leku, koszt podania leku oraz koszt związany z monitorowaniem i oceną skuteczności terapii.

## WYNIKI ANALIZY

Zastosowanie leczenia rhASB wiąże się z dużymi korzyściami dla chorych na MPS VI oraz ich najbliższego otoczenia.

W głównym badaniu klinicznym, wykazano istotną statystycznie poprawę w wyniku testów wydolnościowych tj. 12MWT (pierwszorzędowy punkt końcowy), 6MWT, 3MSCT, a także obniżenie poziomu GAG w moczu u chorych otrzymujących galsulfazę względem naturalnego przebiegu choroby (PLC). Ponadto, skuteczność terapii została potwierdzona wynikami długoletnich badań, zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych (obecnie dostępne są dane nawet dla 10-letniego okresu obserwacji). Na szczególną uwagę zasługują wyniki 10 letniego badania wskazujące na znaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych stosujących rhASB względem naturalnego przebiegu choroby. Współczynnik śmiertelności w przypadku chorych nieleczonych wyniósł 50% (7/14) a w przypadku stosujących galsulfazę 16,5% (17/103) (nieskorygowany współczynnik HR, 0,24; 95% CI, 0,10–0,59). Śmiertelność chorych stosujących galsulfazę alfa jest 3,03 razy mniejsza niż w grupie chorych niepoddawanych enzymatycznej terapii zastępczej.

Profil bezpieczeństwa leku uznano za korzystny. W dodatku, w najnowszych raportach dotyczących bezpieczeństwa, nie zaobserwowano dodatkowych negatywnych efektów lub zagrożeń związanych z podawaniem galsulfazy względem dotychczasowego stanu wiedzy.



Koszt pojedynczej fiołki leku Naglazyme® wynosi [REDAKTOWANE]. W oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia 2014 do września 2015 roku ustalono, że miesięcznie chory zużywa średnio 33,14 fiołek leku (w zakresie około 30-37 fiołek). Dane te potwierdzają informacje przekazane przez Wnioskodawcę, wedle których chory zużywa przeciętnie 34 fiołki leku miesięcznie. Miesięczny koszt terapii jednego chorego to [REDAKTOWANE]. Uwzględniając fakt, że w Polsce [REDAKTOWANE] wymaga leczenia rhASB można oszacować roczne obciążenie dla budżetu płatnika wynikające z kosztu leku na poziomie [REDAKTOWANE]. Uwzględniając zaproponowaną przez Wnioskodawcę umowę podziału ryzyka wydatki zostaną zredukowane [REDAKTOWANE].

### **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

Refundacja leczenia galsulfazą zapewni chorym na MPS VI dostęp do odpowiedniego, skutecznego leczenia. Wymierną korzyścią terapii rhASB jest wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych przy jednoczesnej poprawie jakości życia chorych i ich opiekunów.

Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje żadna skuteczna, alternatywna terapia dla wnioskowanej technologii lekowej. Dostępne metody zakładają leczenie objawowe, którego wyniki dalece odbiegają od rezultatów uzyskanych podczas terapii rhASB.

Naglazyme® jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób ultra rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych lub odstępnie od przeprowadzania klasycznej analizy ekonomicznej, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi.

W Polsce żyje obecnie jedynie [REDAKTOWANE], którzy wymagają terapii lekiem Naglazyme®. Z tej przyczyny decyzja refundacyjna nie będzie stanowiła znaczącego obciążenia budżetu płatnika publicznego. Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia (MZ) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy RSS, w ramach której zobowiązuje się [REDAKTOWANE].

[REDACTED]

Warto zaznaczyć, że Wnioskodawca reprezentuje podmiot aktywny biznesowo na rynku Polskim. [REDACTED]

[REDACTED]

**Biorąc pod uwagę ultra rzadkie wskazanie do stosowania leku Naglazyme®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia enzymatycznego finansowanie leku Naglazyme® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.**

---

## 1. Analiza uzasadnienia ceny

Mukopolisacharydoza typu VI to genetyczna choroba progresywna, która w znaczący sposób wpływa na życie codzienne chorego i jego rodziny, co znajduje szerokie konsekwencje społeczne. Oczekiwana długość życia chorych na MPS VI jest znacznie krótsza niż w przypadku osób w populacji generalnej, a ciężkie objawy kliniczne dodatkowo obniżają jakość życia tych chorych. MPS VI jest chorobą ultra rzadką, [REDACTED] [4]. Naglazyme<sup>®</sup> jest jedynym lekiem przeznaczonym do leczenia chorych na MPS VI i posiada status leku sierociego przyznany przez EMA [7].

W niniejszej pracy wskazano argumenty przemawiające za refundacją leku Naglazyme<sup>®</sup>, przy założeniu podejścia egalitarystycznego (zakładające solidarność społeczeństwa) w podejmowaniu decyzji refundacyjnej [6, 15]. Podejście egalitarystyczne zakłada, że wszyscy chorzy powinni mieć dostęp i prawo do odpowiedniego leczenia odzwierciedlając w ten sposób preferencje społeczne i potrzebę ratowania życia.

### 1.1. Status leku sierociego

Dnia 24 stycznia 2006 roku lek Naglazyme<sup>®</sup> uzyskał autoryzację rynkową Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu MPS VI u chorych w każdym wieku. Jeszcze wcześniej, 14 lutego 2001 roku, EMA nadała leкови Naglazyme<sup>®</sup> status leku sierociego (EU/3/01/025) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu zagrażającej życiu i chronicznie upośledzającej chorobie, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej [7]. Obecnie w Polsce żyje [REDACTED] chorych na MPS VI, którzy wymagają leczenia.

MPS VI należy do ultra rzadkich chorób. Szacuje się, iż w Unii Europejskiej częstość występowania tej jednostki chorobowej wynosi 0,0088 do 0,024 na 10 000 osób (od 1:43 261 wśród tureckich imigrantów mieszkających w Niemczech do 1:1 505 160 w populacji szwedzkiej). Według dostępnych danych do 2011 roku MPS VI rozpoznano u około 1100 chorych na świecie [14]. Biorąc pod uwagę powyższe dane na temat zapadalności i rozpowszechnienia, chorobę tę kwalifikuje się do chorób ultra rzadkich. Choroba uznawana jest za ultra rzadką gdy jej rozpowszechnienie nie przekracza 1 przypadku na 50 000 osób [12, 15, 23].

---

---

**Przyjmując podejście egalitarystyczne (zakładające solidarność społeczną) oraz uwzględniając status leku sierocego rozważanej technologii medycznej należy podkreślić, że formalny próg opłacalności i klasyczna analiza ekonomiczna nie jest właściwym miernikiem wspomagającym proces podejmowania decyzji refundacyjnej.**

## **1.2. Waga problemu zdrowotnego i naturalny przebieg choroby**

MPS VI jest dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, postępującą chorobą związaną z przeładowaniem lizosomów na skutek niedoboru enzymu o nazwie 4-sulfataza N-acetylogalaktozaminy. Niedobór tego enzymu powoduje zablokowanie stopniowego rozkładania związków chemicznych przez siarczan dermatanu (glikozaminoglikan), co prowadzi do jego kumulacji wewnątrzkomórkowej w lizosomach w różnych tkankach organizmu. Takie patologiczne przeładowanie jest przyczyną choroby, która dotyka wielu narządów i tkanek. Choroba ta ma charakter postępujący i prowadzi do zaburzeń funkcjonowania, a ostatecznie może również zagrażać życiu. MPS VI to typ mukopolisacharydozy, który nie prowadzi do żadnego uszkodzenia mózgu, a zatem inteligencja oraz interakcje społeczne pacjenta pozostają normalne. Główne kategorie objawów MPS VI są następujące: ruchomość w stawach stopniowo ulega ograniczeniu, powodując wygięcie ramion, podczas gdy ręce układają się w kształt szponiasty, a wzrost jest bardzo niski [14].

