



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Naglazyme (galsulfaza)
we wskazaniu:**

długotrwała substytucja enzymatycznej u pacjentów z
potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy
typu VI (MPS VI; niedobór 4-sulfatazy N-
acetylogalaktozaminy; zespół Maroteaux-Lamy'ego)
(ICD-10 E 76.2)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.4.2016

Data ukończenia: 06.02.2016 r.

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

ACMG	American College of Medical Genetics
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
ARSB	arylosulfataza B
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CSP	<i>Clinical Surveillance Programme</i>
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EKG	Elektrokardiograf
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERT	enzymatyczna terapia zastępcza
ETGG	Expanded Timed Get-up-and-Go wydłużony test „wstań i idź”
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GAG	Glikoaminoglikany
HAS	Haute Autorité de Santé
HSCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (health related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	podanie dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	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.)
LSD	lizosomalne choroby spichrzeniowe
LVMI	wskaźnik masy lewej komory (ang. <i>left ventricular mass index</i>)
MMSCC	<i>multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression</i>
MPS VI	Mukopolisacharydoza typu VI
MSCT	wielonarządowa tomografia komputerowa
MWT	ang. <i>minute walk test</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OAHl	ang. obstructive apnea–hypopnea index
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OSAS	zespół obturacyjnego bezdechu sennego (ang. obstructive sleep apnea syndrome)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
rhASB	Galsulfaza
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMG	Sociedade Brasileira de Genética
TACQOL	TNO-AZL Children's Quality Of Life Questionnaire
TAPQOL	TNO-AZL Preschool Children's Quality of Life
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	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)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WHO	World Health Organisation
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. 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	11
3.2. Problem zdrowotny	11
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	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38

4.2.2.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	42
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	49
6.4.	Komentarz Agencji	49
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	51
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	52
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	54
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	56
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	56
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	56
12.	Kluczowe informacje i wnioski	57
13.	Źródła.....	60
14.	Załączniki.....	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.01.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.56.2016.RS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku w programie lekowym

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:

Naglazyme (galsulfaza), 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, kod EAN: 5909990614745

- Wnioskowane wskazania:

Długotrwała substytucji enzymatycznej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI (MPS VI; niedobór 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy; zespół Maroteaux-Lamy'ego) (ICD-10 E 76.2).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń/ we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Naglazyme (galsulfaza), 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy – **PLN**

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

x TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
- analiza uzasadnienia ceny
- 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:

BioMarin Europe Ltd
Wybrzeże Kościuszkowskie 43/2
00-347 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.01.2016 r., znak PLA.4600.56.2016.RS (data wpływu do AOTMiT 28.01.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej 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 oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Naglazyme (galsulfaza), 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, kod EAN: 5909990614745

Pismem z dnia 29.01.2016 r., znak: OT.4350.1.2016.AKa_ML.2, Minister Zdrowia został poinformowany, że ze względu na pilny charakter zlecenia oraz na wyznaczenie daty posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 15 lutego 2016 roku, a także z uwagi na brak wszystkich analiz, o których mowa w art. 24 pkt 14 lit. c ustawy o refundacji (brak analizy ekonomicznej, uzasadniony przez wnioskodawcę statusem leku sierocznego wnioskowanej technologii), sposób i procedury przygotowywania analizy weryfikacyjnej Agencji będą ograniczone względem zapisów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowywania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznej oraz wysokości opłaty za tę analizę.

Z uwagi na nieprzedstawienie analizy ekonomicznej, analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.02.2016r., znak OT.4351.1.2016.AKa.7. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia wnioskodawcy zostały przekazane Agencji w dniu 05.02.2016 r. Ostatecznie wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej, przekazał jedynie wyjaśnienie dotyczące przedłożenia analizy ukierunkowanej na uzasadnienie ceny w miejsce analizy ekonomicznej.

2.2. Kompletność dokumentacji

Wnioskodawca dostarczył do Agencji następujące analizy:

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Analiza uzasadnienia ceny dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████, Warszawa, styczeń 2016

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Naglazyme (galsulfaza), 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, kod EAN: 5909990614745
Kod ATC	A16AB08
Substancja czynna	galsulfaza
Wnioskowane wskazanie	Naglazyme jest wskazany w długotrwałej substytucji enzymatycznej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI (MPS VI; niedobór 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy; zespół Maroteaux-Lamy'ego) (ICD-10 E 76.2)
Dawkowanie	Zalecana dawka galsulfazy wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu w postaci wlewu dożylnego przez 4 godziny
Droga podania	i.v. (podanie dożylne)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	MPS VI jest heterogennym i wielokładowym schorzeniem charakteryzującym się niedoborem 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy, hydrolazy lizosomalnej katalizującej hydrolizę końcowych reszt siarczanowych glikoaminoglikanu – siarczanu dermatanu. Zmniejszona aktywność 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy lub jej brak prowadzi do akumulacji siarczanu dermatanu w wielu rodzajach komórek i tkanek. Uzasadnieniem dla terapii polegającej na substytucji enzymatycznej jest odtworzenie aktywności enzymatycznej wystarczającej do hydrolizy nagromadzonego substratu i zapobieżenia dalszej jego akumulacji.

Źródło: ChPL Naglazyme

MPS VI – Mukopolisacharydoza typu VI

3.1.1.1. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie: 24.01.2006 r. (EMA) Przedłużenie pozwolenia: 26.01.2011 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Naglazyme jest wskazany w długotrwałej substytucji enzymatycznej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI (MPS VI; niedobór 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy; zespół Maroteaux-Lamy'ego).
Status leku sierociego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.
Dopuszczenie w wyjątkowych okolicznościach	Tak (patrz poniżej)

Źródło: ChPL Naglazyme

Komentarz analityków Agencji do dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach

Zgodnie z ChPL Naglazyme lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach, ze względu na brak możliwości uzyskania pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego spowodowany rzadkim występowaniem choroby. Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

3.1.1.2. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> <p>oraz</p> <p>Rekomendacja nr 41/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009 r.</p>	<p>Stanowisko Rady</p> <p>Rada Konsultacyjna uznała za zasadne dokonanie zmian zaproponowanych w pismach MZ z dnia 3 listopada 2009 r. polegających na zmianie warunków realizacji niektórych terapeutycznych programów zdrowotnych (w tym programu: leczenie mukopolisacharydozy typu VI (Zespół Maroteaux i Lamy))</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i zostały w większości pozytywnie zaopiniowane. Świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM</p> <p>Prezes Agencji zarekomendował zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy)” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznał za zasadne zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia, polegające na zmianie niektórych warunków realizacji w. świadczenia, gdyż w jego ocenie istotnie poprawią one dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>
<p>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 43/10/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p>Dostępne obecnie dane na temat rozważanej technologii medycznej nie zmieniają opinii Rady Konsultacyjnej, przyjętej na posiedzeniu w dniu 4 października 2007 roku, o treści „Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych stosowania galsulfazy (Naglazyme®) w mukopolisacharydozie typu VI, z powodu niskiej jakości niewielkiego efektu klinicznego, wielu działań niepożądanych oraz wysokiego kosztu terapii”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Dane dotyczące stosowania galsulfazy we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej (badanie Harmatz 2006), w której wykazano niewiele wyłużenie mediany przeżycia (dwa miesiące). Uzyskanie takiego efektu klinicznego wiązałoby się z bardzo dużymi nakładami, zdecydowanie przekraczającymi akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.</p>
<p>Rekomendacja Rady Konsultacyjnej z dnia 22 listopada 2007 r.</p>	<p>Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych zaleciła niefinansowanie środkami publicznymi substytucyjnej terapii mukopolisacharydozy typu VI galsulfazą (Naglazyme).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Istniejące badania kliniczne wskazują na marginalną skuteczność leczenia galsulfazą mukopolisacharydozy VI. 2. Wiarygodność dostępnych badań jest niska. 3. Działania niepożądane u leczonych są częste. 4. Wobec skuteczności o wątpliwym znaczeniu i nieakceptowalnego balansu pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem terapii oraz przy uwzględnieniu utraconych możliwości uzyskania znaczących efektów zdrowotnych przy przeznaczeniu środków finansowych na inne terapie koszt leczenia mukopolisacharydozy VI galsulfazą jest nieakceptowalnie wysoki. 5. Koszt rocznego leczenia galsulfazą trojga dzieci z mukopolisacharydozą konsumuje środki pozwalające na roczne finansowanie przeciętnego oddziału neonatologii albo finansowanie rocznej terapii 50 dzieci z przewlekłą białaczką szpikową lekiem o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Naglazyme (galsulfaza), 1 fio ka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego - Leczenie mukopolisacharydozy VI (zespół Maroteaux - Lamy) (ICD-10 E76.2)
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak [REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Długotrwała substytucja enzymatyczna u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI (MPS VI; niedobór 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy; zespół Maroteaux-Lamy'ego) (ICD-10 E 76.2)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Mukopolisacharydoza typu VI zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności enzymu 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierzonego badaniami molekularnym.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Komentarz analityków Agencji do wnioskowanego wskazania i warunków refundacji

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Naglazyme będzie dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy VI (zespół Maroteaux - Lamy) (ICD-10 E76.2)”, w związku z powyższym uzyska kategorię odpłatności - bezpłatny.

Należy zauważyć, iż lek Naglazyme znajdował się na liście leków refundowanych do dnia 31 grudnia 2015 r., tj. do momentu gdy weszło w życie obecnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. Treść, wskazania oraz pozostałe zapisy programu lekowego są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami i nie zostały one zmienione w odniesieniu do obowiązującego do dnia 31 grudnia 2015 r. programu.

Zaproponowana we wniosku przynależność do odrębnej grupy limitowej jest uzasadniona ze względu na brak obecnie na rynku leków produktów leczniczych o tej samej nazwie międzynarodowej albo innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania (art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Mukopolisacharydozy stanowią heterogenną grupę lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD). Z siedmiu obecnie znanych mukopolisacharydoz, każda charakteryzuje się akumulacją glikozoaminoglikanów (GAG) w lizosomach. Do spichrzenia dochodzi wskutek niedoboru lub całkowitego braku aktywności specyficznych enzymów lizosomalnych z grupy hydrolaz, które są zaangażowane w rozkład tych związków.

Mukopolisacharydoza typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego; MPS VI) jest rzadką chorobą spichrzeniową, która dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest ona deficytem aktywności arylsulfatazy B.

Źródło: Kloska 2011, Jurecka 2010

Epidemiologia

Badania epidemiologiczne nad MPS VI są ograniczone do publikacji opisujących częstotliwość występowania w stosunku do urodzeń, natomiast brak jest badań opisujących częstotliwość występowania choroby w populacji. Z retrospektywnej analizy danych dotyczących pacjentów, u których zdiagnozowano mukopolisacharydozę w latach 1970-2010 w Polsce wynika, iż MPS VI stanowi 1% wszystkich zachorowań na MPS w naszym kraju. Według Jurecka 2015 w latach 1983-2010 w Polsce zdiagnozowano 5 pacjentów. W 2013 r. zdiagnozowano natomiast 2 nowe przypadki. Zaznaczyć należy, iż choroba Marateaux-Lamy'ego jest chorobą o zróżnicowanym fenotypie. Dokładne oszacowanie liczebności populacji z MPS VI nie jest możliwe, ze względu na fakt, iż pacjenci z mniej wyraźnym fenotypem mogą przez dłuższy nie wykazywać objawów i przez to pozostawać niezdiagnozowanymi. W przypadku wolniej postępujących objawów choroby, pacjenci mogą być diagnozowani zbyt późno lub diagnoza bywa mylna. Może to wpływać na niedoszacowanie częstotliwości występowania tego typu MPS.

Źródło: Valayannopoulos 2010, Jurecka 2015, Jurecka 2010

Obraz kliniczny

Manifestacja kliniczna choroby różni się w zależności od wieku pacjenta, w którym MPS została rozpoznana oraz od tempa progresji.

Najczęściej chorobę opisuje się jako szybko postępującą (z ciężkimi objawami) oraz wolno postępującą. Opisane zostały również przypadki, w których objawy choroby postępują umiarkowanie szybko.

Sugeruje się również istnienie dwóch grup, do których można zakwalifikować chorych ze względu na poziom glikozoaminoglikanów w moczu (uGAG). Wysoki poziom uGAG (> 200 mcg/mg kreatyniny) w badaniu związany był z zaawansowanymi objawami, do których należały: niski wzrost (od 80 do 120 cm), niska masa ciała, mała wytrzymałość (oceniana w teście marszu), zaburzenia oddechowe, zmniejszony zakres ruchomości stawów. Z uwagi na fakt, iż u pacjentów powyżej 20 r.ż. rzadko stwierdza się poziom uGAG >100 mcg/ mg kreatyniny, sugeruje się, iż niższy poziom tego parametru może wiązać się z mniejszą śmiertelnością. Pacjenci z wolno postępującą MPS VI mają tendencję do wyższego wzrostu >140 cm i charakteryzują się niższym poziomem uGAG (<100 mcg/mg kreatyniny).

Na obraz MPS VI składają się zmiany w wielu układach, do których należą:

- zmiany szkieletowe spowodowane zaburzeniami kościotworzenia (dysostosis multiplex, zahamowanie tempa wzrastania, sztywność stawów, uszkodzenie rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów);
- zmiany w układzie oddechowym (bezdech nocny, przewlekłe stany zapalne śluzówki nosa, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, niedosłuch, nawracające infekcje uszu);
- objawy oczne (zmętnienie rogówki, krótkowzroczność, retinopatia, uszkodzenie nerwu wzrokowego, nadciśnienie oczne oraz jaskra, zmniejszenie ostrości widzenia oraz ślepota);
- objawy sercowe (choroba zastawek, nieprawidłowości w EKG, choroba wieńcowa serca, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego);
- objawy związane z ośrodkowym oraz obwodowym układem nerwowym (zespół cieśni nadgarstka, wodogłowie komunikujące, zwężenie kanału w odcinku szyjnym kręgosłupa).