MPS VI objawia się w pierwszych miesiącach życia nieswoistymi objawami, takimi jak wygląd twarzy przypominający wrodzoną niedoczynność tarczycy, obecność przepukliny pachwinowej i/lub pępkowej, a także pewnego stopnia powiększenie wątroby i śledziony. Pod koniec pierwszego roku życia cechy twarzy stają się coraz silniej wyrażone, pojawia się wyraźna hepatosplenomegalia, skóra ulega pogrubieniu, a także pojawiają się pierwsze nieprawidłowości dotyczące dużych stawów. Obraz kliniczny jest kompletny w wieku pomiędzy drugim i trzecim rokiem życia – w tym czasie twarz przybiera charakterystyczny wygląd określany jako „maska z fontanny”, z rozszianymi włosami, prostym mostkiem nosa, szerokimi i wywiniętymi nozdrzami, pogrubionymi wargami i powiększonym językiem. Gromadzenie się mukopolisacharydów w mózgu w niektórych przypadkach prowadzi do przerwania krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego z możliwością rozwinięcia się wodogłowia i ucisku rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym. W oczach rozwija się zmętnienie rogówki, a

---

w niektórych przypadkach jaskra. Klatka piersiowa ulega deformacji określanej jako „beczkowata” lub „kurza”, dodatkowo nasilonej przez kifozę grzbietowo-lędźwiową, która z czasem ulega progresji; brzuch jest wystający z powodu powiększenia wątroby i śledziony. Oddychanie staje się coraz trudniejsze, a u niektórych pacjentów występują epizody bezdechu sennego. Już w chwili urodzenia mogą występować wady zastawkowe z powodu gromadzenia się GAG w płatkach zastawek; czasem rozwija się zwężenie tętnicy wieńcowej, co może powodować napady dławicy piersiowej. Ruchomość w stawach stopniowo ulega ograniczeniu, powodując wygięcie ramion, podczas gdy ręce układają się w kształt szponiasty, a wzrost jest bardzo niski [14].

Pacjenci chorujący na MPS VI zazwyczaj umierają z powodu zakażeń, powikłań chirurgicznych lub patologii serca i płuc. Największe zaburzenia funkcjonowania są spowodowane zmianami dotyczącymi serca i płuc, ślepotą, uciskiem rdzenia kręgowego i zaburzeniami funkcji stawów. Pomimo to, ze względu na heterogenny charakter choroby oraz dotyczące wielu układów organizmu objawy kliniczne, jej naturalny przebieg może być związany z wieloma różnymi nieprawidłowościami klinicznymi powodującymi zaburzenia funkcjonowania, takimi jak [14]:

- ⊗ Ciężkie upośledzenie wzroku i słuchu;
- ⊗ Szponiaste ręce;
- ⊗ Pogrubienie nosa, warg i języka;
- ⊗ Zwężenie połączenia czaszkowo-szyjnego i ucisk rdzenia kręgowego;
- ⊗ Nasilone bóle spowodowane uciskiem i uszkodzeniem nerwów i korzeni nerwowych;
- ⊗ Postępujące zmiany szkieletowe, które mają niekorzystny wpływ na rozwój i ograniczają mobilność;
- ⊗ Powikłania płucne, które mogą wymagać wspomagania oddechu, np. z zastosowaniem metody ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych lub wykonania tracheotomii w celu stosowania wentylacji inwazyjnej;
- ⊗ Zmiany patologiczne w sercu, w tym nieprawidłowości dotyczące zastawek.

Szczegółowy opis poszczególnych grup objawów choroby przedstawiono w tabeli poniżej [14]:

**Tabela 1.**  
**Poszczególne grupy objawów MPS VI**

<b>Objawy laryngologiczne i dotyczące układu oddechowego</b>
Kumulacja GAG w części ustnej gardła oraz w drogach oddechowych, związana z typową dysmorfią oraz z obturacyjnymi i restrykcyjnymi zaburzeniami funkcjonowania płuc, prowadzi do następujących powikłań: obturacyjny bezdech senny, zapalenie płuc i utrata słuchu. Można wykonać polisomnografię w celu oceny bezdechu sennego, a słuch powinien być regularnie oceniany za pomocą audiometru. Należy regularnie wykonywać spirometrię z rejestracją krzywych przepływu wydechowego i objętości w celu oceny czynności płuc w sposób podłużny w czasie.
<b>Objawy dotyczące serca</b>
Nieprawidłowości dotyczące serca stanowią ważną przyczynę chorobowości i śmiertelności u pacjentów z MPS VI. Siarczan dermatanu jest głównym składnikiem prawidłowych tkanek serca, w związku z czym oczekuje się wyraźnego związku pomiędzy MPS VI (kumulacją siarczanu dermatanu) a zaburzeniami funkcji zastawek serca. Już w chwili urodzenia może występować szmer w sercu w wyniku nagromadzenia GAG w płatkach zastawek; czasem rozwija się zwężenie tętnicy wieńcowej, powodując napady dławicy piersiowej, które są trudne do rozpoznania ze względu na jednoczesne występowanie nieprawidłowości dotyczących żeber i budowy klatki piersiowej. Progresja choroby serca wynika z kumulacji siarczanu dermatanu w sercu i naczyniach krwionośnych, a stopień ciężkości uszkodzenia serca zazwyczaj zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Zmiany zwyrodnieniowe w zastawce mitralnej i aortalnej, nieprawidłowości w echokardiografii, choroba tętnic wieńcowych, układowe zwężenie naczyń krwionośnych, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatia – to objawy często obserwowane u pacjentów z MPS VI. Choć duszność jest częstym objawem u pacjentów z MPS VI i może powodować zaostrzenie zaburzeń funkcji płuc, jest to również najczęstszy objaw niewydolności serca.
<b>Objawy ze strony kośćca</b>
U pacjentów z MPS VI obserwuje się deformacje szkieletowe określane jako „dysostosis multiplex”. Uszkodzenie rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych, nieprawidłowości dotyczące stawów, wady budowy klatki piersiowej (powodujące obturację dolnych dróg oddechowych) oraz opóźnienie rozwoju – to tylko niektóre powikłania wynikające z zaburzeń występujących w układzie kostnym.
<b>Objawy okulistyczne</b>
Utratę wzroku obserwuje się u około 40% pacjentów z MPS VI; ponadto u większości pacjentów występuje krótkowzroczność. Zmętnienie rogówki rozwija się u 95% pacjentów, w tym u 38% występuje znacznego stopnia zmętnienie rogówki. Retinopatia, nieprawidłowości dotyczące nerwów wzrokowych (w tym obrzęk lub zanik), nadciśnienie wewnątrzgałkowe i jaskra również należą do częstych powikłań okulistycznych, jakie występują u tych pacjentów.
<b>Objawy związane z ośrodkowym i obwodowym układem nerwowym</b>
Kumulacja GAG prowadzi do wystąpienia zespołu cieśni nadgarstka, wzrostu ciśnienia śródczaszkowego oraz postępującej mielopatii kompresyjnej.
<b>Problemy związane ze znieczuleniem ogólnym</b>
Objawy związane z obturacją dróg oddechowych oraz cechy fizjologiczne, takie jak nieprawidłowości twarzoczaszki, krótka szyja, sztywność stawów twarzy oraz przednie położenie krtani, dodatkowo utrudniają wykonywanie laryngoskopii oraz intubację tych pacjentów. W tej populacji pacjentów opisano już poważne wypadki podczas znieczulenia ogólnego. Przed wykonaniem jakiegokolwiek zabiegu, który wymaga zastosowania sedacji lub znieczulenia ogólnego, należy ocenić stan serca, układu oddechowego i górnych dróg oddechowych; w związku z takimi zabiegami można również zlecić konsultację laryngologiczną.
<b>Zaburzenia funkcji narządów</b>
Brzuch jest szeroki i uwypuklony z powodu zwiększonej objętości wątroby i śledziony, czemu często towarzyszy przepuklina pachwinowa i/lub pępkowa.