Źródło: Valayannopoulos 2010, Jurecka 2010

Przebieg naturalny i rokowanie

Mukopolisacharydoza typu VI jest chorobą przewlekłą i postępującą. Rokowanie prawdopodobnie zależy od wieku, w którym pojawiły się pierwsze objawy, tempa progresji choroby, wieku pacjenta, w którym rozpoczęto leczenie oraz doświadczenia personelu medycznego sprawującego opiekę nad chorym.

Wzrost i rozwój dziecka może być prawidłowy w pierwszych latach życia, natomiast może ulec zahamowaniu około 6-7 roku życia. Wpływ na dużą zachorowalność i śmiertelność w tej grupie chorych mają zmiany

dotyczące serca. Większość pacjentów z MPS VI umiera między 20 a 30 r.ż. z powodu niewydolności serca, często wtórnej do przewlekłej niewydolności oddechowej. Pacjenci z wolno postępującą chorobą mogą przeżyć do 3 dekady życia lub dłużej.

Źródło: Valayannopoulos 2010, Giugliani 2010

Diagnostyka

Wstępna diagnostyka obejmuje:

- oznaczenie stężenia uGAG zazwyczaj metodą półilościową i identyfikacja wydalanego związku (podwyższony poziom GAG w moczu świadczy o MPS, natomiast wydalanie siarczanu dermatanu o chorobie Maroteau-Lamy'ego);
- badanie enzymatyczne (stwierdzenie niedoboru aktywności arylosulfatazy B (ARSB) w suchej kropli krwi i/lub w izolowanych leukocytach albo hodowanych fibroblastach skóry z jednoczesnym oznaczeniem innej arylosulfatazy w celu wykluczenia innych MPS);
- badania molekularne (mutacje w genie ARSB (5q11-13)).

Źródło: Jurecka 2010

Leczenie i cele leczenia

Metody terapii:

- leczenie podtrzymujące, obejmuje m.in. porady dietetyczne, fizykoterapię, terapię zajęciową, leczenie powikłań (niewydolności oddechowej wymagającej podania tlenu, wycięcie migdałków, tracheostomia, leczenie niewydolności serca);
- enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) – Naglazyme (galsulfaza)
- przeszczep szpiku kostnego - stosowanie tej metody obarczone było ryzykiem większej śmiertelności, choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i trudnością z odnalezieniem zgodnego dawcy.

Źródło: Valayannopoulos 2010

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób chorych na MPS VI w Polsce.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano danych w przedmiotowej sprawie.

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Z analizy dotyczącej liczebności populacji przekazanej przez wnioskodawcę wynika, iż dotychczas w ramach obowiązującego programu lek Naglazyme otrzymywało 2 pacjentów. Z danych przedstawionych w publikacji Jurecka 2015 wynika, iż populacja pacjentów z MPS VI w Polsce jest nieliczna. W latach 1983 – 2010 zdiagnozowano 5 przypadków, natomiast w roku 2013 zdiagnozowano 2 nowe przypadki. Należy zaznaczyć, iż dane te nie wskazują liczby żyjących pacjentów z tym schorzeniem, a jedynie wskazują na liczbę nowo zdiagnozowanych przypadków. Tymczasem celowym wydaje się określenie dokładnej populacji pacjentów ze względu na wysokie koszty, jakie generuje leczenie wnioskowaną technologią. Biorąc pod uwagę złe rokowania w szybko postępującym MPS VI oraz trudności diagnostyczne, które występują u pacjentów o wolnym przebiegu choroby, określenie dokładnej populacji osób obecnie chorych na MPS VI w Polsce, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia galsulfazą, zdaniem analityków Agencji ,nie jest możliwe.

Źródło: Jurecka 2015

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wnioskodawca w sposób skrótowy przedstawił wytyczne kliniczne opierając się jedynie na publikacjach, i nie wskazał na organizacje z których pochodzą..

W związku z tym Agencja przeprowadziła wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia MPS VI w dniu 1.02.2016 r.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, które wskazują, iż w terapii pacjentów powinna być stosowana terapia podtrzymująca prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół (choroba obejmuje wiele narządów i może prowadzić do uszkodzenia serca, układu oddechowego, kości czy stawów). Do dostępnych obecnie terapii należą również przeszczep szpiku kostnego oraz enzymatyczna terapia zastępcza. Wszystkie rekomendacje wymieniają Naglazyme jako formę terapii MPS VI. Dwie rekomendacje, brazylijska SBG 2010 oraz międzynarodowa MMC SCC 2012 (rekomendacja dotycząca diagnostyki i leczenia kompresji rdzenia kręgowego u chorych na MPS VI) wskazują na galsulfazę jako terapię z wyboru.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe	MMSCC2012	<p>Międzynarodowy, multidyscyplinarny, konsensus w zakresie diagnostyki i leczenia kompresji rdzenia kręgowego u pacjentów z mukopolisacharydozą typ VI</p> <p>Rekomendacja wymienia Naglazyme (galsulfaza)</p> <p>Wytyczne wymieniają opiekę podtrzymującą, przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku i enzymatyczną terapię zastępczą jako jedyne dostępne obecnie terapie dla MPS VI. Opiekę nad pacjentami powinien sprawować zespół specjalistów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HSCT może wpłynąć na poprawę w zakresie niektórych objawów klinicznych MPS VI poprzez wpływ na zwiększenie ARSB, jednakże należy wziąć pod uwagę ryzyko zwiększonej śmiertelności. • Rekomendowaną I linią terapii dla MPS VI jest enzymatyczna terapia zastępcza lekiem Naglazyme (galsulfaza), który zastępuje zmieniony lub uzupełnia niedobór enzymu ARSB. Badania przeprowadzone jako stadium przypadku sugerują, iż wczesne wprowadzenie enzymatycznej terapii zastępczej może zmniejszać nasilenie objawów klinicznych MPS VI. <p><i>Źródło finansowania: BioMarin Pharmaceutical Inc. Novato, Kalifornia sponsorował podróż doradców, posiedzenia rady i przygotowanie manuskryptu</i> <i>Autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p>
Stany Zjednoczone	ACMG 2011	<p>Lizosomalne choroby spichrzeniowe: diagnoza i leczenie pacjentów w fazie bezobjawowej</p> <p>Rekomendacje wymieniają Naglazyme (galsulfaza)</p> <p>Wytyczne wśród form terapii MPS VI wymieniają HSCT i enzymatyczną terapię zastępczą.</p> <p><i>Źródło finansowania: Fundusz ACMG i grant edukacyjny z BioMarin Pharmaceutical, Shire Pharmaceuticals, Genzyme Corporation</i></p>
Brazylia	SBG 2010	<p>Mukopolisacharydoza I, II i VI krótki przegląd i wytyczne dotyczące leczenia</p> <p>Rekomendacje wymieniają Naglazyme (galsulfaza)</p> <p>Wytyczne wskazują, że opiekę nad pacjentem powinien sprawować wielodyscyplinarny zespół lekarzy: kardiologa, pulmonologa, anestezjologa, ortopedy, psychiatry, otolaryngologa, okulista, neurochirurg i in. W terapii, której celem jest utrzymanie zdrowia, zapobieganie komplikacjom oraz opóźnianie progresji choroby powinni brać udział fizjoterapeuci, terapeuci zajęciowi, psycholog i logopeda.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszczep szpiku jest uważany za alternatywną metodę terapii pacjentów z MPS VI, jednakże po wprowadzeniu ERT, jego rola została ograniczona do drugiej linii, gdyż ryzyko związane z HSCT nie wydaje się przewyższać korzyści u pacjentów z tym typem MPS. • Enzymatyczna terapia zastępcza stanowi terapię z wyboru dla pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem MPS VI u pacjentów w każdym wieku, którzy mają objawy i przynajmniej w zakresie jednego objawu odpowiedzieli na leczenie. Do powyższych objawów mogą należeć: <ul style="list-style-type: none"> o choroby dróg oddechowych, tj.: choroby górnych dróg oddechowych, nawracające infekcje, choroby ograniczające; o zaburzenia kostno-stawowe, które mogą utrudniać poruszanie się, powodując, że pacjent staje się zależny od innych osób; o częstotliwość bezdechu sennego wyższa niż 1 zdarzenie/h u pacjenta w wieku poniżej 18 r.ż. i więcej niż 5 zdarzeń/h u dorosłych; o średnie nocne nasycenie O₂ <92% u dzieci i <85% u dorosłych; o pacjenci, u których występują trudności w intubacji. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Francja	La Revue Prescrire 2007	<p>Galsulfaza (Naglazyme). Mukopolisacharydoza typu VI: sprecyzowanie efektu klinicznego</p> <p>Leczenie galsulfazą pacjentów chorych na mukopolisacharydozę typu VI jest akceptowane tylko z zastosowaniem reżimu terapeutycznego, po uprzednim wpisaniu pacjentów do rejestru publicznego, w celu lepszej (dokładniejszej) oceny równowagi korzyści i ryzyka.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		Dla leczenia pacjentów chorych na mukopolisacharyozę typu VI, cotygodniowe wlewy dożylnie galsulfazy mają niepewną efektywność kliniczną, bardziej umiarkowaną w porównaniu do częstych i czasami ciężkich efektów niepożądanych. Ocena wymaga dalszej analizy. <u>Źródło finansowania: brak danych</u>

HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku, ARSB - Arylsulfatase B prote

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie stosowania galsulfazy w leczeniu MPS VI.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi w przedmiotowej sprawie.

3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. Poz.86), obecnie ze środków publicznych nie jest finansowany żaden produkt leczniczy we wskazaniu mukopolisacharydoza typu VI. Świadczeniem, które wymieniane jest w wytycznych praktyki klinicznej jako jedna z form terapii jest przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (HSCT). Jednakże należy wskazać, iż w wytycznych klinicznych nie wskazano, iż stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej wyklucza przeprowadzenie u pacjenta przeszczepienia. Przeszczepienie szpiku kostnego pozwala na złagodzenie objawów niektórych chorób które występują w mukopolisacharydozie, ale nie pełne wyleczenie. Co więcej należy wskazać, iż HSCT ma także dodatkowe ograniczenia stosowania związane ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością.

Pacjenci z mukopolisacharydozą byli poddawani zabiegom przeszczepienia szpiku kostnego, jednak zaobserwowana poprawa stanu zdrowia była znikoma. Terapia, nie wpływa na postęp choroby i nie eliminuje konieczności dalszego leczenia. Z przeprowadzeniem zabiegu przeszczepu szpiku kostnego wiąże się wysoka śmiertelność wśród pacjentów z powodu odrzucenia przeszczepu oraz częste inne powikłania, takie jak infekcja, krwotok, endokrynopatie czy rozwój nowotworów wtórnych.

Z informacji przedstawionych przez Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę wynika, że przeszczep szpiku kostnego jest zabiegiem bardzo dużego ryzyka, bywa stosowany w przypadkach MPS II (choroby Hunter). W przypadku Mukopolisacharydozy typu III (Sanfilippo) i typ IV (Morquio) zabieg ten okazał się bezskuteczny (brak informacji odnośnie typu VI).

W związku z powyższym należy uznać, że obecnie w Polsce nie ma refundowanej technologii alternatywnej.

Źródło: http://www.postepybiochemii.pl/pdf/2_2011/133-147.pdf [dostęp: 05.02.2016]

<http://chorobyrzadkie.pl/?s=5> [dostęp: 05.02.2016]

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawca zaznaczył, iż obecnie nie ma dostępnej alternatywnej, skutecznej metody leczenia MPS VI. W chwili obecnej dostępna dla pacjentów jest jedynie terapia oparta na leczeniu objawowym. Standardowe leczenie objawowe, określone przez wnioskodawcę jako naturalny przebieg choroby ma na celu spowolnienie progresji choroby oraz profilaktykę powikłań i obejmuje zarówno farmakoterapię, jak i różnego typu zabiegi chirurgiczne z przeszczepieniem szpiku włącznie.

Wnioskodawca wskazał grupy technologii medycznych z przykładami, które są stosowane u chorych z MPS VI, zaznaczył jednak, iż nie wyczerpują one listy dostępnych sposobów leczenia ze względu na złożoność terapii i jej indywidualny dobór zależny od stanu chorego.

Powyższe grupy technologii medycznych obejmują:

- przeszczepienie szpiku kostnego (przeszczepienie komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub krwi pępowinowej od zdrowego dawcy);
- zabiegi chirurgiczne np.: związane z układem oddechowym;
- farmakoterapia: NLPZ, leki stosowane w niewydolności oddechowej, leki stosowane w niewydolności serca, leki stosowane w przypadku zmętnienia rogówki, jaskry, zaćmy, antybiotyki;
- tlenoterapia.

Komentarz Agencji.

Zgodnie z art. 25 ustawy refundacyjnej analiza kliniczna wnioskodawcy powinna zawierać porównanie z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę fakt, iż dla wnioskowanego produktu leczniczego nie istnieją żadne dostępne technologie alternatywne, a jedyną formą leczenia dostępną dla pacjentów, wskazywaną przez wytyczne praktyki klinicznej, jest opieka nad pacjentem sprawowana przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów i przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, Agencja nie zgłasza zastrzeżeń do wyboru komparatora dokonanego przez wnioskodawcę obejmującego standardowe leczenie objawowe, w którego skład wchodzi m.in. terapie wskazywane w wytycznych.