Choć MPS VI jest heterogenną patologią wykazującą różne tempo progresji, u wszystkich pacjentów występuje ogólne pogorszenie stanu fizycznego i samopoczucia czynnościowego, a ostatecznie skrócenie przewidywanego czasu przeżycia. U pacjentów na ogół występuje

szybko ewoluująca patologia i zazwyczaj umierają oni na początku lub w trakcie drugiej dekady życia z powodu zakażeń, powikłań chirurgicznych lub zaburzeń dotyczących serca i płuc. Pacjenci, u których choroba rozwija się w wolniejszym tempie i którzy mogą dożyć wieku 40, a nawet 50 lat, występują jednak znaczne ograniczenia funkcjonowania. W międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu, w którym oceniano około 10% całej ogólnoswiatowej populacji pacjentów z MPS VI, tylko 14 (12%) pacjentów było w wieku  $\geq 25$  lat, 6 (5%) – w wieku  $\geq 40$  lat, a 1 pacjent (1%) był w wieku  $\geq 50$  lat. Pomimo iż dane te nie pozwalają na precyzyjną ekstrapolację średniej redukcji przewidywanego czasu przeżycia, są one wystarczające do wykazania istotnej redukcji przewidywanego czasu przeżycia u pacjentów z MPS VI [14].

### 1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

W ramach *Analizy klinicznej* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na mukopolisacharydozę typu VI za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej (galsulfazą). Na podstawie uzyskanych wyników, stwierdzono, iż rhASB jest terapią skuteczną i dobrze tolerowaną, a także standardowo stosowaną na świecie. W związku z tym, iż enzymatyczna terapia zastępcza galsulfazą jest powszechnie uznana za jedyną skuteczną terapię w leczeniu mukopolisacharydozy typu VI, jej skuteczność oraz profil bezpieczeństwa został porównany względem najlepszego leczenia objawowego (stosowanego w naturalnym przebiegu choroby). Ocenę terapii galsulfazą przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne, które szczegółowo omówiono w przeglądzie otrzymanym od Zamawiającego oraz na podstawie dwóch badań dodatkowo odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [14]. W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki opisane szerzej w dokumencie *Analizy klinicznej*.

#### Ocena skuteczności

Na podstawie danych z badania *ASB-03-05*, oceniającego skuteczność zastępczej terapii enzymatycznej w 24-tygodniowym okresie obserwacji, udowodniono, że rhASB jest terapią skuteczniejszą niż niezastosowanie tej terapii u chorych (grupa PLC, chorzy u których stosowano najlepsze leczenie wspomagające).

W badaniu tym wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. 12MWT oraz w ocenie 6MWT,



---

poziomu GAG w moczu i odpowiedzi na leczenie (redukcja o  $\geq 50\%$  poziomu GAG w moczu), wyłącznie w grupie chorych otrzymujących terapię enzymatyczną. Różnice te były istotne statystycznie między grupami. Ponadto, w niezależnej, dalszej części tego badania (określanej jako badanie *ASB-03-06*), w której chorzy z obu grup otrzymywali rhASB do 96. tyg. jego trwania, wykazano poprawę w odniesieniu do ocenianych parametrów (m.in. poziom GAG w moczu, 6MWT, 3MSCT) u wszystkich chorych – również tych, którzy w badaniu *ASB-03-05* otrzymywali placebo.

Analizie poddano także 2 badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, o okresie obserwacji około 3-4 lata. W obydwu badaniach wykazano istotną poprawę poziomu GAG w moczu podczas stosowania rhASB. Terapia galsulfazą skutkowała poprawą czynności serca oraz mobilności chorego. Dodatkowo u chorych podczas terapii enzymatycznej nie zaobserwowano pogłębienia się objawów ze strony układu oddechowego czy słuchu. W badaniu *Brands 2013* poprawę wykazano również w odniesieniu do większości domen składających się na kwestionariusze oceniające jakość życia.

Dodatkowo, oceniono 4 badania obserwacyjne, w tym 3 o okresie obserwacji powyżej 5 lat oraz 1 badanie, w którym populację stanowiły dzieci poniżej 5. roku życia (okres obserwacji wynosił 2,5 roku).

Na podstawie długotrwałej obserwacji chorych stosujących galsulfazę, uznano, iż terapia ta wiąże się z ciągłą poprawą kluczowych parametrów u chorych z MPS VI, tj. poziom GAG w moczu oraz wydolność organizmu oceniana m.in. za pomocą testów 6MWT, 12MWT oraz 3MSCT. Na szczególną uwagę zasługują wyniki 10 letniego badania **ReSurvey** wskazujące na znaczną wydłużenie czasu przeżycia chorych stosujących rhASB względem naturalnego przebiegu choroby. Współczynnik śmiertelności w przypadku chorych nieleczonych wyniósł 50% (7/14) a w przypadku stosujących galsulfazę 16.5% (17/103) (nieskorygowany współczynnik HR, 0,24; 95% CI, 0,10–0,59). Śmiertelność chorych stosujących galsulfazę alfa jest 3,03 razy mniejsza niż w grupie chorych niepoddawanych enzymatycznej terapii zastępczej. Należy zwrócić również uwagę, iż w badaniu *ReSurvey* wykazano, iż utrzymujący się niski poziom GAG w moczu stanowi prawdopodobnie ważny czynnik wpływający na wydłużenie czasu przeżycia u chorych.

W badaniach tych wykazano również, iż podawanie zastępczej terapii enzymatycznej u chorych, prowadzi do stabilizacji czynności serca oraz płuc, a także do nie pogłębiania się problemów z ostrością widzenia czy słuchem. Ponadto, u chorych otrzymujących galsulfazę

---



obserwowano ciągły przyrost parametrów antropometrycznych, tj. wysokość ciała oraz masa ciała, jednakże nie uzyskano ich normalizacji względem wartości referencyjnych dla populacji osób zdrowych. Niemniej jednak, z uwagi na niewielkie tempo wzrostu związane z deformacją układu kostnego u chorych z MPS VI, ostateczna wysokość ciała jest znacznie mniejsza niż u osób zdrowych. Najważniejsze jest zatem, aby utrzymać u chorych stały przyrost wysokości ciała w okresie wzrostu i dojrzewania.

Na podstawie wyników z badania *Horovitz 2013*, możliwa była ocena skuteczności leczenia galsulfazą w najmłodszej grupie chorych (dzieci <5 r.ż.). Pozwoliła ona potwierdzić skuteczność leczenia, udowodnioną we wcześniejszych badaniach klinicznych u starszych chorych. W badaniu wykazano, iż podawanie rhASB prowadzi do uzyskania prawidłowego poziomu GAG w moczu oraz stabilizacji czynności płuc oraz narządu wzroku i słuchu. Jednakże, w badaniu tym, obserwowano u chorych postępujące pogłębianie się zaburzeń związanych z czynnością serca (choroba zastawkowa, przerost lewej komory serca). Ponadto, pomimo pozytywnego wpływu leczenia na proces wzrostu i rozwoju u chorych, dysproporcja wysokości oraz masy ciała u chorych, w dalszym ciągu pogłębiała się względem wartości referencyjnych.