4. Ocena analizy klinicznej

Z uwagi na czas zlecenia (zlecenie otrzymane przez Agencję 28 stycznia 2016 r.), wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji w ograniczonym zakresie. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Wnioskodawca przedstawił następujący cel analizy:

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań celem analizy klinicznej dla leku Naglazyme® (galsulfaza) stosowanego w leczeniu MPS VI (mukopolisacharydoza typu VI) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na mukopolisacharydozę typu VI.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę typu IV.	Kryteria włączenia nie określają sposobu diagnozy choroby.
Interwencja	Galsulfaza (rekombinowana ludzka 4-sulfataza N-acetylogalaktozaminy) w dawce 1 mg/kg m.c., podawana dożylnie raz w tygodniu, przez 4 godziny. <u>Komentarz</u> Do analizy włączano badania, w których galsulfazę podawano co najmniej 80% chorym.	Inna niż wymieniona.	Bez uwag.
Komparatory	Standardowe leczenie objawowe (naturalny przebieg choroby).	Niezgodny z założonymi.	Bez uwag.
	Dowolny w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio galsulfazę z naturalnym przebiegiem choroby, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.		
Komparatory	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	Kryteria selekcji badań określają, jakie badania będą włączane do przeglądu. Kryterium odnoszące się do komparatora jest sformułowane retrospektywnie, stwierdzając, jaki komparator wystąpił w badaniach już włączonych.
	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • poziom GAG w moczu; • jakość życia; • test 6-minutowego marszu (6MWT, ang. <i>6-minute walk test</i>) lub 12-minutowego marszu (12MWT, ang. <i>12-minute walk test</i>); • test 3-minutowego wchodzenia po schodach (3MSCT, ang. <i>3-minute stair climb test</i>); • parametry oceniające czynność oddechową (np. natężona pojemność życiowa – FVC, ang. <i>forced vital capacity</i>); • parametry oceniające czynność serca (np. ocena zastawek serca); 	n/d	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego (np. ruchomość stawów); parametry antropometryczne (wysokość, ciąża, masa ciała); profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, abstrakty konferencyjne, badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych.	Bez uwag.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.		
Inne	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library. Ponadto przeszukano rejestr badań klinicznych NIH (National Institute of Health). Innych raportów HTA i przeglądów systematycznych szukano także w bazie CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Wybrane źródła są zgodne z Wytycznymi AOTMiT. Wyszukiwanie przeprowadzono 30.12.2015 r.

Strategia wyszukiwania opierała się na kwerendach odnoszących się do populacji, interwencji i typu badań. Analitycy Agencji oceniają przedstawioną strategię jako prawidłową. Nie przeprowadzono wyszukiwania kontrolnego.

W celu dokonania dodatkowej, poszerzonej analizy bezpieczeństwa we wniosku wykorzystano dane z ChPL, baz EMA, URPL, FDA i ADRReports.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskodawca przeprowadził 2-etapowy przegląd systematyczny badań klinicznych. Celem I etapu było odnalezienie opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez). W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 1 przegląd systematyczny, który opisywał 3 pierwotne badania kliniczne, ale tylko jedno z nich spełniało kryteria włączenia do analizy. Wyniki z przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.3 *Komentarz Agencji*. Dodatkowo wnioskodawca włączył do analizy raport BioMarin 2014, opracowany dla Komisji Przejrzystości HAS i dostarczony przez podmiot odpowiedzialny.

W II etapie wyszukiwano badania pierwotne. Odnaleziono 5 badań włączonych do raportu BioMarin 2014 oraz 2 dodatkowe badania jednoramienne. Z raportu dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono charakterystyki i wyniki z badań pierwotnych, które spełniały kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy.

Badania pierwotne z raportu BioMarin 2014 spełniające kryteria włączenia dot. populacji (> 10 osób) i metodyki (inne niż studium przypadku):

- a) 2 badania eksperymentalne (3 publikacje):
 - randomizowane badanie ASB-03-05 (Harmatz 2006), porównujące galsulfazę z naturalnym przebiegiem choroby (standardowe leczenie objawowe, ang. *best available care*) – określanym w badaniu jako placebo (PLC), z uwzględnieniem przedłużonego okresu obserwacji (badanie ASB-03-06 (Harmatz 2008));

- eksperymentalne, jednoramienne badanie ASB-01-04 (Harmatz 2005);

b) 3 badania obserwacyjne:

- przekrojowe badanie ReSurvey (Giugliani 2014);
- prospektywne badanie CSP (Hendriksz 2013);
- retrospektywne badanie Kampmann 2014.

Szczegółowa charakterystyka i wyniki badania znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.7.2. *Raport BioMarin*.

Dodatkowe badania odnalezione przez autorów analizy:

- jednoramienne badanie eksperymentalne Brands 2013;
- jednoramienne badanie obserwacyjne Horovitz 2013.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy. W przypadku badań analizowanych w raporcie BioMarin 2014 przedstawiono tylko te badania, które spełniały kryterium włączenia do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania włączone do raportu BioMarin 2014			
<p>Harmatz 2006* (Harmatz 2008)</p> <p>ASB-03-05 (ASB-03-06)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical Inc.</p>	<p>- RCT (Chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Chorych stratyf kowano w oparciu o pierwotny ośrodek leczenia. Następnie po 24 tyg., wszystkich chorych zaklasyfikowano do grupy otrzymującej rhASB).</p> <p>- międzynarodowe, wieloośrodkowe (6 ośrodków głównych i 36 lokalnych: Niemcy, Brazylia, Hiszpania, Stany Zjednoczone, Francja, Włochu, Portugalia, Wielka Brytania, Tajwan)</p> <p>- badanie złożone z 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> ASB-03-05: faza podwójnie zaślepią (24 tyg.); ASB-03-06: faza otwarta (po 24 tyg. wszyscy chorzy otrzymywali interwencję badaną). <p>- AOTMiT: IIA</p> <p>- hipoteza <i>superiority</i></p> <p>- Jadad 5/5**</p> <p>- okres obserwacji: do 96 tyg. (skuteczność) lub 159 tyg. (bezpieczeństwo): ASB-03-05: faza podwójnie zaślepią (24 tyg.); ASB-03-06: faza otwarta (do 96. tyg. lub 159. tyg.).</p> <p>- Interwencja: <u>rhASB</u> - dożylna infuzja w dawce 1,0 mg/kg, rozpuszczona w objętości 250 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu. Roztwór ten podawano w czasie 4 godzin, raz w tygodniu.</p> <p><u>PLC</u></p> <p><u>Uwaga</u> Kontynuacja badania została przeprowadzona metodą otwartej próby (po 24 tygodniu), w jednej grupie tj. oceniającej leczenie galsulfazą.</p>	<p>Ocena długoterminowej skuteczności i tolerancji leczenia preparatem rhASB u chorych na MPS VI.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>-Kryteria włączenia: wiek ≥ 7 lat; - rozpoznanie potwierdzone na podstawie testów biochemicznych lub genetycznych; - chorzy w chwili kwalifikacji do badania zdolni do samodzielnego przejścia w czasie 6 minut, od 5 do 270 metrów (lub nie więcej niż 400 metrów w czasie 12 minut).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- istotny klinicznie ucisk rdzenia kręgowego lub stan zdrowia mogący wpływać na stosowanie się chorych do zaleceń w czasie trwania badania (ang. <i>compliance</i>).</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Chorzy w wieku około 12 lat, z rozpoznaniem MPS VI. ASB-03-05: Grupa badana: N=19 Grupa kontrolna: N=20 ASB-03-06: Grupa badana: N=19 Grupa kontrolna: N=19 Z badania utracono 1 chorego (2,6%) z grupy PLC (wycofał zgodę w 5. tygodniu).</p> <p>W badaniu (ASB-03-06) kontynuacyjnym uczestniczyli chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem MPS VI (aby pacjent mógł zostać zakwalifikowany do dalszego badania musiał zakończyć udział w badaniu ASB-03-05 z otrzymaniem co najmniej 20 z 24 zaplanowanych cotygodniowych wstrzyknięć, bez pominięcia więcej niż dwóch kolejnych wstrzyknięć).</p> <p>Ponieważ badanie ASB-03-06 stanowi kontynuację badania ASB-03-05, charakterystyka pacjentów podczas oceny wyjściowej odpowiada charakterystyce 39 pacjentów z badania ASB-03-05.</p>	<p><u>Punkty końcowe (ASB-03-06):</u></p> <p>Pierwszorzędowe: - 12MWT; Drugorzędowe: - 3MSCT (liczba schodów/min.); - poziom GAG w moczu; Pozostałe: - ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego (ból stawów; sztywność stawów, test uchwycenia monety); - badanie ostrości widzenia - badanie czynności płuc</p>
<p>Harmatz 2005 (ASB-01-04)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical Inc.</p>	<p>- eksperymentalne, bez grupy kontrolnej (przeprowadzone metodą otwartej próby)</p> <p>- międzynarodowe, dwuośrodkowe ((Australia, Stany Zjednoczone)</p> <p>- AOTMiT: n/o (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania)</p> <p>- NICE: 6/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani</p>	<p><u>Cel badania:</u></p> <p>Ocena skuteczności, tolerancji i farmakokinetyki leczenia preparatem rhASB u chorych na MPS VI.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- Kryteria włączenia: wiek od 6. do 22. r.ż.; - rozpoznanie potwierdzone na podstawie testów biochemicznych lub</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Pierwszorzędowe: - wydłużony Test „Wstań i Idź” (ang. <i>Expanded Timed Get-up-and-Go</i>) ETGG; - ocena czynności układu</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>kolejno do badania, brak wyników w podziale na podgrupy)</p> <p>- okres obserwacji: ocena skuteczności – 144 tyg.^[^]; ocena profilu bezpieczeństwa – 214 tyg.^[^] (Czas obserwacji z badania pierwotnego 48 tyg.)</p> <p>- Interwencja: rhASB - w formie dożylnych infuzji w dawce 1,0 mg/kg rozpuszczonego w 0,9% roztworze chlorku sodu. Roztwór ten podawano w czasie 4 godzin, raz w tygodniu.</p> <p>Wyniki uzyskane po 214 tygodniach tego badania fazy II przedstawiono w formie statystyki opisowej.</p>	<p>genetycznych;</p> <p>- chorzy w chwili kwalifikacji do badania zdolni do samodzielnego przejścia w czasie 6 minut, co najmniej 1, ale nie więcej niż 250 metrów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu</u> N=10 (Z badania nie utracono żadnego chorego) Chorzy w wieku około 12,7 lat, z rozpoznaniem MPS VI (szybko postępująca postać choroby).</p>	<p>mięśniowo-szkieletowego (test zakresu ruchów barku, siła chwytania i ściskania, ból i sztywność stawów;</p> <p>- 12MWT (12 minutowy test marszu)</p> <p>- jakość życia;</p> <p>- poziom GAG w moczu;</p> <p>Pozostałe:</p> <p>- ocena aktywności fizycznej;</p> <p>- saturację tlenem podczas snu;</p> <p>- gęstość mineralną kości;</p> <p>- wielkość wątroby i śledziony;</p> <p>- echokardiografię;</p> <p>- badania czynności płuc;</p> <p>- badanie okulistyczne;</p> <p>- ocenę liniowości rozwoju.</p>
<p>Giugliani 2014 (ReSurvey)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical Inc. oraz National Institutes of Health / National Center for Research Resources</p>	<p>- Obserwacyjne, przekrojowe, - międzynarodowe, wieloośrodkowe (7 ośrodków Europa, Stany Zjednoczone, Australia, Brazylia)</p> <p>- AOTMiT: n/o (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania)</p> <p>- NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno do badania)</p> <p>- okres obserwacji: 10 lat (około 520 tyg.)</p> <p>Chorzy stosowali produkt leczniczy Naglazyme (N=55 chorych). Czterech chorych nie otrzymało tego preparatu.</p> <p>Celem badania ReSurvey było zebranie danych z 10 letniej obserwacji pacjentów uczestniczących w badaniu Survey.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> rozpoznanie MPS VI, udział we wcześniejszym badaniu Survey.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> Chorzy (średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia – 6,8 lat), z rozpoznaniem MPS VI.</p> <p>Badanie N (Survey)=121 N (ReSurvey)=59 Z oceny przeżycia utracono 4 (3,3%) z 121 chorych. Informacje dotyczące statusu przeżycia były dostępne dla 117 ze 121 pacjentów w badaniu. Ze względu na rzadkie występowanie choroby nie przeprowadzono obliczeń dotyczących mocy statystycznej.</p>	<p>Wnioskodawca nie przedstawił podziału punktów końcowych na I- i II- rzędowe (brak informacji czy w publikacji znajduje się ta informacja).</p> <p>- poziom GAG w moczu;</p> <p>- parametry antropometryczne (wysokość ciała);</p> <p>- ocena czynności płuc (natężona pojemność życiowa, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa);</p> <p>- 6MWT;</p> <p>- ocena czynności serca;</p> <p>- jakość życia;</p> <p>- ocena przeżycia całkowitego (m.in. względem poziomu GAG w moczu).</p>
<p>Hendriksz 2013 (CSP##)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical Inc. oraz National Center for Research Resources</p>	<p>- Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, - międzynarodowe, wieloośrodkowe (wstępne wyniki – badanie niezakończony) (39[^] ośrodków w USA i Europie)</p> <p>- AOTMiT: n/o (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania)</p> <p>- NICE: n/d (badanie niezakończony)</p> <p>- interwencja: Naglazyme – stosowany przez większość pacjentów w dawce 1 mg/kg/tydzień, jednak 5 chorych nie otrzymało preparatu zgodnie z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Uwaga wnioskodawcy dot. okresu obserwacji:</p>	<p>Celem badania była ocena naturalnego przebiegu oraz progresji choroby u chorych z długotrwałą MPS VI, niezależnie od tego, czy otrzymywali oni leczenie preparatem Naglazyme, a także czy otrzymali przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> rozpoznanie potwierdzone na podstawie upośledzenia aktywności fibroblastów lub leukocytów (test suchej kropli krwi), wyrażenie zgody na udział w badaniu (dotyczy m.in. chorych poniżej 18 r.ż.); chęć poddania się badaniom w ramach wstępnej kwalifikacji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> Chorzy (średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia – 13 lat), z</p>	<p>Wnioskodawca nie przedstawił podziału pkt. końcowych na I jak i II rzędowe (brak informacji czy w publikacji znajduje się ta informacja).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> - poziom GAG w moczu;</p> <p>- miano przeciwciał;</p> <p>- parametry antropometryczne (wysokość ciała, masa ciała);</p> <p>- 6MWT;</p> <p>- 12MWT;</p> <p>- 3MSCT;</p> <p>- badanie czynności płuc;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><i>Należy podkreślić, iż wyniki z badania CSP, w przedstawionym przeglądzie (Raport BioMarin, przypis analityka), analizowano dla dłuższego okresu obserwacji (8 lat vs 5 lat) oraz większej liczby chorych (172 vs 132) niż w dotychczas opublikowanej publikacji do tego badania (Hendriks 2013). Badanie to ma obecnie status niezakończony#.</i></p>	<p>rozpoznanem MPS VI. N=172 U 158 wykonano przynajmniej jedna infuzję, a analizowana populacja objęła łącznie 168 chorych. Z badania utracono 16 chorych (9,9%), w tym 8 w wyniku zgonu chorego, 4 z powodu nieprawidłowego rozpoznania, 2 chorych utracono z obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena objawów okulistycznych; - ocena audiometryczna; - profil bezpieczeństwa.
<p>Kampmann 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - obserwacyjne, retrospektywne, - jednoośrodkowe (Niemcy) - AOTMiT: n/o (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania) - NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno do badania) - średni okres obserwacji: 5,6 lat (około 291 tyg.) - interwencja: Chorzy stosowali galsulfazę – produkt leczniczy Naglazyme (N=29 chorych) (wnioskodawca nie przedstawił informacji o dawkowaniu galsulfazy) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie potwierdzone na podstawie wyników badań genetycznych lub enzymatycznych, - wyrażenie zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu:</u> Chorzy (średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia – 14,6 lat), z rozpoznaniem MPS VI. N=29</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n/d (retrospektywny charakter badania)</p>	<p>Wnioskodawca nie przedstawił podziału pkt. końcowych na I jak i II rzędowe (brak informacji czy w publikacji znajduje się ta informacja).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena czynności serca (ocena zastawek, nadciśnienie płucne, przeladowanie lewej komory, niedomykalność mitralna, stenoza aortalna).
Dodatkowe badania odnaleziono przez autorów analizy wnioskodawcy			
<p>Brands 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Unia Europejska</p>	<p>Jednoośrodkowe (Holandia), prospektywne, jednoramienne.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana: 3,7 lat zakres: 1,3–5,4 lat</p> <p><u>Interwencja:</u> galsulfaza 1 mg/kg</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 5/8</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy z MPS VI potwierdzoną na podstawie niedoboru arylosulfatazy B w fibroblastach oraz analizy DNA.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 11 Z badania nie utracono żadnego chorego.</p> <p>Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres): 6,8 (2; 18,3) lat. Poziom GAG w moczu przed rozpoczęciem leczenia, mediana (zakres): 231 (106; 1287) µg/mg kreatyniny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena parametrów laboratoryjnych (znormalizowany poziom GAG w moczu); - ocena jakości życia; - ocena czynności serca; - ocena czynności płuc; - ocena powiększenia narządów; - ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego; - ocena audiometryczna; - ocena miana przeciwciał.
<p>Horovitz 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceutical</p>	<p>Wieloośrodkowe (15 ośrodków w Brazylii), retrospektywne, jednoramienne.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana: 29,5 miesiąca zakres: 1–56 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u> galsulfaza 1 mg/kg</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6/8</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy ze stwierdzoną MPS VI w wieku < 5 lat.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 34</p> <p>Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres): 38,5 (0,17; 58) mies. Poziom GAG w moczu przed rozpoczęciem leczenia (dla N = 26), mediana: 516 µg/mg kreatyniny.</p> <p>Badanie genetyczne przeprowadzono u 12 pacjentów, spośród których u 2 nie zidentyfikowano żadnej ze znanych mutacji w obrębie genu <i>ASB</i>.</p>	<p>Oceny parametrów dokonywali lekarze z danych ośrodków na podstawie dostępnej dokumentacji chorych.</p> <ul style="list-style-type: none"> - zgony; - ocena parametrów laboratoryjnych (znormalizowany poziom GAG w moczu); - ocena czynności serca; - ocena czynności płuc; - ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego; - ocena objawów okulistycznych; - ocena objawów audiometrycznych; - ocena parametrów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			antropometrycznych (wysokość ciała, masa ciała, obwód głowy); - ocena rozwoju psychoruchowego.

rhASB – galsulfazą; test 6-minutowego marszu (6MWT, ang. *6-minute walk test*) lub 12-minutowego marszu (12MWT, ang. *12-minute walk test*); test 3-minutowego wchodzenia po schodach (3MSCT, ang. *3-minute stair climb test*);

* Badanie Harmatz 2006 zostało poddane ocenie Agencji w 2007 roku w ramach oceny leku Naglazyme AOTM-0510/121/0000/000014

** W opinii Agencji wnioskodawca zawyżył ocenę jakości badania w skali Jadad. W badaniu nie przedstawiono opisu metody randomizacji, podano jedynie informację: „they were randomized in a 1:1 ratio” i „stratified by primary site of treatment and blocked within site”.

^ informacja podana przez wnioskodawcę na podstawie publikacji Hendriksz 2013

^^ Informacje o okresie obserwacji pochodzą z badania Harmatz 2008 (informacja ta nie została zaznaczona przez wnioskodawcę)

Wnioskodawca nie załączył do wniosku Raportu BioMarins, w związku z tym niemożliwa jest weryfikacja przedstawionych danych.

Program obserwacji klinicznej (CSP) to międzynarodowe, wielośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Europie i obejmujące chorych z MPS VI. Badanie to przeprowadzono na żądanie organów regulacyjnych (EMA i FDA).

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Naglazyme włączono 5 badań klinicznych opisanych w ramach raportu BioMarin 2014 dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny (źródło finansowania: firma BioMarin) oraz 2 badania odnalezione przez autorów analizy wnioskodawcy nieuwzględnione w raporcie BioMarin 2014.

Jakość randomizowanego badania oceniono w 5-punktowej skali Jadada. Wnioskodawca ocenił badanie jako cechujące się wysoką jakością metodologiczną i przyznał mu 5 pkt na 5 możliwych. W publikacji Harmatz 2006 nie podano wystarczającego opisu metody randomizacji, w związku z czym zdaniem analityków Agencji badanie to powinno otrzymać 4 na 5 punktów (informacja z badania „they were randomized in a 1:1 ratio” i „stratified by primary site of treatment and blocked within site”).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniu ASB-03-05, wyniki dla porównania z naturalnym przebiegiem choroby (grupa PLC) były ograniczone do 24-tygodniowego okresu obserwacji, co uniemożliwiało porównanie rhASB z grupą PLC dla dłuższego okresu obserwacji. Niemniej jednak dłuższe stosowanie placebo u chorych w analizowanej populacji mogłoby być uznane za nieetyczne, a dostępne wyniki są wystarczające do poprawnego wnioskowania na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianych interwencji;
- W badaniu Brands 2013 oraz Horovitz 2013, wyniki dotyczące niektórych punktów końcowych, przedstawiono na grupę mniejszą niż 10 chorych (ocena jakości życia, ocena czynności płuc, ocena audiometryczna, ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego, ocena okulistyczna oraz ocena rozwoju psychoruchowego). Należy zwrócić uwagę, iż MPS VI jest jednostką chorobową o bardzo zróżnicowanym fenotypie i dlatego też wnioskowanie na podstawie danych na niewielkiej grupie chorych jest ograniczone;
- Część danych (w tym opis metodyki badań, charakterystyka chorych oraz wyniki w formie tabelarycznej) przedstawiono jedynie na podstawie danych zawartych w raporcie BioMarin, wykonanym w 2014 roku. Ponieważ celem niniejszej analizy jest ponowna ocena zasadności finansowania leku Naglazyme®, uznano, iż na potrzeby niniejszego raportu wskazany przegląd może stanowić główne źródło wyników. Ponadto, niektóre dane zawarte w tym przeglądzie zostały otrzymane od autorów badania przed datą ich publikacji i stanowią bardziej aktualne źródło wyników niż dane odnalezione wyłącznie w opublikowanych publikacjach;
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących galsulfazę z wybranym komparatorem, prowadzonych wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia. Wyniki dostępne były jedynie z badań bez grupy kontrolnej, dlatego też uznano, że można przeprowadzić wyłącznie ograniczone wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rhASB u tych chorych;
- W odnalezionych badaniach nie analizowano wyników ze względu na ciężkość nasilenia choroby. MPS VI jest jednostką chorobową o bardzo zróżnicowanym fenotypie i dlatego też efekt terapeutyczny mógł być różny w poszczególnych badaniach.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ze względu na ograniczony czas na przygotowanie AWA skupiono się przede wszystkim na ograniczeniach jedyne badania RCT uwzględnione w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy – Harmatz 2006 (ASB-03-05), oraz jego aktualizacji Harmatz 2008 (ASB-03-06). Badanie Harmatz 2006 było już oceniane przez Agencję w zakresie metodologicznym (raport OTM-0510/121/0000/000014).

Główne uwagi dotyczące badania Harmatz 2006 (częściowo w oparciu o raport OTM-0510/121/0000/000014; cytaty z raportu zaznaczono kursywą) i jego aktualizacji Harmatz 2008:

- W publikacji nie opisano metody randomizacji, tj. sposobu, w jaki wygenerowano kod randomizacyjny. Porównanie grupy eksperymentalnej i kontrolnej pod względem wyjściowych wyników testu 12MWT wykazało istotne statystycznie różnice między nimi (227 ± 170 m w grupie leczonej aktywnie i 381 ± 202

m w grupie placebo, $p = 0,014$), co wskazuje, że przeprowadzona randomizacja okazała się nieskuteczna.

- W związku z powyższym zasadne jest porównanie wpływu interwencji na wyniki pacjentów w testach wydolnościowych (12MWT, 6MWT i 3MSC) przy użyciu modelu statystycznego (model liniowy z powtarzanimi pomiarami, ang. *repeated measures linear model*), w którym wynik wyjściowy testu 12MWT oraz ośrodek badawczy stanowiły zmienne towarzyszące (ang. *covariates*). Należy jednak mieć na uwadze, iż uzyskane w ten sposób wyniki są dużo mniej wiarygodne niż wyniki z prawidłowo przeprowadzonego badania randomizowanego bez wykorzystania modelowania. Ponadto autorzy badania nie wyjaśnili, jaki był założony przez nich cel przeprowadzonego modelowania i na jakim etapie projektowania lub przeprowadzania badania zostało ono zaplanowane (na etapie opracowywania protokołu badania nierównomierny rozkład pacjentów między grupami pod względem kluczowych parametrów nie mógł stanowić przesłanki dla modelowania; nie jest też jasne, dlaczego zmienną towarzyszącą w modelu stanowił też ośrodek badania, skoro podczas randomizacji zastosowano stratyfikację ze względu na ośrodek). Ograniczony opis zastosowanej metody statystycznej utrudnia natomiast ocenę wiarygodności uzyskanych wyników.
- Pierwszorzędowym punktem końcowym był dystans 12-minutowego testu marszu (12MWT), drugorzędowymi – tempo 3-minutowego testu wchodzenia po schodach (3MSC) i poziom glikoaminoglikanów (GAG) w moczu. W publikacji nie podano: kto oceniał parametry efektywności (relacja do badaczy) i jakie podjęto środki, by zagwarantować bezstronność oceny (czy osoby te były zaślepienie) oraz jak wyliczono wielkość próby (określenie mocy badania).
- W badaniu nie dotrzymano założonych kryteriów włączania/wyłączania chorych. W efekcie spośród 39 chorych włączonych do badania 11, którzy nie spełniali przyjętych kryteriów (u 7 uzyskano lepsze parametry wydolnościowe, 3 miało mniej niż 7 lat, u 1 doszło uprzednio do niepowodzenia przeszczepu szpiku kostnego).
- *Badanie składało się z fazy zaślepionej i otwartej. Tylko wyniki fazy zaślepionej (0-24 tyg.) w zakresie parametrów 12 MWT i 3 MSC mogą stanowić podstawę do wiarygodnych wniosków nt. skuteczności klinicznej (przedstawione przez autorów wnioski wynikające z oceny po 48 i 96 tyg. badania, czyli po zakończeniu fazy otwartej, należy uznać za mające ograniczoną skuteczność dowodową). Takie podejście wynika z charakteru ocenianych parametrów końcowych – ich wartość może się zmieniać w zależności od motywacji pacjenta poddawanego danemu testowi a także motywacji personelu prowadzącego test. Uwaga nie dotyczy poziomu GAG w moczu, który jest parametrem biochemicznym stanowiącym surogat klinicznie istotnego punktu końcowego.*
- *Różnice między galsulfazą a placebo w zakresie punktów końcowych 12MWT i 3MSC przedstawione w tabeli II są wynikami modelu, a nie podsumowaniem obserwacji, co oznacza, że nie można wykluczyć, że są skutkiem przyjęciem takiego a nie innego modelu zmienności "najlepiej" tłumaczącego obserwowaną zmienność.*
- Drugorzędowy punkt końcowy badania stanowił wynik 3-minutowego testu wchodzenia po schodach (3MSC), który nie jest testem wystandaryzowanym. Nie podano informacji, jakie kroki podjęto, aby zapewnić takie same warunki przeprowadzenia testu wszystkim pacjentom, zwłaszcza w różnych ośrodkach.
- W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej dla punktów końcowych 12 MWT i 3 MSC otrzymano szerokie przedziały ufności, oznacza to możliwość dużych odchyień wartości z próby od wartości z populacji, a tym samym małą wiarygodność otrzymanych wyników.
- Wnioskodawca podczas ekstrakcji danych z raportu BioMarin błędnie podał wartości min-max dla mediany dla punktów końcowych 12 MWT i 3 MSC, podając w miejsce wartości maksymalnej wartości ujemne, np. ocena w 24 tyg. vs *baseline* w grupie rhASB/rhASB: Mediana (min. - max) 48 (-48; - 440) zamiast 48 (-48; 440).