### **Ocena bezpieczeństwa**

Przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa możliwe było w oparciu o 2 badania eksperymentalne oraz 2 badania obserwacyjne.

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *ASB-03-05* wykazano, iż stosowanie rhASB jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa w grupie badanej jest podobny do grupy chorych, u których nie zastosowano aktywnego leczenia. Na podstawie włączonych do analizy badań stwierdzono, że zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych, jednakże najczęściej były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, a znaczącą część z nich uznano za wyniki z progresji choroby.

Praktyczna ocena bezpieczeństwa analizowana w badaniach obserwacyjnych, wykazała zbliżony profil pod względem rodzaju raportowanych zaburzeń oraz stopnia ich nasilenia. Ponadto, w badaniu *Horovitz 2013* w czasie 2,5-letniego okresu obserwacji, raportowano pojedyncze działania niepożądane u 23,5% chorych.

---

Najczęściej występującymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w analizowanej populacji były zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Ponadto, podczas trwania analizowanych badań nie odnotowano zgonów związanych ze stosowanym leczeniem.

### **Wnioski**

Podsumowując, porównawcza analiza danych z badania randomizowanego dla rhASB względem naturalnego przebiegu choroby, wykazała znaczące korzyści kliniczne ze stosowania galsulfazy – istotna statystycznie przewaga galsulfazy w odniesieniu do 12MWT, 6MWT, poziomu GAG w moczu oraz odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie dane z pozostałych badań klinicznych, wskazują, na utrzymujący się efekt leczenia u chorych stosujących galsulfazę przez wiele lat (badania obserwacyjne nawet dla 10-letniego okresu obserwacji). Ponadto, wykazano poprawę lub stabilizację stanu chorych podczas długoletniego stosowania galsulfazy, w ocenie czynności płuc, serca, narządu wzroku oraz słuchu. U chorych obserwuje się również ciągły przyrost wysokości ciała oraz masy ciała. Powyższe informacje wskazują na skuteczność terapii w odniesieniu do szerokiego spektrum możliwych manifestacji klinicznych choroby. Dodatkowo na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że stosowanie rhASB może znacząco wpływać na poprawę jakości życia chorych.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie rhASB prawdopodobnie nie powoduje zwiększenia częstości zdarzeń/działań niepożądanych względem chorych leczonych objawowo. Jest to prawdopodobnie związane z tym, iż uznaje się większość raportowanych zdarzeń jako związane z progresją objawów choroby. Ponadto, większość raportowanych zdarzeń stanowiły poddające się leczeniu zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania galsulfazy w praktyce klinicznej i należy ją uznać za jedyną skuteczną i dostępną metodę leczenia chorych na mukopolisacharydozę typu VI.

---

## 1.4. Jakość życia chorych na MPS i ich opiekunów

Leczenie preparatem Naglazyme® umożliwiło wykazanie poprawy jakości życia pacjentów z MPS VI, która jest bezpośrednio skorelowana z poprawą czynności płuc oraz wydolności fizycznej [14].

W wyniku przeglądu niesystematycznego odnaleziono badanie *Hendriksz 2014* [10] przedstawiające jakość życia chorych na MPS IV, a więc w bardzo zbliżonej jednostce chorobowej do MPS VI (pod kątem progresji choroby w zakresie upośledzenia motoryki i parametrów pulmonologicznych).

W badaniu jakość życia dla stanów definiowanych przez zależność chorego od wózka inwalidzkiego określona została na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej przez BioMarin wśród chorych z wykorzystaniem standardowego kwestionariusza EQ-5D. Badania jednoznacznie wskazuje, że poziom zaawansowania choroby jest ujemnie skorelowany z jakością życia chorych, chorzy wykazujący większą zależność od wózka inwalidzkiego odznaczali się istotnie niższą jakością życia. Jakość życia chorych dorosłych nie korzystających z wózka, okresowo korzystających z wózka i uzależnionych od wózka wyniosła odpowiednio 0,846, 0,582 and 0,057. W przypadku dzieci wartości dla poszczególnych stanów zaawansowania choroby wyniosły z kolei odpowiednio 0,534, 0,664 and -0,180. Wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2.**  
**Jakość życia chorych w zależności od stanu zdrowia**

Populacja chorych	Brak stosowania wózka (not using a wheelchair)	Okresowe stosowanie wózka (using wheelchair when needed)	Uzależnienie od wózka (always using a wheelchair)
Dorośli	0,846	0,582	0,057
Dzieci	0,534	0,664	-0,180

**W związku z wykazaniem istotnej przewagi w skuteczności terapii galsulfazą w stosunku do naturalnego przebiegu choroby można przyjąć, że chorzy leczeni znacznie dłużej zachowają wyższą jakość życia.**

Ponieważ rozważana jednostka chorobowa odznacza się dużym upośledzeniem motoryki chorego pozostaje on w dużym stopniu uzależniony od swoich opiekunów. Odnaleziono badania kliniczne wskazujące wpływ poszczególnych jednostek chorobowych na jakość

---

życia opiekunów. Wskazywane jednostki chorobowe podobnie jak MPS VI powodują zaburzenia mięśniowo szkieletowe i determinują podobną opiekę nad chorym.

W wyniku przeglądu niesystematycznego odnaleziono następujące badania:

- ⊗ *Hendriksz 2014a* [11]
- ⊗ *Wittenberg 2013* [22]
- ⊗ *Acaster 2013* [1];
- ⊗ *Lopez-Bastida 2006* [16];
- ⊗ *Doan 2012* [5].

W publikacji *Hendriksz 2014a*, przedstawiono wyniki badania ankietowego jakie przeprowadzono wśród opiekunów chorych na MPS IV. We wnioskach autorzy wskazują na rosnące zaangażowanie opiekunów wraz z progresją choroby. Opiekunowie poświęcali znacznie więcej czasu i wysiłku na opiekę nad dorosłymi chorymi, którzy wymagali ciągłego stosowania wózka inwalidzkiego względem chorych nie korzystających z wózka. W przypadku dzieci różnica w poświęcanym im czasie była zależna od stanu progresji w mniejszym stopniu. Osoby sprawujące opiekę nad chorymi odczuwają trudy zarówno fizycznie i emocjonalnie, a choroba bliskiej osoby wpływa również na ich życie rodzinne, towarzyskie i na sytuację finansową. Poprawa w zakresie wytrzymałości chorego może istotnie ograniczyć trud sprawowania opieki nad chorym.

W publikacji ***Wittenberg 2013*** (będącej jednocześnie przeglądem literatury w zakresie jakości życia opiekunów osób chorych) wskazano na fakt, że zajmowanie się osobą chorą może wyrzeć zarówno efekty psychologiczne jak i somatyczne oraz ma wpływ na jakość życia opiekunów i ich zdrowie emocjonalne. Efekt pogarszania się jakości życia opiekunów może być bezpośrednio powiązany z obowiązkami takimi jak ubieranie lub podnoszenie osób poruszających się niesamodzielnie oraz ze zmęczeniem, wynikającym z długości czasu, który osoba spędza opiekując się chorym. Także zwykła świadomość, że bliska osoba jest chora, pogarsza samopoczucie opiekuna, który może czuć się winny, gdy nie dostarczy osobie chorej tego, czego ta właśnie potrzebuje. Zmartwienia natury finansowej są kolejnym czynnikiem często pogarszającym jakość życia osób poświęcających swój czas na opiekę.

Autorzy podkreślają, że spadek jakości życia opiekunów nie jest wliczony w efektywność stosowanych terapii i zabiegów, co prowadzi do niedoszacowania korzyści z załagodzenia

---

choroby. Dotyczy to w szczególności chorób, w których objawy mają znaczący wpływ na życie i funkcjonowanie opiekunów, którymi w przypadku osób młodych najczęściej są rodzice (ma to również miejsce w przypadku analizowanej MPS VI). Opiekę nad osobami starszymi najczęściej sprawują małżonkowie lub ich dorosłe dzieci.

W publikacji analizowano tzw. *spillover effect* w różnych wskazaniach, między innymi w chorobach dzieci, osób starszych, powodujące niepełnosprawność (np. stwardnienie rozsiane), nowotwory i choroby przewlekłe. Rodzice zostali określani jako grupa, która najczęściej doznawała pogorszenia odczuwanej jakości życia oraz tzw. *spillover effect* (tzn. choroba wywierała istotny wpływ na ich życie) z powodu choroby dziecka.

Jako chorobę o podobnym przebiegu do choroby MPS VI (ze względu na postępowanie upośledzenia fizycznego), w przypadku której pomoc udzielana chorym jest podobna, można wskazać stwardnienie rozsiane, które zostało uwzględnione w artykule. W mukopolisacharydozie typu VI chorzy (analogicznie do stwardnienia rozsianego) podlegają stopniowej utracie samodzielności wskutek braku możliwości samodzielnego poruszania się lub przynajmniej ograniczenia mobilności (sporadyczne lub stałe korzystanie z wózka inwalidzkiego).

Przypadek ten (stwardnienie rozsiane) bardziej szczegółowo opisuje publikacja **Acaster 2013**. Jakość życia opiekunów ustalona została na podstawie kwestionariusza EQ-5D na poziomie 0,74 z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,28 i znacząco różniła się od jakości życia populacji generalnej. Największe różnice zaobserwowano w zdrowiu psychicznym i fizycznym oraz w funkcjonowaniu w społeczeństwie, opiekunowie byli także znacznie częściej podatni na odczuwanie niepokoju i stresu niż osoby, nad którymi sprawowali opiekę. Jakość życia opiekunów przestaje się pogarszać w dużym stopniu, jeśli osoba chora używa wózka lub nie opuszcza łóżka, co dzieje się w przypadku, gdy chory np. potrzebuje czynnej pomocy opiekuna przy poruszaniu się. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikacje ograniczenia mobilności osoby chorej wraz z jej wpływem na jakość życia opiekuna.

**Tabela 3.**  
**Klasyfikacja mobilności chorego i wpływu na opiekuna**

Klasyfikacja mobilności	Spadek jakości życia w stosunku do populacji generalnej	Wpływ na jakość życia opiekuna w porównaniu do populacji generalnej
stan bezobjawowy	-0.002	jakość życia bez zmian w stosunku

Klasyfikacja mobilności	Spadek jakości życia w stosunku do populacji generalnej	Wpływ na jakość życia opiekuna w porównaniu do populacji generalnej
lekka niepełnosprawność (lekkie objawy choroby)		do populacji
umiarkowana niepełnosprawność	-0,045	różnica w jakości życia opiekuna wzrasta
lekka niepełnosprawność chodu		
czasami porusza się przy pomocy laski	-0,142	wzrost różnicy w jakości życia opiekuna statystycznie istotny
porusza się wyłącznie przy pomocy laski		
porusza się o kulach / przy pomocy chodzika lub wózka na dłuższych dystansach		
w większości porusza się na wózku	-0,03	stan mobilności chorego ma mniejszy wpływ na jakość życia opiekuna
nie opuszcza łóżka	-0,095	

Z uwagi na wspomniane podobieństwo tej choroby do MPS VI zdecydowano się zweryfikować analizy składane do NICE w stwardnieniu rozsianym pod kątem uwzględnienia w nich użyteczności opiekunów – odnaleziono ocenę technologii medycznej zastosowania leku fingolimod składaną w NICE [18], która pozwala wnioskować, że stwardnienie rozsiane ma znaczący wpływ na jakość życia opiekuna. Według danych opublikowanych we wskazanym dokumencie wraz ze wzrostem stopnia nasilenia choroby znacząco wydłuża się czas opieki nad chorym, jego jakość życia ulega natomiast pogorszeniu. Szczegóły zawarte zostały w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Klasyfikacja długości opieki nad chorym i spadku jakości życia opiekuna według stanu EDSS\***

Stan EDSS	Spadek jakości życia	Średnia liczba godzin poświęcona na opiekę na pacjenta na dzień
0	-0,00	0,0
1	-0,00	0,1
2	-0,00	0,3
3	-0,01	1,0
4	-0,01	1,0
5	-0,02	2,1
6	-0,03	2,9
7	-0,05	5,6
8	-0,11	11,3

Stan EDSS	Spadek jakości życia	Średnia liczba godzin poświęcona na opiekę na pacjenta na dzień
9	-0,14	14,8

\*EDSS (ang. *expanded disability status scale*) – skala umożliwiająca klasyfikację chorych na stwardnienie rozsiane według stopnia niepełnosprawności i samodzielności

W artykule **Lopez-Bastida 2006** [16] autorzy, którzy opisują jakość życia chorych i opiekunów osób cierpiących na Alzheimera – odpowiednio 0,27 i 0,69, wysuwają przypuszczenie, że to nie stopień zaawansowania i nasilenia choroby decyduje o pogarszającej się jakości życia opiekunów, lecz długość czasu, podczas którego zajmują się oni chorymi. Dla analizowanej choroby przedstawione zostały trzy stany zaawansowania choroby – łagodny, średni i ciężki. Jakość życia opiekunów we wskazanych stanach wyniosła odpowiednio 0,71; 0,66 oraz 0,64. Różnice te nie okazały się być jednak statystycznie istotne.

Zależność opisaną we wspomnianym artykule potwierdza **Doan 2012** [5]. Na podstawie analizy danych dotyczących jakości życia osób cierpiących na poudarową spastyczność kończyn górnych oraz ich opiekunów można zaobserwować wzrost liczby godzin poświęcanych na opiekę nad chorym w przypadku nasilenia się objawów (natężenie bólu i problemy z postawą kończyn) oraz w razie wystąpienia problemów z samodzielnością (higiena i ubieranie się). W każdym z tych obszarów wyróżniono cztery stany (brak problemów, stan łagodny, umiarkowany i ciężki), udowodniono, że przejście ze stanu „bez problemów” do stanu ciężkiego w przypadku higieny i ubierania się prowadzi do odpowiednio trzy- i dziesięciokrotnego wydłużenia czasu opieki nad chorym.