Z uwagi na to, że mukopolisacharydoza typu VI, jest chorobą rzadką, w badaniach uczestniczyła mała grupa pacjentów np. w ASB-01-04 N=10; ASB-01-05 N=39; Kampmann 2014 N=29; Brands = 11; Horovitz 2013 N=34. W tak mało licznych grupach, wykazanie wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem jest trudniejsze.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową wyników analizy. Pełne omówienie większości wyników badań zostało przedstawione w załączniku, będącym treścią raportu BioMarin 2014.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę zostały wymienione w rozdziale 4.1.4 niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca nie przedstawił wyników dotyczących porównania galsulfazy z placebo z badania ASB-03-05 opisanych w publikacji Harmatz 2006 (w fazie podwójnie zaślepionej badania). W charakterystyce badań zawartej w tabeli 7. AKL zamieszczono jedynie informację, iż różnice między grupami były istotne statystycznie.
- Wnioskodawca przedstawił w AKL wyniki z obserwacji klinicznej pacjentów CSP (zaplanowana ocena długoterminowych danych bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Naglazyme – Program Obserwacji Klinicznej (ang. *Clinical Surveillance Programe, CSP*)) opisane w przeglądzie BioMarin dla dłuższego okresu obserwacji oraz większej liczby chorych, niż jest to w opublikowanym badaniu Hendriksz 2013. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Naglazyme, podmiot odpowiedzialny powinien dostarczać okresowe wyniki z tego badania w raportach rocznych. W ramach prowadzonej obserwacji CSP wyniki z badań cząstkowych nie zostały jeszcze nigdzie opublikowane, w związku z tym ich weryfikacja nie jest możliwa.
- Wnioskodawca przedstawił zawarte w raporcie BioMarin 2014 dane zaobserwowane podczas przedłużonego, 96-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu ASB-03-06, podczas gdy w publikacji Harmatz 2008 przedstawiono jedynie dane skorygowane, pochodzące z modelu. W związku z tym, że wnioskodawca nie załączył pierwotnego źródła tych danych, nie jest możliwa ich weryfikacja.

4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania galsulfazy u pacjentów z mukopolisacharydozą typu VI.

Z uwagi na czas zlecenia (data zlecenia MZ 27 stycznia b.r., data otrzymania zlecenia przez Agencję: 28 stycznia b.r.) niemożliwa była pełna weryfikacji wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy, w związku z czym zostały one zweryfikowane w ograniczonym zakresie.

Ponadto w poniższych opisach nie odnoszono się do istotności klinicznej przedstawionych punktów końcowych, ze względu na brak czasu na ich rzetelną ocenę.

W związku ze znaczącymi różnicami w wynikach wyjściowych pacjentów w badaniu RCT, interpretacja danych uzyskanych z bezpośredniej obserwacji jest ograniczona z tego względu opierano się w głównej mierze na wynikach modelowania.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

a) Wyniki z badania RCT (ASB-03-06)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki fazy podwójnie zaślepionej (do 24. tygodnia) i fazy otwartej badania ASB-03-05/ASB-03-06 z AKL wnioskodawcy. Dane zaobserwowane po 48. tygodniu badania nie zostały opublikowane (publikacja Harmatz 2006 przedstawia wyłącznie dane skorygowane) i nie jest możliwa ich weryfikacja.

Tabela 9. Wyniki analiz skuteczności terapii: 12-minutowy test marszu i 3-minutowy test wchodzenia po schodach – podsumowanie wyników uzyskanych podczas oceny wyjściowej, w tygodniach 24. i 96., a także różnic – badanie ASB-03-06

Pkt końcowy	Ocena	N	Średnia ± SD, p	Mediana (Min - Max)	N	Średnia ± SD, p	Mediana (Min - Max)	
								rhASB / rhASB [^]
12-minutowy test marszu (I-rzędowy) ^{^^}	Dane zaobserwowane	Ocena wyjściowa	19	227 ± 170, bd	210 (9; 623)	20	381 ± 202, bd	365 (46; 685)
		24 tydz. vs, ocena wyjściowa	19	109 ± 154, bd	48 (-48; 440 ^{^^})	19	26 ± 122, bd	34 (-266; -267) ^{##}
		96 tydz. vs. ocena wyjściowa [#]	18	187 ± 187, bd	170 (-45; 514)	18	140 ± 113, bd	124 (-16; 483)
	Dane skorygowane* (model)	Ocena wyjściowa	19	214 ± 49, bd	-	20	375 ± 48, bd	-
		24 tydz. vs, ocena wyjściowa	19	109 ± 26, <0,001	-	19	25 ± 24, 0,31	-
		96 tydz. vs. ocena wyjściowa	18	183 ± 26, <0,001	-	18	141 ± 25, <0,001 ^{***}	-
Pkt końcowy	Ocena	N	Średnia ± SD, p	Mediana	N	Średnia ± SD, p	Mediana	
3-minutowy test wchodzenia po schodach (II-rzędowy) ^{**}	Dane zaobserwowane	Ocena wyjściowa	19	19,4 ± 12,9, bd	16,7	20	31,0 ± 18, bd	24,7
		24 tydz. vs, ocena wyjściowa	19	7,4 ± 9,9, bd	5,2	19	2,7 ± 6,9, bd	4,3
		96 tydz. vs. ocena wyjściowa [#]	19	13,1 ± 16,1, bd	12,6	18	13,6 ± 7,5, bd	12,7
	Dane skorygowane* (model)	Ocena wyjściowa	19	19,4 ± 4,1, bd	-	20	30,0 ± 4,8, bd	-
		24 tydz. vs, ocena wyjściowa	19	7,4 ± 2,0, <0,001	-	19	2,6 ± 1,7, 0,12	-
		96 tydz. vs. ocena wyjściowa	19	13,1 ± 2,0, <0,001	-	18	13,7 ± 1,7, p<0,001	-

[^] Wyniki badania kontynuacyjnego przedstawiono według następujących dwóch grup leczenia: rhASB / rhASB: chorzy otrzymujący preparat rhASB w badaniu ASB03-05 oraz w badaniu kontynuacyjnym; placebo / rhASB: chorzy otrzymujący placebo w badaniu ASB-03-05 oraz preparat rhASB w badaniu kontynuacyjnym. Rozpoczynając od 24. tygodnia, chorzy w grupie placebo / rhASB otrzymywali leczenie preparatem rhASB

^{^^} wartość skorygowana przez Agencję (wartość podana przez wnioskodawcę: -440)

^{^^^} zmianę liczby metrów dystansu przebytego w 12-minutowym teście marszu analizowano w 2 grupach leczenia poprzez wykonanie następujących porównań: zmiana pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24.; zmiana pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 96.; zmiana pomiędzy tygodniami 24 i 96.

* średnia i SD na podstawie przedłużonego modelu zostały skorygowane o dane zaobserwowane (wyczerpania przedstawione przez wnioskodawcę) w trakcie przeprowadzonej kontynuacji badania. Porównanie wpływu interwencji na wyniki pacjentów w testach wydolnościowych (12MWT i 3MSC) przy użyciu modelu statystycznego (model liniowy z powtarzanymi pomiarami, ang. *repeated measures linear model*)

** jako kryterium oceny wykorzystano tempo wchodzenia (zdefiniowane jako liczba stopni / liczba minut, jakie zajęło wejście na te stopnie). Chorzy wchodzili po schodach wyposażonych w poręcz, na której mogli się opierać. W każdym ośrodku wszystkie testy wykonywano na tych samych schodach. Mierzono liczbę stopni, na które wszedł chory. Jeżeli chory osiągnął górny poziom schodów w czasie krótszym niż 3 minuty, wówczas rejestrowano czas osiągnięcia górnego poziomu schodów.

*** w 96 tygodniu vs 24 tydzień (pacjenci z grupy placebo rozpoczęli leczenie rhASB) średnia ± sd 117 ± 25 m.(p<0,001).

dane podane przez wnioskodawcę, brak przedstawienia tych wyników w publikacji (informacja przedstawiona w raporcie BioMarin)
w publikacji Harmatz 2006 wartości min – max dla mediany są wartościami ujemnymi. W opinii Agencji należy potraktować to jako błąd pisarski w publikacji.

Źródło: AKL wnioskodawcy, str. 98

12-minutowy test marszu

Podczas oceny wyjściowej zaobserwowano, że chorzy w grupie placebo przeszli większy dystans w czasie 12 minut niż pacjenci w grupie galsulfazy, odpowiednio (średnia \pm SD) przebyta odległość wynosiła 381 ± 202 m i 227 ± 170 m. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami pod względem przebytej odległości w ocenie wyjściowej pacjentów powoduje, że interpretacja tych danych jest mocno ograniczona.

Autorzy badania ASB-03-05 przedstawili wyniki dotyczące porównania grupy chorych przyjmujących rhASB z grupą PLC w 24. tygodniu badania w ocenie 12-minutowego testu marszu.

Różnica pomiędzy grupą leczonych rhASB vs PLC estymowana za pomocą liniowego modelu podłużnego (ang. *longitudinal analysis*) w ocenie 12-minutowego testu marszu w 24. tygodniu wyniosła 92 ± 40 m ($p = 0,025$).

W analizie wnioskodawcy w ocenie punktu końcowego 12 - minutowy test marszu (pomiar wydolności fizycznej) po 24 tygodniach vs *baseline* w grupie leczonych galsulfazą zaobserwowano, że mediana różnicy wyniosła 48 (-48; 440) metrów, natomiast w całym okresie 96 tygodni vs *baseline* mediana wyniosła 170 (-45; 514) metrów.

W grupie pacjentów przyjmującej na początku badania placebo (niewielka zmiana względem wartości wyjściowej) zaobserwowano wzrost o 26 ± 122 metrów (mediana: 34), a w całym okresie 96 tygodni (po 24 tygodniach przejście na leczenie galsulfazą) wzrost o 140 ± 113 (mediana: 124 m).

3-minutowy test wchodzenia po schodach

W publikacji podano, że średnia różnica rhASB vs PLC w 3- minutowym teście wchodzenia po schodach w 24. tygodniu obserwacji wyniosła $5,7 \pm 2,9$ ($p = 0,053$), wynik nie był istotny statystycznie.

W ocenie tempa wchodzenia po schodach w 24. tygodniu vs *baseline* w grupie chorych rhASB / rhASB mediana wyniosła 5,2 stopnia/min., natomiast w przypadku chorych przyjmujących placebo: 4,3 stopnia/min.

Poziom GAG w moczu

W publikacji Harmatz 2008 podano, że w obu analizowanych grupach zaobserwowano redukcję poziomu GAG w moczu. W 96. tygodniu vs *baseline* zaobserwowano średni spadek o 72% w grupie rhASB / rhASB (zakres 42–82%, $p < 0,001$) i o 71% w grupie placebo / rhASB (zakres 52–87%, $p < 0,001$). Niemniej jednak nie jest jasne, czy okres *baseline* odnosi się do okresu z początku badania, czy do 24. tygodnia, czyli okresu w którym pacjenci po stosowaniu placebo przeszli na leczenie rhASB.

b) Wyniki z badań włączonych do Raportu BioMarin 2014

Szczegółowe przedstawienie wyników z badań włączonych do AKL znajduje się w analizie wnioskodawcy.

Tabela 10. Wyniki analiz skuteczności terapii wybranych punktów końcowych – na podstawie AKL wnioskodawcy

Pkt końcowy	Badanie	Wyniki	Uwaga
Poziom GAG w moczu	ASB-01-04[^] (statystyka opisowa)	Zaobserwowano redukcję $\geq 50\%$ poziomu GAG w moczu w 6 tygodniu (średnia redukcja o 70,6%) w porównaniu ze stanem wyjściowym. Redukcja taka utrzymywała się w trakcie badania, przy czym średnia redukcja w tygodniu 144 wynosiła 75,2% w porównaniu ze stanem wyjściowym (AKL wnioskodawcy str. 88-92)	Charakterystyka pacjentów podczas oceny wyjściowej: GAG w moczu, tj. od 138 do 518 $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny podczas oceny wyjściowej – znaczne zróżnicowanie wśród pacjentów uczestniczących w badaniu (wnioskowanie jest ograniczone)
	Hendriksz 2013 (CSP)	Wnioskodawca przedstawił wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla badania CSP, pochodzące z <u>Raportu BioMarin</u> (analizowana populacja objęła łącznie 168 chorych, z czego u 158 chorych wykonano co najmniej jedną infuzję preparatu Naglazyme. Wśród 10 chorych*, którzy nie byli leczeni preparatem Naglazyme (grupa nieleczona), u 1 chorego wykonano przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego.) Poziom GAG w moczu był dostępny u 76 chorych. Mediana	W związku z tym, że AKL wnioskodawcy jest odzwierciedleniem Raportu BioMarin** weryfikacja poprawności danych nie jest możliwa. Agencja przedstawiła wyniki dla krótszego okresu czasu tj.