**Wyniki powyższych badań klinicznych jednoznacznie dowodzą, że poprawa stanu chorego, bądź też zahamowanie progresji korzystnie wpływa nie tylko na jakość życia chorego, ale również na jakość życia jego opiekunów i członków rodziny.**

## 1.5. Koszt terapii galsulfazą

W oszacowaniach analizy uzasadnienia ceny rozważano następujące kategorie kosztowe, stanowiące potencjalnie istotne obciążenie z punktu widzenia płatnika publicznego:

- ⊕ koszt leku Naglazyme®;
- ⊕ koszt przepisania i podania leku Naglazyme®;
- ⊕ koszt leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby;
- ⊕ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;



- ⊗ koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

### 1.5.1. Koszt galsulfazy

Do obliczenia kosztu stosowania galsulfazy konieczne było określenie przeciętnego zużycia leku przez chorego oraz wyznaczenie kosztu pojedynczej fiołki leku.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Naglazyme®* określono, że zalecana dawka galsulfazy wynosi 1 mg/kg masy ciała i jest podawana raz w tygodniu w postaci wlewu dożylnego przez 4 godziny [3].

do kalkulacji średniego zużycia substancji nie wykorzystano średniej masy ciała chorego, jaką raportowano w badaniach klinicznych. Wiązałoby się to z potencjalnie dużym błędem oszacowania i nie odzwierciedlałoby rzeczywistych wydatków płatnika publicznego w warunkach polskich. Dlatego też zużycie leku przedstawiono w postaci liczby zużywanych fiołek w miesięcznej terapii, w oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu styczeń 2014 – wrzesień 2015 [17], które reprezentują realne zużycie substancji. Wielkości dotyczące zużycia leku przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 5.**  
**Liczba refundowanych opakowań (fiołek leku) w okresie od stycznia 2014 do września 2015 roku**

Liczba opakowań w 2014 roku	Średnia liczba opakowań miesięcznie w 2014	Liczba opakowań w 2015 roku	Średnia liczba opakowań miesięcznie w 2015
712	59,33	659	73,22

Analizując powyższe wielkości należy zauważyć znaczną różnicę pomiędzy średnią liczbą refundowanych miesięcznie fiołek w pełnym roku 2014 i w niepełnym roku 2015. Jest to różnica zbyt duża w tak krótkim okresie, aby mogła wynikać np. ze zmiany masy ciała chorych. W związku z powyższym przeanalizowano szczegółowo dane refundacyjne w rozbiciu na poszczególne miesiące refundacji (wartości przedstawiono w sposób tabelaryczny w załączniku – rozdział 2.2.). Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy miesięczną wielkością refundacji, co może wynikać z nierównomiernego zamawiania lub rozliczania produktu kontraktowanego. W związku z powyższym przyjęto, że średnia liczba miesięcznie zużywanych fiołek w roku 2014 będzie reprezentowała wariant minimalny oszacowań, natomiast liczba miesięcznie zużywanych fiołek w roku 2015 będzie reprezentowała wariant maksymalny oszacowań. Wariant prawdopodobny obliczono jako



średnią zużycia z roku 2014 i 2015. Ustalono, następujące miesięczne zużycie fiolek leku w odpowiednich wariantach:

**Tabela 6.**  
**Zużycie leków uwzględnione w analizie**

Wariant	Liczba fiolek zużywanych miesięcznie
Minimalny	29,67
Prawdopodobny	33,14
Maksymalny	36,61

Wartości wskazane w tabeli powyżej poddano walidacji w oparciu o informacje udzielone przez Wnioskodawcę [4].

Obecnie lek Naglazyme® nie jest finansowany w Polsce z budżetu płatnika publicznego. Zakładając pozytywną decyzję refundacyjną, w analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 2.1. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [21]. W analizie uwzględniono prezentację leku: Naglazyme®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiołka 5ml.

Koszt leku Naglazyme® ustalono w oparciu o urzędową cenę fiołki leku z uwzględnieniem proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

Wartości poszczególnych cen leku i koszt fiołki dla płatnika prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 7.**  
**Cena leku Naglazyme® (PLN)**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie wskazanych w niniejszym rozdziale wielkości dotyczących zużycia oraz kosztów jednostkowych obliczono średni koszt terapii lekiem jednego chorego. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**Koszt stosowania galsulfazy**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 1.5.2. Koszt podania leku

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Naglazyme<sup>®</sup>* zaleca się dawkowanie leku raz na tydzień we wlewie dożylnym [3]. Przyjęto, że podanie galsulfazy rozliczane będzie w ramach *Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*. Wyceny dokonano na podstawie *Zarządzenia Nr 85/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [24]. Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [13]. Istnieje również możliwość, że lek może być podawany w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. Jednak z uwagi na długotrwały charakter terapii, częstotliwość podawania leku oraz względnie korzystny profil bezpieczeństwa leku przyjęto, że jest to wariant mało prawdopodobny.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Naglazyme<sup>®</sup>* przed podaniem leku zaleca się podać choremu lek przeciwhistaminowy, mający wykluczyć ewentualne wystąpienie reakcji alergicznej i opcjonalnie lek przeciwgorączkowy. W analizie uwzględniono, że wszystkie leki, również te podawane wraz z rhASB, zostaną rozliczone w ramach przyjęcia chorego w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu.

**Tabela 9.**  
**Roczny koszt podania leku Naglazyme®**

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena jednego punktu (PLN)	Średnia liczba podań w roku*	Koszt świadczenia w cyklu (PLN)
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	51	52,18	5 322,21
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	51	52,18	23 949,96

\*cykl roczny, w obliczeniach uwzględniono występowanie roku przestępnego, przyjęta liczba tygodni w ciągu roku to 52,18 (średnia z sumy liczby dni w roku przestępnym i trzech lat nieprzestępnych)

### 1.5.3. Koszt standardowego leczenia objawowego

Koszty leczenia objawowego (zawierające farmakoterapię, tlenoterapię i operacje chirurgiczne) są bardzo niskie w zestawieniu z kosztem rhASB oraz występują zarówno w przypadku naturalnego przebiegu choroby oraz w przypadku leczenia rhASB. W związku z powyższą argumentacją uznano te koszty za pomijalne i nie wyceniano ich w dalszej analizie.

### 1.5.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

#### GALSULFAZA

Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia galsulfazą ustalono w oparciu o Zarządzenia Nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ na poziomie wyceny diagnostyki w Programie lekowym leczenia MPS VI (zespół Maroteaux-Lamy) aktualnej do końca 2015 roku. Zakres badań wchodzący w skład monitorowania chorego przedstawiono w załączniku (rozdział 2.1.), Wycenę ryczałtu za diagnostykę w Programie lekowym leczenia MPS VI prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 10.**  
**Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym leczenia mukopolisacharydozy typu VI**

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena jednego punktu (PLN)	Roczny koszt świadczenia (PLN)
Diagnostyka, monitorowanie i ocena skuteczności leczenia w programie lekowym	45	51	2 295,00

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że chory kwalifikujący się do leczenia w programie lekowym będzie diagnozowany i monitorowany w tym programie, zatem płatnik publiczny

---

będzie ponosił wyłącznie koszt leczenia w programie. Ponadto z uwagi na fakt, że chorzy byli leczeni w *Programie lekowym* do grudnia 2015 r. przyjęto, że koszt związany z kwalifikacją i weryfikacją leczenia w chorobach ultra rzadkich nie zostanie powtórnie naliczony.

### **STANDARDOWE LECZENIE OBJAWOWE BEZ ELOSULFAZY ALFA**

Z uwagi na fakt, że zestaw badań służący monitorowaniu i ocenie skuteczności leczenia ujęty w *Programie lekowym* odzwierciedla międzynarodowe rekomendacje w tym zakresie [8] przyjęto, że koszt monitorowania w przebiegu naturalnym choroby jest w przybliżeniu taki sam jak w przypadku leczenia rhASB w *Programie lekowym*.

#### **1.5.5. Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych**

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *ASB-03-05* wykazano, iż stosowanie rhASB jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa w grupie badanej jest podobny do grupy chorych, u których nie zastosowano aktywnego leczenia. Na podstawie włączonych do analizy badań stwierdzono, że zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych, jednakże najczęściej były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, a znaczącą część z nich uznano za wynikłe z progresji choroby [14].