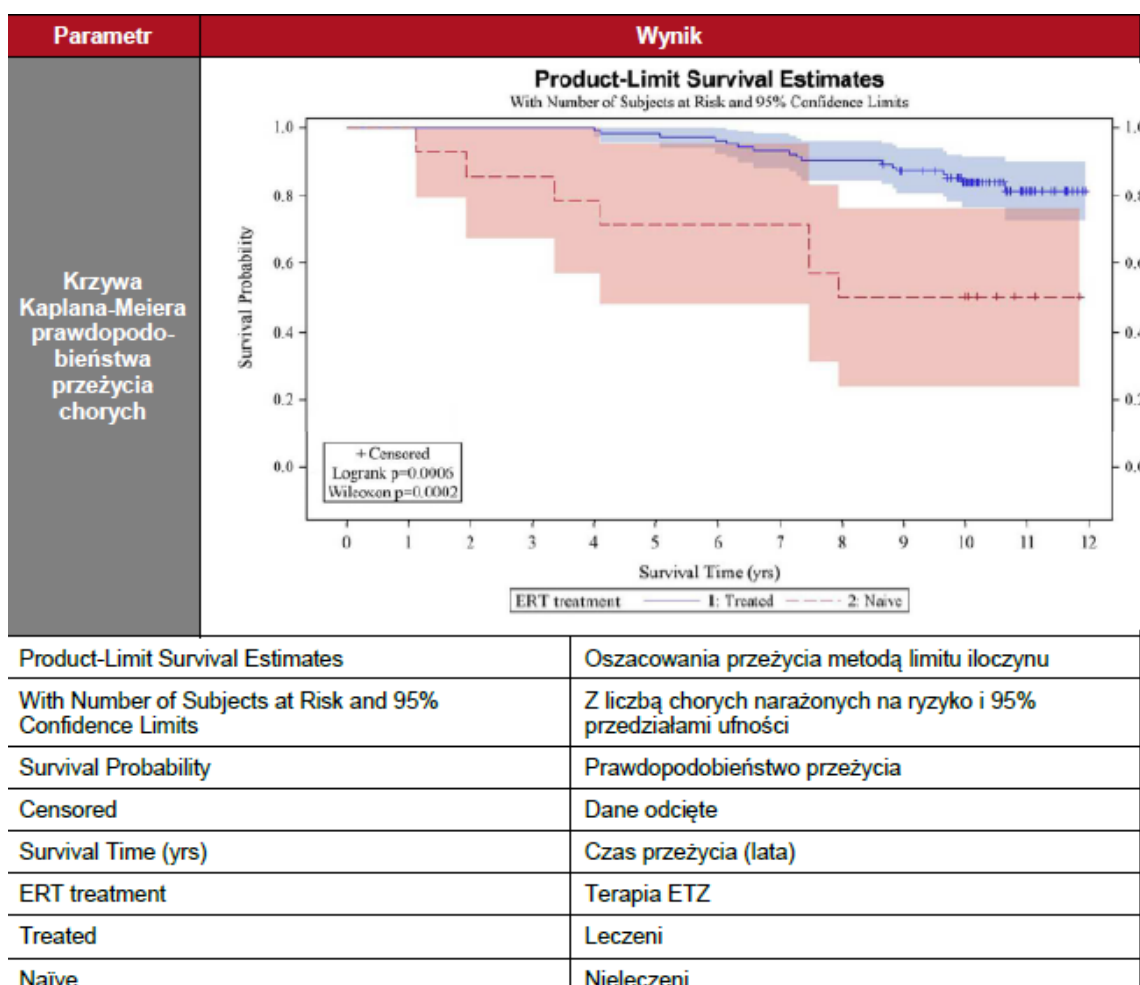
		<p>zmniejszenia poziomu GAG w moczu w okresie pomiędzy wizytą wyjściową i ostatnią wizytą kontrolną wynosiła 89,3 µg/mg u chorych leczonych preparatem Naglazyme (n = 73) oraz 0,0 µg/mg u chorych wcześniej nieleczonych (n = 3).</p> <p>Wyniki z badania Hendr ksz 2013 (przedstawione przez Agencję)</p> <p>Wynik dostępny u 59 chorych (44,7%). U 43,8% pacjentów poziom GAG w moczu wynosił > 200 µg/mg kreatyniny. Wszyscy pacjenci w wieku co najmniej 16 lat mieli poziom GAG w moczu ≤ 200 µg/mg kreatyniny (jeden pacjent miał ≤ 100 µg/mg). W trakcie trwania obserwacji poziom GAG w moczu spadł o 92% względem wartości wyjściowych po 4 latach obserwacji w grupie chorych z wartością wyjściową > 200 µg/mg kreatyniny i o około 50% w grupie z wartością ≤ 200 µg/mg. Źródło Hendr ksz 2013</p>	5 lat pochodzące z publikacji Hendriksz 2013
12-minutowy test marszu	ASB-01-04# (statystyka opisowa)	U wszystkich chorych w tygodniu 6 osiągnięto poprawę dystansu w 6- i 12-minutowym teście marszu, odpowiednio o 20,7 m oraz o 59,8 m, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Poprawa taka utrzymywała się w okresie 144 tygodni leczenia – po upływie tego czasu odległość w 6- i 12-minutowym teście marszu wynosiła odpowiednio 106,5 m oraz 146,2 m. (AKL wnioskodawcy str. 88-92)	Z danych przedstawionych przez wnioskodawcę (6MWT), dot. charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniu można zauważyć zróżnicowany poziom wyjściowy dot. odległość przebytej w ciągu pierwszych 6 minut 12-minutowego testu marszu, tj. od 19 do 246m.
	Hendriksz 2013 (CSP)	<p>Wnioskodawca przedstawił wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla badania CSP, pochodzące z <u>Raportu BioMarin</u>.</p> <p>12-minutowy test marszu przeprowadzono u 23 chorych podczas oceny wyjściowej oraz u 51 chorych podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Średnia odległość przebyta podczas oceny wyjściowej wynosiła 829,7 i 726,1 m odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 22) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (n = 1). Mediana przebytej odległości podczas ostatniej wizyty kontrolnej wynosiła 725,8 i 767,2 m odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 50) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (n = 1).</p> <p>Zmiany przebytej odległości w tych 2 testach w porównaniu z oceną wyjściową wynosiły od 31 do 72 m.</p> <p>Wyniki z badania Hendr ksz 2013 (przedstawione przez Agencję)</p> <p>Wyniki dostępne dla 19 chorych. Wykazano, że podczas 12-minutowego testu marszu średnia odległość wydłużyła się z 750,5 metra (SD 268,5) do 893,3 (SD 206,6)</p>	<p>W związku z tym, że AKL wnioskodawcy jest odzwierciedleniem Raportu BioMarin** weryfikacja poprawności danych nie jest możliwa.</p> <p>Agencja przedstawiła wyniki dla krótszego okresu czasu tj. 5 lat pochodzące z publikacji Hendriksz 2013</p>
Jakość życia	ASB-01-04# (statystyka opisowa)	Większość chorych, dla których dostępne były dane po 144 tygodniach, wykazywała poprawę w porównaniu z oceną wyjściową pod względem każdego z 4 ocenianych parametrów jakości życia. (AKL wnioskodawcy str. 88-92)	W związku z tym, że AKL wnioskodawcy jest odzwierciedleniem Raportu BioMarin** weryfikacja poprawności danych nie jest możliwa.
Czynność lewej komory oraz na funkcjonowanie i strukturę zastawek	Badanie Kampmann 2013	retrospektywną analizę danych elektrokardiograficznych i echokardiograficznych uzyskanych u chorych z MPS VI obserwowanych w szpitalu pediatrycznym w Moguncji w Niemczech (źródło: AKL wnioskodawcy str.123-125)	W związku z tym, że AKL wnioskodawcy jest odzwierciedleniem Raportu BioMarin** weryfikacja poprawności danych nie jest możliwa.

* Wnioskodawca w charakterystyce populacji docelowej badania CSP zaznaczył, że ze względu na charakter tego badania istnieje możliwość, że chorzy byli wcześniej leczeni preparatem Naglazyme, lecz nie zostało to zgłoszone w tym badaniu.** opracowany z inicjatywy Komisji Przejrzystości HAS w marcu 2014 roku, w celu ponownej oceny leku Naglazyme stosowanego w populacji chorych z MPS VI. Stanowi on podstawę wydanej rekomendacji dla dalszej refundacji tego leku we Francji.[^] Z uwagi na rzadkie występowanie choroby autorzy publikacji nie przeprowadzili obliczeń dotyczących mocy statystycznej.

Zgodnie z informacjami przytoczonymi przez wnioskodawcę na podstawie badania Survey, poziom GAG w moczu jest czynnikiem predykcyjnym śmiertelności a niski jego poziom w moczu wpływa na dłuższe przeżycie. Zaobserwowana zależność pomiędzy poziomem GAG w moczu i wiekiem sugeruje, że chorzy, u których poziom GAG w moczu wynosi >100 µg/mg kreatyniny, rzadko przeżywają więcej niż 20–25 lat.

Analiza Kaplana-Meiera (badanie Survey)

Tabela 11. Analiza przeżycia u chorych włączonych do badania Survey



Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiona powyżej, dotycząca chorych leczonych, wskazuje na statystycznie istotną różnicę (test log-rank: $p = 0,0006$, test Wilcoxona: $p = 0,0002$) w porównaniu z krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą chorych nieleczonych.

Wskaźnik śmiertelności w zależności od poziomu GAG w moczu

U chorych z poziomem GAG w moczu:

- > 200 mg podczas oceny wyjściowej (N = 74) w grupie chorych nieleczonych wskaźnik śmiertelności wynosił 85,7% (6/7) vs 17,9% (12/67) w grupie chorych leczonych. Wiek chorych w tych 2 grupach w chwili włączenia do badania był porównywalny (odpowiednio 9,4 roku i 9,3 roku),
- ≤ 200 mg podczas oceny wyjściowej (N = 40) w grupie chorych nieleczonych wskaźnik śmiertelności wynosił 14,3% (1/7) vs 6,1% (2/33) w grupie chorych leczonych (odnotowano tylko 3 zgony).

W badaniu ReSurvey wykazano IS poprawę przeżycia wśród chorych z MPS VI leczonych preparatem Naglazyme w porównaniu z chorymi nieleczonymi (wskaźnik śmiertelności wśród chorych nieleczonych wynosił 50% (7/14) w porównaniu z 16,5% (17/103) wśród chorych leczonych, test log-rank, $p = 0,0006$).

Grupy chorych z określonym poziomem GAG w moczu podczas oceny wyjściowej

- ≤200 µg/mg podczas oceny wyjściowej w grupie chorych leczonych (N = 33) wskaźnik śmiertelności wynosił 2/33 (6,1%) vs 6/7 (85,7%) w grupie chorych nieleczonych (N = 7). Wiek chorych w tych 2 grupach w chwili włączenia do badania był różnorodny (odpowiednio 21,2 i 10,4 lat).
- >200 µg/mg podczas oceny wyjściowej w grupie chorych leczonych (N = 67) wskaźnik śmiertelności wynosił 12/67 (17,9%) vs 6/7 (85,7%) w grupie chorych nieleczonych (N = 7). Wiek chorych w tych 2 grupach w chwili włączenia do badania był porównywalny (odpowiednio 9,4 roku i 9,3 roku).

c) Wyniki badań Brands 2013 i Horovitz 2013

Wnioskodawca włączył do analizy dwa badania jednoramienne nieuwzględnione w raporcie BioMarin 2014: badanie eksperymentalne Brands 2013 i badanie obserwacyjne Horovitz 2013. Ich wyniki zabrano w tabelach poniżej. Punkty końcowe dotyczące zmiany parametrów oceniane były względem wartości wyjściowych.

Część wyników przedstawiono jako tzw. z-score, co oznacza liczbę odchyień standardowych, o jaką dana wartość u pacjentów różni się od średniej dla populacji ogólnej o zbliżonych cechach, takich jak wiek czy płeć.

W badaniu Brands 2013 oceniano między innymi jakość życia chorych za pomocą holenderskich wersji kwestionariusza TNO-AZL oceniającego jakość życia dzieci (TACQOL) i dzieci w wieku przedszkolnym (TAPQOL). Kwestionariusz TACQOL przeznaczony jest dla rodziców dzieci w wieku 6–15 lat i składa się z 7 domen: ciało, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie motoryczne, funkcjonowanie w życiu codziennym, procesy poznawcze, pozytywne emocje, negatywne emocje. Natomiast kwestionariusz TAPQOL przeznaczony jest dla rodziców dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i składa się z 12 domen: problemy z płucami, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie motoryczne, pozytywny nastrój, problemy ze snem, żywotność, komunikacja, problemy żołądkowe, problemy ze skórą, apetyt, zachowanie oraz niepokój. W obrębie obu kwestionariuszy ocenie poddawano poszczególne domeny, bez sumowania wyników ze wszystkich domen. Wyniki obydwu kwestionariuszy transponowano na skalę 100-punktową. Wynik porównywano względem wartości referencyjnych otrzymanych dla osób zdrowych, w tym samym wieku co osoby badane.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności galsulfazy w badaniach jednoramiennych Brands 2013 i Horovitz 2013 – dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie		Okres obserwacji do pomiaru* [lata]	n/N (%)
Zgony	Horovitz 2013		2,5	1/34 (2,9)
Uzyskanie prawidłowego poziomu GAG w moczu	Brands 2013	Pacjenci ogółem	3,7	5/11 (45,5)
		Pacjenci z początkowym poziomem 554–1287 µg/mg kreatyniny		0/4 (0,0)
		Pacjenci z początkowym poziomem 106–231 µg/mg kreatyniny		5/7 (71,4**)
	Horovitz 2013		10/11 (90,9)	
Choroba zastawek serca	Horovitz 2013	Pacjenci ogółem		30/32 (93,8)
		Chorzy u których nie wykonano początkowych pomiarów (EKG serca)		4/4 (100)
Pogorszenie chorób zastawek serca u chorych z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem leczenia	Horovitz 2013		2,5	11/12 (91,7)
Choroba zastawek serca oraz przerost lewej komory serca u chorych, u których nie wykonano początkowych pomiarów (EKG serca)				1/4 (25,0)
Nieprawidłowe wyniki EKG u chorych z prawidłowymi wynkami przed rozpoczęcia leczenia				8/10 (80,0)
Poprawa w ocenie przerostu lewej komory serca u chorych z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem leczenia				4/7 (57,1)
Przerost lewej komory serca				Horovitz 2013
	Chorzy z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem leczenia	3/7 (42,9)		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji do pomiaru* [lata]	n/N (%)
Szmer w sercu u chorych, u których nie wykonano początkowych pomiarów (EKG serca)	Horovitz 2013		2/4 (50,0)
Bezdech senny - brak			6/9 (66,7)
Bezdech senny – ciężkie nasilenie			3/9 (33,3)
Prawidłowy wynik IVSd u chorych z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem badania	Brands 2013	3,7	4/4 (100,0)
Zwiększenie niewydolności zastawki mitralnej serca			3/11 (27,3)
Niewydolność serca spowodowana niewydolnością zastawki mitralnej			1/11 (9,1)
Prawidłowy wynik FVC u chorych < 5 r.ż.			5/8 (62,5)
Częstość występowania OSAS (na podstawie wskaźnika OAHl)			2/8 (25,0)
Adenoidektomia lub tonsilektomia			0/11 (0,0)
Prawidłowe wymiary wątroby u chorych z nieprawidłowymi wymiarami przed rozpoczęciem badania			3/8 (37,5)
Prawidłowe wymiary śledziony u chorych z nieprawidłowymi wymiarami przed rozpoczęciem badania			4/7 (57,1)
Pogorszenie słuchu względem wartości początkowych			2/8 (25,0)
Poprawa słuchu względem wartości początkowych			2/8 (25,0)
Ważne kliniczne zaburzenia przewodnictwa elektrokardiograficznego			0/11 (0,0)
Ucisk rdzenia kręgowego			Horovitz 2013
	Chorzy, u których nie stwierdzono nieprawidłowości przed rozpoczęciem leczenia	2/4 (50,0)	
Łagodne zmętnienie rogówki	Horovitz 2013	2,5	9/15 (60,0)
Prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe			4/4 (100,0)
Dyskretnie rozszerzenie siatkówki			1/1 (100,0)
Niedosłuch u chorych z niedosłuchem przed rozpoczęciem leczenia			2/3 (66,7)
Brak niedosłuchu u pacjentów z niedosłuchem przed rozpoczęciem leczenia			1/3 (33,3)
Brak zmiany kanału cętylowego wysokości ciała			12/32 (37,5)
Zmiana kanału cętylowego wysokości ciała na wyższy			3/32 (9,4)
Zmiana kanału cętylowego wysokości ciała na niższy			17/32 (53,1)
Brak zmiany kanału cętylowego masy ciała			10/32 (31,3)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji do pomiaru* [lata]	n/N (%)
Zmiana kanału centylowego masy ciała na wyższy			7/32 (21,9)
Zmiana kanału centylowego masy ciała na niższy			15/32 (46,9)
Różnica obwodu głowy wartości referencyjnych > 2 kanały centylowe			8/30 (26,7)
Różnica obwodu głowy względem wartości referencyjnych > 2 kanały centylowe			1/30 (3,3)
Prawidłowy obwód głowy wg siatek centylowych			20/30 (66,7)
Brak opóźnienia psychoruchowego w zakresie mowy oraz czynności motorycznych u chorych z rozpoznaniem opóźnieniem przed rozpoczęciem choroby			5/7 (71,4)
Opóźnienie psychoruchowe w zakresie mowy u chorych z rozpoznaniem opóźnieniem przed rozpoczęciem choroby			2/7 (28,6)

* wyrażony jako mediana

** korekta analityków Agencji

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności galsulfazy w badaniach jednoramiennych Brands 2013 i Horovitz 2013 – ciągle punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	Liczba badanych	Okres obserwacji do pomiaru [lata]	Wynik (jako średnia lub mediana)	Wartość p
Zmiana znormalizowanego poziomu GAG w moczu, mediana [$\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny/rok]		11	3,7*	-40	$p < 0,001$
TAPQOL – problemy z płucami (zmiana względem <i>baseline</i>)	Brands 2013	2	2,5*	33,3	bd
TAPQOL – problemy ze snem (zmiana względem <i>baseline</i>)		2		25,0	bd
TAPQOL – żywotność (zmiana względem <i>baseline</i>)		2		25,0	bd
TAPQOL – pozytywny nastrój (zmiana względem <i>baseline</i>)		2		50,0	bd
TAPQOL – funkcjonowanie społeczne (zmiana względem <i>baseline</i>)		2		33,4	bd
TAPQOL – komunikacja (zmiana względem <i>baseline</i>)		2		31,2	bd
TAPQOL – niepokój (zmiana względem <i>baseline</i>)		2		-50,0	bd
TACQOL – ciało (zmiana względem <i>baseline</i>)		6		18,8	bd
TACQOL – funkcjonowanie motoryczne (zmiana względem <i>baseline</i>)		6		18,7	bd
TACQOL – negatywne emocje (zmiana względem <i>baseline</i>)		6		-7	bd

Punkt końcowy	Badanie	Liczba badanych	Okres obserwacji do pomiaru [lata]	Wynik (jako średnia lub mediana)	Wartość p
Zmiana indeksu masy lewej komory serca (LVMI) [Z-score/rok]		11	3,7*	-0,35	p = 0,035
Wyniki LVMI u chorych z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem badania [Z-score]		5	2,5–4,1	< 2,8	bd
Zmiana grubości przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSd) [Z-score/rok]		11	3,7*	-0,25	p < 0,024
Zmiana wyników wskaźnika OAH u chorego z OSAS o umiarkowanym nasileniu, średnia		1	2,8	-7,2	bd
Zmiana wyników wskaźnika OAH u chorego z prawidłowym wynikiem OAH przed rozpoczęciem leczenia, średnia		1	4	4,1	bd
Zmiana wymiarów wątroby poniżej łuku żebrowego, mediana (zakres) [cm/rok]		11	3,7*	-0,6	p < 0,001
Zmiana wymiarów śledziony poniżej łuku żebrowego, mediana (zakres) [cm/rok]		11		-0,3	p < 0,001
Zwiększenie ruchomości stawu ramiennego [stopnie/rok]		11		2,3	p < 0,001
Zwiększenie ruchomości stawu biodrowego [stopnie/rok]		11		bd	NS
Zwiększenie ruchomości stawu kolanowego [stopnie/rok]		9		bd	NS
Zwiększenie ruchomości stawu łokciowego [stopnie/rok]		5		bd	NS
Miano przeciwciał IgG anty-rhASB, zakres		11	0,5	1:250–1:31 250	bd
Zmiana wysokości ciała, mediana (zakres) [cm]		Horovitz 2013	Chłopcy	20	4,65 (0,72; 12,40)
	Dziewczynki		12	4,87 (1,35; 8,50)	
Zmiana masy ciała, mediana (zakres) [kg]	Chłopcy		20	(0,5; 13)	bd
	Dziewczynki		12	(1,3; 6,3)	
Miesięczny przyrost masy ciała, mediana (zakres) [g]	Chłopcy		20	277 (45; 361)	bd
	Dziewczynki		12	146 (54; 200)	

* mediana

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na niejasności w prezentacji wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań eksperymentalnych w analizie wnioskodawcy, w poniższej tabeli przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych badań Harmatz 2005 (przy przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym do 214 tygodni) oraz Harmatz 2006 (24 tygodnie obserwacji) wraz z przedłużonym okresem obserwacji dla tego badania (96 tygodni) zawarte w publikacji Harmatz 2008. Wyniki zostały przedstawione jako kolejno liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, oraz liczba odnotowanych zdarzeń.

Tabela 14. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach eksperymentalnych (liczba pacjentów/liczba zdarzeń)

Punkt końcowy	Harmatz 2005 – przedłużony okres obserwacji (n = 10)	Harmatz 2006		Harmatz 2006 – przedłużony okres obserwacji (od 25. tygodnia)	
		Galsulfaza (n = 19)	Placebo (n = 20)	Galsulfaza (n = 19)	Galsulfaza po placebo (n = 20)
Zdarzenia niepożądane ogółem	10/868	19/369	20/344	19/942	19/884
Zgony	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious AEs</i>)	5/30	3/3	5/30	10/12	9/22
Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe AEs</i>)	10/20	4/7	10/20	9/13	7/23
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	8/100	11/92	8/100	14/233	10/62
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	3/6	2/4	3/6	0/0	0/0
Zdarzenia niepożądane podczas wlewu	7/111	11/74	7/111	13/194	13/70
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas wlewu	6/83	10/60	6/83	11/39	8/20

Źródło: Harmatz 2008

Wnioskodawca przedstawił też, w ślad za raportem BioMarin 2014, informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące z raportu rocznego badania CSP obejmującego okres od 23 marca 2012 roku do 21 marca 2013 roku; nie zostały podane informacje bibliograficzne, które umożliwiłyby identyfikację tego raportu, ani nie został on załączony do analiz, w związku z czym nie jest możliwe zweryfikowanie informacji wnioskodawcy. Z tego względu w AWA uwzględniono jedynie informacje z publikacji Hendriksz 2013, obejmującej wyniki badania CSP z okresu od września 2005 r. do marca 2010 r. Wyniki przytoczone przez wnioskodawcę znajdują się na stronach 129–132 AKL.

Według Hendriksz 2013 w badaniu CSP odnotowano cztery zgony z powodu komplikacji związanych z chorobą (brak informacji, czy pacjenci ci byli leczeni galsulfazą). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u pacjentów poddanych terapii galsulfazą były ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania leku (14 pacjentów), następnie zaburzenia skóry i tkanek podskórnych (8 pacjentów), zaburzenia naczyniowe (5 pacjentów), zaburzenia układu nerwowego (4 pacjentów), żołądkowo-jelitowe (4 pacjentów), oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia (4 pacjentów), mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (3 pacjentów). U 11 pacjentów wystąpiło łącznie 31 ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Czterech pacjentów doświadczyło działań niepożądanych związanych z wlewem, z których żadne nie było klasyfikowane jako ciężkie. Do zwiększenia miana przeciwciał surowicy w wyniku leczenia doszło u 44 z 45 pacjentów (97,8%), u których dokonano pomiaru. Analiza regresji nie wykazała korelacji między mianem przeciwciał anti-rhASB a poziomem GAG w moczu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL

Specjalne ostrzeżenia i informacje o środkach ostrożności podczas stosowania leku

Podczas postępowania i leczenia pacjentów z restrykcyjną chorobą płuc należy zachować ostrożność lub zapewnić ściśle monitorowanie stosowania leków przeciwhistaminowych i innych produktów leczniczych o działaniu uspokajającym. Należy rozważyć zastosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w czasie snu oraz możliwość wykonania tracheostomii w klinicznie uzasadnionych sytuacjach. Może zaistnieć potrzeba odłożenia infuzji leku Naglazyme na później u pacjentów z ostrą postacią choroby z gorączką lub ze schorzeniami dróg oddechowych.

U większości pacjentów można się spodziewać powstania przeciwciał klasy IgG przeciwko galsulfazie w ciągu 4-8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych preparatu Naglazyme zwykle udawało się opanować objawy IAR przez przerwanie lub zmniejszenie prędkości wlewu oraz przez (wcześniejsze) podanie pacjentowi leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych (paracetamol), w ten sposób umożliwiając pacjentowi kontynuację leczenia.

Z uwagi na ograniczone doświadczenie w zakresie wznawiania leczenia po dłuższej przerwie, należy zachować ostrożność w związku z teoretycznie podwyższonym ryzykiem reakcji z nadwrażliwości.

Jak w przypadku każdego białkowego produktu leczniczego podawanego dożylnie, możliwe są poważne reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia tych reakcji zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania preparatu Naglazyme i wdrożenie właściwego leczenia.

Działania niepożądane

Reakcje niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków): zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, arefleksja, ból głowy, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, ból ucha, zaburzenia słuchu, nadciśnienie tętnicze, duszność, zatkanie nosa, ból brzucha, przepuklina pępkowa, wymioty, nudności, obrzęk twarzy, wysypka, pokrzywka, świąd, ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze, złe samopoczucie, gorączka, bóle stawów.

Reakcje niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ przypadków): drgawki, hipotensja, bezdech, kaszel, niewydolność oddechowa, astma, skurcze oskrzeli, rumień.

Charakterystyka produktu Naglazyme FDA

W charakterystyce Naglazyme wydanej przez FDA w 2013 roku zamieszczono ostrzeżenia dotyczące:

- reakcji anafilaktycznych i alergicznych – obserwuje się występowanie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych u części chorych podczas stosowania galsulfazy oraz w czasie kolejnych 24 godzin;
- reakcji związanych z działaniem układu immunologicznego;
- ostrej niewydolności sercowo-oddechowej – podczas stosowania galsulfazy należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia przeciążenia objętościowego serca;
- ostrych powikłań ze strony układu oddechowego - bezdech senny stanowi częste powikłanie MPS VI, a stosowanie premedykacji z użyciem leków antyhistaminowych może zwiększyć ryzyko zaburzeń oddechowych u chorych, dlatego też podczas podawania leku, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego wsparcia oddechowego;

- reakcji związanych z infuzją - zaleca się stosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi z lub bez leków przeciwgorączkowych każdorazowo przed infuzją galsulfazy, w celu redukcji ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków do grudnia 2015 roku odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych, które zostały wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 15. Liczba zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych galsulfazą

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	177
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia układu immunologicznego	9
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9
Zaburzenia psychiczne	17
Zaburzenia układu nerwowego	185
Zaburzenia w obrębie oka	17
Zaburzenia ucha i błędnika	6
Zaburzenia serca	101
Zaburzenia naczyniowe	36
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	168
Zaburzenia żołądka i jelit	62
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	42
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	30
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	14
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	130
Badania diagnostyczne	33
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	55
Procedury medyczne i chirurgiczne	35
Uwarunkowania społeczne	1

Źródło: AKL wnioskodawcy, str. 79

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca włączył do analizy dwa opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia w zakresie populacji i interwencji, które zostały określone przez wnioskodawcę w protokole do przeglądu systematycznego. Jedna z publikacji (El Dib 2009) została odnaleziona w ramach przeszukiwania baz informacji medycznych, drugi przegląd został dostarczony przez podmiot odpowiedzialny (raport BioMarin 2014), który stanowił podstawę do ponownej oceny zasadności finansowania leku Naglazyme we Francji. Charakterystykę oraz wyniki z 5 badań klinicznych (6 publikacji) omówionych w raporcie BioMarin 2014, zostały przedstawione w analizie głównej w rozdz. 4.2.1. *Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy* (Harmatz 2006; Harmatz 2005; Harmatz 2008; Giugliani 2014; Hendriksz 2013; Kampmann 2014).

W ramach przeglądu systematycznego El Dib 2009 analizowano 3 badania, jednak tylko Harmatz 2006 spełniało kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy.

Główne wnioski płynące z przeglądu systematycznego El Dib 2009 były następujące:

- wykazano, że stosowanie galsulfazy w dawce 1 mg/kg m.c./tydz. prowadziło do poprawy wytrzymałości fizycznej organizmu (test 12MWT¹ i 3MSCT²) przy równoczesnym obniżeniu poziomu glikozoaminoglikany w moczu.
- obserwowano lepszy wynik 12MWT (średnio o 92 m) oraz lepszy wynik 3MSCT (o 5,7 stopni/min.) u chorych stosujących galsulfazę (rhASB), względem chorych w grupie PLC (brak terapii enzymatycznej).
- poziom glikozoaminoglikany w moczu u chorych otrzymujących galsulfazę spadło o 227 µg/mg więcej niż w grupie PLC.