Dodatkowo uznano, że wycena przyjęcia chorego w trybie ambulatoryjnym związanego z podaniem leku zakłada również podanie leków w przypadku wystąpienia wszelkich ewentualnych objawów związanych z jego infuzją. Przyjęto zatem, że w przypadku wystąpienia wymiotów lub dreszczy, chory otrzyma leki w ramach *Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*.

#### **1.5.6. Całkowite koszty różniące**

Całkowite koszty ocenianych technologii medycznych zostały podsumowane w poniższej tabeli.

---

**Tabela 11.**  
**Całkowite koszty różniące rocznej terapii\* (PLN)**

Kategoria kosztowa	Koszt terapii Naglazyme®	Koszt standardowego leczenia objawowego (PLN)
██████████	██████████	██
██████████	██████████	██
Koszt podania leku	5 322,21	n/d
██████████	██████████	██
██████████	██████████	██

\*koszt leczenia objawowego i leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zależy od stosowanej terapii, nie stanowi więc kosztu różniącego

## 1.6. Szacowane wydatki budżetowe

Wydatki płatnika publicznego związane z terapią Naglazyme® wystąpią jedynie w sytuacji wydania decyzji refundacyjnej (wariant taki określono jako scenariusz nowy). W przypadku braku wydania decyzji refundacyjnej terapia Naglazyme nie będzie refundowana a chorzy będą stosowali leczenia objawowe, stosowane w naturalnym przebiegu choroby (scenariusz istniejący). Szacowane wydatki budżetowe związane z decyzją refundacyjną stanowią różnicę pomiędzy opisywanymi scenariuszami.

W oparciu o kalkulacje zaprezentowane w rozdziałach 1.5.1. - 1.5.6. ustalono następujący roczny koszty terapii chorego.

**Tabela 12.**  
**Roczny koszt różniący terapii jednego chorego**

██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██
██████████	██████████	██████████	██

Uwzględniając fakt, że w Polsce ██████████ wymaga leczenia rhASB [4] można oszacować roczne obciążenie dla budżetu płatnika wynikające z kosztu całkowitego terapii oraz kosztu samego leku (rozdział 1.5.1.). Przyjęto, że z uwagi na liczebność populacji oszacowanie to nie zależy od horyzontu czasowego analizy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**  
**Roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Naglazyme®**

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt leczenia objawowego jest kosztem różniącym ponoszonym w naturalnym przebiegu choroby i reprezentuje wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym. Koszt terapii lekiem Naglazyme® stanowi różniące wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym i jednocześnie wydatki inkrementalne (różniące scenariusz nowy i istniejący).

Uwzględniając zaproponowaną przez Wnioskodawcę umowę podziału ryzyka wydatki zostaną zredukowane [REDACTED].

### 1.7. Badania i rozwój realizowane przez firmę BioMarin

BioMarin Pharmaceutical Inc. z siedzibą w San Rafael, Kalifornia (Podmiot odpowiedzialny dla leku Naglazyme®) jest globalną firmą biotechnologiczną, zajmującą się opracowywaniem

i komercjalizacją innowacyjnych biofarmaceutyków wykorzystywanych w leczeniu poważnych, zagrażających życiu oraz rzadkich chorób i schorzeń. Głównym obszarem jej działalności jest tworzenie innowacyjnych leków dedykowanych dla chorych na choroby zagrażające życiu oraz choroby rzadkie i ultra rzadkie. Misją firmy jest wprowadzanie na rynek nowych metod leczenia, które będą miały duże znaczenie w małej populacji chorych (głównie dzieci cierpiących z powodu ultra rzadkich chorób). W przeciągu 17 lat działalności (od roku 1997), w ofercie firmy znalazło się pięć zatwierdzonych produktów (Vimizm<sup>®</sup>, Naglazyme<sup>®</sup>, Aldurazyme<sup>®</sup>, Kuvan<sup>®</sup> oraz Firdapse<sup>®</sup>). Ponadto BiomMarin posiada siedem produktów w fazie badań klinicznych [2].

Wnosząc z publikowanych raportów finansowych (raporty roczne BioMarin Pharmaceutical Inc. [2]), firma przeznaczona duże nakłady na finansowanie obszaru badań i rozwoju technologii (R&D – ang. *research and development*), którego celem jest tworzenie skutecznych, bezpiecznych oraz wygodnych w użyciu technologii medycznych. Nakłady na finansowanie R&D na tle przychodów całkowitych firmy w latach 2011-2014 r. przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Nakłady finansowe na R&D**

Kategoria finansowa	Nakłady na R&D w 2014 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2013 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2012 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2011 roku (mln \$)
Nakłady na R&D	461,5	354,8	302,2	214,4
Przychody	751,0	548,5	500,7	441,4
Nakłady na R&D w stosunku do Przychodów	61%	65%	60%	49%

Na podstawie powyższej tabeli wnioskować można, że firma BioMarin w ciągu ostatnich lat stale zwiększała nakłady finansowe na działania w obszarze badań i rozwoju. Nakłady inwestycyjne na R&D w 2014 roku wzrosły w stosunku do roku 2013 o ok. 30%.

## 1.8. Aktywność biznesowa BioMarin w Polsce



---

## 1.9. Wnioski


W niniejszym dokumencie przedstawiono ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Naglazyme<sup>®</sup> (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI.

MPS VI to ultra rzadka, genetyczna i progresywna choroba, która w znaczący sposób wpływa na życie codzienne chorego i jego rodziny. W wyniku ciężkich i wielonarządowych powikłań jakość życia chorych jest znacznie obniżona już od pierwszych lat życia. Chorzy umierają najczęściej z powodu infekcji, powikłań chirurgicznych oraz z powodu niewydolności oddechowej lub zaburzeń sercowo-naczyniowych już w drugiej i trzeciej dekadzie życia.

Refundacja leczenia galsulfazą zapewni chorym na MPS VI dostęp do odpowiedniego, skutecznego leczenia. Wymierną korzyścią terapii rhASB jest wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych przy jednoczesnej poprawie jakości życia chorych i ich opiekunów.

Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje żadna skuteczna, alternatywna terapia dla wnioskowanej technologii lekowej. Dostępne metody zakładają leczenie objawowe, którego wyniki dalece odbiegają od rezultatów uzyskanych podczas terapii rhASB.

Naglazyme<sup>®</sup> jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób ultra-rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych lub odstępianie od przeprowadzania klasycznej analizy ekonomicznej, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi.

W Polsce żyje obecnie jedynie , którzy wymagają terapii lekiem Naglazyme<sup>®</sup>. Z tej przyczyny decyzja refundacyjna nie będzie stanowiła znaczącego obciążenia budżetu płatnika publicznego. Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz

---



wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia (MZ) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy RSS, w ramach której zobowiązuje się do [REDACTED]

Warto zaznaczyć, że Wnioskodawca reprezentuje podmiot aktywny biznesowo na rynku Polskim. Chorzy w Polsce korzystają z leczenia w ramach badań klinicznych oraz w ramach działalności charytatywnej BioMarin. Ponadto dzięki wysokim nakładom na badania i rozwój firma BioMarin prowadzi aktualnie badania nad 7 nowymi cząsteczkami (produkty w fazie badań klinicznych i w fazie testów przedklinicznych), co w nieodległej przyszłości może zaowocować przełomem w leczeniu kolejnych ultra-rzadkich chorób.

Uwzględniając:

- ⊗ rzadki charakter choroby, co sprawia, że zapotrzebowanie na jej leczenie jest jednym z priorytetów zdrowia publicznego,
- ⊗ poważne konsekwencje choroby dla pacjentów, ich rodzin, personelu zapewniającego opiekę, a także asystentów realizujących usługi opiekuńcze,
- ⊗ brak alternatywnych metod terapeutycznych,
- ⊗ dużą skalę efektów, zwłaszcza w odniesieniu do wydolności fizycznej, czynności płuc, rozwoju i czynności serca, przy czym efekty te utrzymują się przez długi czas,
- ⊗ istotną redukcję ryzyka zgonu,

**finansowanie leku Naglazyme® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.**

---

## 2. Załączniki

### 2.1. Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia MPS VI

Badania przy kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia MPS VI* wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2015 roku [19]:

- ⊗ stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;
  - ⊗ ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem;
  - ⊗ ocena miana przeciwciał przeciwko 4-sulfatazie N-acetylogalaktozaminy (nie jest badaniem obligatoryjnym);
  - ⊗ morfologia krwi z rozmazem;
  - ⊗ układ krzepnięcia;
  - ⊗ proteinogram;
  - ⊗ próby wątrobowe: AlAT, AspAT, CK, stężenie bilirubiny;
  - ⊗ stężenie fosfatazy alkalicznej;
  - ⊗ stężenie witamin D, K;
  - ⊗ stężenie cholesterolu;
  - ⊗ ocena równowagi kwasowo-zasadowej;
  - ⊗ USG jamy brzusznej, z oceną wielkości wątroby i śledziony;
  - ⊗ MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa;
  - ⊗ RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa;
  - ⊗ badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji;
  - ⊗ pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
  - ⊗ EKG;
  - ⊗ USG układu sercowo-naczyniowego;
  - ⊗ RTG klatki piersiowej;
  - ⊗ konsultacja pulmonologiczna, z oceną spirometrii;
  - ⊗ konsultacja laryngologiczna;
  - ⊗ badanie audiometryczne;
  - ⊗ badanie okulistyczne, z oceną oczu w lampie szczelinowej;
  - ⊗ konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów;
-

- 
- ⊕ EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka;
  - ⊕ konsultacja neurologiczna;
  - ⊕ konsultacja kardiologiczna;
  - ⊕ test 3/6 minutowego marszu.

## **2.2. Dane refundacyjne leku Naglazyme<sup>®</sup>**

**Tabela 15.**

**Liczba zrefundowanych opakowań (fiolek) leku w okresie styczeń - grudzień 2014 r.**

Styczeń	Luty	Marzec	Kwiecień	Maj	Czerwiec	Lipiec	Sierpień	Wrzesień	Październik	Listopad	Grudzień
28	38	47	28	38	68	75	60	68	63	78	121

**Tabela 16.**

**Liczba zrefundowanych opakowań (fiolek) leku w okresie styczeń - wrzesień 2015 r.**

Styczeń	Luty	Marzec	Kwiecień	Maj	Czerwiec	Lipiec	Sierpień	Wrzesień	Październik	Listopad	Grudzień
67	70	61	100	54	70	77	96	64	b/d	b/d	b/d

---

## **2.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej**

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Naglazyme<sup>®</sup> nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [21]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: jakiegokolwiek komparatora w zakresie technologii lekowych.

Objęcie refundacją galsulfazy może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Naglazyme<sup>®</sup> do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

### 3. Spis tabel

Tabela 1. Poszczególne grupy objawów MPS VI.....	14
Tabela 2. Jakość życia chorych w zależności od stanu zdrowia .....	19
Tabela 3. Klasyfikacja mobilności chorego i wpływu na opiekuna.....	21
Tabela 4. Klasyfikacja długości opieki nad chorym i spadku jakości życia opiekuna według stanu EDSS* .....	22
Tabela 5. Liczba refundowanych opakowań (fiolek leku) w okresie od stycznia 2014 do września 2015 roku .....	24
Tabela 6. Zużycie leków uwzględnione w analizie .....	25
Tabela 7. Cena leku Naglazyme® (PLN).....	25
Tabela 8. Koszt stosowania galsulfazy .....	26
Tabela 9. Roczny koszt podania leku Naglazyme® .....	27
Tabela 10. Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia w <i>Programie lekowym leczenia mukopolisacharydozy typu VI</i> .....	27
Tabela 11. Całkowite koszty różniące rocznej terapii* (PLN) .....	29
Tabela 12. Roczny koszt różniący terapii jednego chorego .....	29
Tabela 13. Roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Naglazyme® .....	30
Tabela 14. Nakłady finansowe na R&D .....	31

---

**Tabela 15. Liczba zrefundowanych opakowań (fiolek) leku w okresie styczeń - grudzień 2014 r. ....36**

**Tabela 16. Liczba zrefundowanych opakowań (fiolek) leku w okresie styczeń - wrzesień 2015 r. ....36**

---

## 4. Bibliografia

1. Acaster S., Perard R., Chauhan D., Lloyd A.J., *A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis*, BMC Health Services Research 2013, 13: 346
2. BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC., Periodic Reports: [http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-3W276N/3334040044x0x864649/7AD65B7C-7EF2-4EDB-91B7-79D0B1773888/2014\\_Annual\\_Report.pdf](http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-3W276N/3334040044x0x864649/7AD65B7C-7EF2-4EDB-91B7-79D0B1773888/2014_Annual_Report.pdf) (data dostępu 18.02.2016)
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Naglazyme®
4. Dane dostarczone przez Zamawiającego
5. Doan Q.V., Brashear A., Gillard P.J. i in., *Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity*, Physical medicine and rehabilitation 2012, 4: 4-10
6. EURODIS – European Organization for Rare Diseases, *Rare Diseases: understanding this Public Health Priority*, listopad 2004, (data dostępu: 18.01.2016 r.) [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf)
7. European Medicines Agency, *Public summary of opinion on orphan designation (EMA/COMP/1276/2003)*, 4 maja 2011, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006278.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006278.pdf) (data dostępu: 14.01.2016)
8. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J., *Management Guidelines for Muchopolysaccharidosis VI*, Pediatrics 2007, 405-418
9. Giugliani R., Lampe C., 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*, American Journal of Medical Genetics, Part A 2014, 164 (8): 1953-1964
10. 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*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9: 32



11. Hendriksz Ch.J., Lavery Ch., Coker M. i in., The Burden Endured by Caregivers of Patients With Morquio A Syndrome: Results From an International Patient-Reported Outcomes Survey; <http://iem.sagepub.com/content/2/2326409814540872.full.pdf> (data dostępu: 18.01.2016 r.)
12. Hughes D., Tunnage B., Yeo S., *Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding?*, Q J Med. 2005; 98 :829–836
13. Informator o umowach NFZ na rok 2016
14. ██████████ i in., *Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux – Lamy’ego) – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
15. Łanda K., Pricing, *Ceny leków refundowanych, negocjacje I podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258
16. Lopez-Bastida J., Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J., *Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain* Neurology 2006, 26:67(12)
17. Narodowy Fundusz Zdrowia, Dane refundacyjne NFZ za rok 2014r (z uwzględnieniem komunikatu DGL z dnia 24.06.2015r.) oraz w okresie od stycznia do końca września 2015 roku.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Single Technology Appraisal, Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults*, Czerwiec 2011
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku
20. Swiedler S., Beck M., Bajbouj M. i in., *Threshold Effect of Urinary Glycosaminoglycans and the Walk Test as Indicators of Disease Progression in a Survey of Subjects With Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy Syndrome)*, American Journal of Medical Genetics 2005, 134A: 144-150
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)

- 
22. Wittenberg E., Prosser L.A., *Disutility of Illness for Caregivers and Families: A Systematic Review of the Literature*, *Pharmacoeconomics* 2013, 31: 489-500
  23. 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
  24. ZARZĄDZENIE NR 85/2015/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
-