W odniesieniu do jakości metodologicznej badania Harmatz 2006 autorzy przeglądu zwrócili uwagę na brak opisu procesu randomizacji i brak informacji o ukryciu kodu alokacji. Stwierdzono, iż niezbędna jest obserwacja długoterminowych efektów leczenia u większej liczby pacjentów w celu potwierdzenia korzyści klinicznych odnotowanych w dotychczasowych badaniach. Odpowiedź na leczenie może być modulowana przez stadium zaawansowania choroby, a także przez długość okresu leczenia. Profil bezpieczeństwa uznano za dobry, a większość raportowanych zdarzeń niepożądanych uznano za zdarzenia niezwiązane z podawanym leczeniem, a związane z manifestacją objawów choroby. Zwrócono jednak uwagę, iż reakcje związane z dożylną infuzją galsulfazy raportowano u ponad połowy badanych chorych.

Do analizy wnioskodawcy włączono także badania jednoramienne, w tym badania obserwacyjne przeprowadzane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, o dłuższym okresie obserwacji – do 10 lat w przypadku badania ReSurvey. W badaniu 10-letnim nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku; mimo iż uwzględniono w nim także chorych nieleczonych, ze względu na ich małą liczbę, znaczne różnice w odniesieniu do grupy leczonej, a także cel i metodykę badania, nie stanowili oni grupy kontrolnej. Z tego względu wszystkie włączone badania poza cechującym się licznymi ograniczeniami metodologicznymi badaniem RCT Harmatz 2006 pozwalają na porównanie wyników pacjentów przed rozpoczęciem terapii i po jej zastosowaniu, nie odnoszą się natomiast do naturalnego przebiegu choroby.

Ze względu na krótki czas na przygotowanie analizy weryfikacyjnej, analitycy Agencji nie mieli możliwości dokonania analizy źródłowych publikacji większości włączonych badań i oceny wiarygodności uzyskanych w nich wyników. Szczegółowej analizie poddano przede wszystkim jedyne dostępne badanie randomizowane, opisane w publikacjach Harmatz 2006/2008. Pomimo zadeklarowanego przez autorów losowego przydziału pacjentów do grup (tj. randomizacji), grupy istotnie różniły się między sobą pod względem wyjściowych wyników testów wydolnościowych, a sam proces randomizacji nie został opisany. Prawdopodobnie z tego względu wnioskowanie oparto na wynikach modelowania (w którym dokonano korekty ze względu wyjściowe wyniki i ośrodek badawczy), jednak deklaracja taka nie została zamieszczona w publikacji. W związku tym należy uznać, że korzyści dotyczące wiarygodności wyników związane zazwyczaj z randomizacją nie wystąpiły w omawianym badaniu. Wątpliwości może też budzić bezstronność pomiaru w testach wydolnościowych ze względu na brak informacji, kto i jak dokonywał pomiaru oraz czy osoby te były zaślepione.

Warty zaznaczenia jest również fakt, iż w AKL wnioskodawcy, w ślad za raportem BioMarin 2014, przedstawiono wyniki nieprzedstawione w publikacjach wymienionych w piśmiennictwie i dostarczonych Agencji. Weryfikacja takich wyników nie była możliwa.

¹ ang. *12 minute walk test* – test 12-minutowego marszu

² ang. *6 minute walk test* – test 6-minutowego marszu

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej. W „analizie uzasadnienia ceny” przedstawiona została jedynie następująca opinia: *Przyjmując podejście egalitarystyczne (zakładające solidarność społeczną) oraz uwzględniając status leku sierociego rozważanej technologii medycznej należy podkreślić, że formalny próg opłacalności i klasyczna analiza ekonomiczna nie jest właściwym miernikiem wspomagającym proces podejmowania decyzji refundacyjnej.* Ustawa o refundacji nie wskazuje jednak na możliwość odstąpienia od przeprowadzenia analizy ekonomicznej w przypadku leków sierocych.

Wnioskodawca w odpowiedzi na informację o niespełnieniu wymagań minimalnych dla analiz podtrzymał swoje stanowisko o bezzasadności przedkładania analizy ekonomicznej w przypadku leku ze statusem leku sierociego stosowanego w chorobie ultrazadkiej.

W związku brakiem z analizy ekonomicznej w analizach wnioskodawcy, a także ograniczonym czasem na przygotowanie analizy weryfikacyjnej uniemożliwiającym przeprowadzenie obliczeń własnych, nie jest możliwe przedstawienie współczynnika ICUR lub ICER dla wnioskowanej technologii.

Można jedynie zauważyć, że roczny koszt terapii jednego pacjenta za pomocą Naglazyme ([redacted] zł z uwzględnieniem RSS) jest [redacted] wyższy niż aktualna wartość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (wynosząca 125 955 zł). W praktyce oznacza to, że współczynnik ICUR lub ICER dla wnioskowanej technologii względem komparatora (braku leczenia) byłby z całą pewnością wyższy niż wartość progu opłacalności.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Ze względu na czas zlecenia wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji w ograniczonym zakresie (data zlecenia 27 stycznia b.r., data otrzymania korespondencji 28 stycznia b.r.).

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w leku Naglazyme (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharyozę typu VI (Zespół Maroteaux – Lamy’ego) w ramach programu lekowego.

Interwencje

Naglazyme (galsulfaza)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

W BIA wnioskodawcy przyjęto 3-letni horyzont czasowy (okres: marzec 2016 – luty 2019).

Za przyjęciem 3 – letniego horyzontu czasowego przemawia fakt, że dla leku Naglazyme obowiązywała decyzja refundacyjna nieprzerwanie od 3 do 5 lat (art. 11 ust 3 pkt 2 Ustawy o refundacji).

Kluczowe założenia

W BIA rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym Naglazyme nie jest refundowany ze środków publicznych (pacjenci leczeni tylko objawowo);
- scenariusz nowy, w którym Naglazyme jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym.

Liczbę fiolek zużywanych miesięcznie w scenariuszu nowym w przeliczeniu na 1 pacjenta wyznaczono na podstawie średniej liczby miesięcznie zużywanych fiolek w roku 2014 (dane NFZ). Do oszacowania wariantu maksymalnego użyto liczbę miesięcznie zużywanych fiolek z roku 2015 (w trakcie analizy danych NFZ dot. miesięcznej refundacji leku z okresu styczeń 2014 - wrzesień 2015, zaobserwowano różnicę w średniej liczbie refundowanych miesięcznie fiolek. Zdaniem wnioskodawcy różnica ta wynika, z nierównomiernego zamawiania lub rozliczania leku). Wariant podstawowy obliczono jako średnią zużycia z roku 2014 i 2015 (średnia z wariantu minimalnego i maksymalnego).

Tabela 16. Zużycie leków uwzględnione w analizie

Wariant	liczba fiolek miesięcznie
minimalny	29,67
prawdopodobny	33,14
maksymalny	36,61

Źródło: BIA wnioskodawcy

Analizowane koszty (dane refundacyjne NFZ, z uwzględnieniem komunikatów DGL):

- 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.

Wnioskodawca w obliczeniach w BIA, nie uwzględnił kosztów związanych z standardowym leczeniem objawowym pacjentów (farmakoterapia, tlenoterapia, operacja chirurgiczna) z uwagi na znaczącą różnicę pomiędzy kosztem technologii wnioskowanej a kosztami leczenia objawowego „koszty leczenia objawowego są bardzo niskie w zestawieniu z kosztem rhASB oraz występują zarówno w przypadku naturalnego przebiegu choroby oraz w przypadku leczenia rhASB”.

Wnioskodawca założył, że koszty diagnozowania i monitorowania leczenia będą wliczane w koszty realizacji programu lekowego (koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia nie będzie różnił scenariusza istniejącego i nowego). Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Ponadto przyjęto, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych takich jak wymioty czy dreszcze (działania związane z podaniem leku), pacjent otrzyma leki w ramach „Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonywaniem programu” (koszty nieróżnicujące).

W ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją leku Naglazyme zaproponowano instrument dzielenia ryzyka, w którym podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się

Przeprowadzona analiza wrażliwości zakładała zmienność kosztu podania wnioskowanej technologii oraz różnicy w kosztach monitorowania chorych.

Tabela 17. Parametr analizy wpływu na budżet

Parametr analizy wpływu na budżet	Wartość [PLN]	Źródło
Liczba dni w ciągu roku	365,25	Założenie wnioskodawcy
Liczba dni w miesiącu	30,44	
Liczba tygodni w miesiącu	4,35	
Liczba miesięcy w roku	12,00	
Horyzont czasowy analizy BIA (w latach)	3,00	Założenie na podstawie Ustawy refundacyjnej
Liczebność populacji docelowej (liczba chorych)	2,00	Dane dostarczone przez Zamawiającego (z uwagi na ultra-rzadkie wskazanie nie zakładano możliwości zmiany liczebności populacji)
Udział leku Naglazyme w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	0,00%	Założenie wnioskodawcy
Udział leku Naglazyme w populacji docelowej w scenariuszu nowym	100,00%	
Liczba chorych leczonych w programie lekowym MPS VI w 2015 r.	2,00	

Źródło: Model BIA wnioskodawcy

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Naglazyme nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach programu lekowego i umieszczenie substancji czynnej w oddzielnej grupie limitowej. W uzasadnieniu wnioskodawca podaje, że lek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do obecnie istniejących grup limitowych ze względu na brak grupy limitowej grupy dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność (art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji).

Lek Naglazyme dotychczas był refundowany w ramach grupy limitowej 1060.0, Galsulfase (Obwieszczenie MZ z dn. 28 października 2015 r.)

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy na mukopolisacharydozę typu VI. Oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie danych dostarczonych przez zleceniodawcę (brak możliwości weryfikacji danych) oraz na podstawie danych NFZ.

Wnioskodawca oszacował populację, w której technologia wnioskowana może być stosowana na 2 osoby rocznie. Przyjęto, że liczba ta nie ulegnie zmianie w analizowanym horyzoncie czasowym.

Oszacowania, jak podaje wnioskodawca, dokonano na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, a następnie zweryfikowano z danymi NFZ (liczba miesięcznie refundowanych fiolek leku Naglazyme). Z uwagi na to, że źródło danych określone jako *dane dostarczone przez Zamawiającego* nie zostały dostarczone do Agencji, ich weryfikacja nie jest możliwa.

Tabela 18. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być stosowana

Produkt	2016	2017	2018
Wariant podstawowy	2	2	2
Wariant minimalny	2	2	2
Wariant maksymalny	2	2	2

Źródło: BIA wnioskodawcy (oszacowania na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny i dane NFZ).

Koszty

Koszt galsulfazy

Tabela 19. Koszty leku Naglazyme uwzględnione w BIA [PLN]

Lek	CZN	UCZ	CH	limit	Poziom odpłatności	Dopłata pacjent	Koszt NFZ	mg/opak	Koszt NFZ/mg
Naglazyme									

Z uwagi na to, że lek był finansowany ze środków publicznych do końca 2015 roku w ramach programu zdrowotnego, do kalkulacji kosztów stosowania substancji czynnej galsulfaza wykorzystano dane NFZ (komunikaty DGL) w zakresie wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w programie zdrowotnym. Na podstawie danych historycznych oszacowano przeciętne zużycie leku przez chorego oraz wyznaczono koszt pojedynczej fiołki leku.

Tabela 20. Oszacowania dotyczące zużycia leku Naglazyme na podstawie danych NFZ

Parametr	Wartość	Parametr	Wartość
Kwota refundacji za okres sty-gru 2014 (PLN)	5 234 424,64	Kwota refundacji za okres sty-wrz 2015 (PLN)	4 844 783,48
Miesięczna kwota refundacji w 2014	436 202,05	Miesięczna kwota refundacji w 2015	538 309,28
Liczba zrefundowanych opakowań w okresie sty-gru 2014	712	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie sty-gru 2014	659
Liczba zrefundowanych opakowań w 2014 roku	59,33	Liczba zrefundowanych opakowań w 2015 roku	73,22
Koszt za opakowanie w 2014 (PLN)	7351,72	Koszt za opakowanie w 2015 (PLN)	7351,72

Źródło: BIA wnioskodawcy (na podstawie danych NFZ)

Do oszacowania kosztu podania leku przyjęto, że podanie leku będzie rozliczane w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu (wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ).

Wnioskodawca przyjął, że podanie leku w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym jest mało prawdopodobne z uwagi na długotrwały charakter terapii i przeprowadził dodatkowe obliczenia w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 21. Dane wejściowe do modelu – koszty dodatkowe związane z leczeniem Naglazyme

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena jednego punktu (PLN)	Średnia liczba podań w roku	Koszt świadczenia w roku (PLN)
Koszt podania leku				
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
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia				
Diagnostyka, monitorowanie i ocena skuteczności leczenia w programie lekowym	45	51	nd	2 295,0

Nd – nie dotyczy

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (2016)	II rok (2017)	III rok (2018)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2	2	2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2	2	2

* Od stycznia 2016 roku, lek Naglazyme nie jest refundowany

Koszty w scenariuszu nowym dla każdego roku analizy jest jednakowy, w związku z tym w tabeli poniżej nie przedstawiono wydatków płatnika publicznego dla poszczególnych lat, w przypadku objęcia refundacją leku Naglazyme.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa NFZ

Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	z RSS	bez uwzględnienia RSS
Scenariusz istniejący		
Łączne wydatki związane z terapią	0,00	0,00
Scenariusz nowy		
Koszt galsulfazy	[]	[]
[]	[]	[]
Koszt podania leku	10 644,43	10 644,43
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	0,00	0,00

Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	z RSS	bez uwzględnienia RSS
Scenariusz istniejący		
Łączne wydatki związane z terapia	0,00	0,00
Scenariusz nowy		
Łączne wydatki związane z terapia		

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant minimalny i maksymalny, perspektywa NFZ

Wariant	Kategorie kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
		z RSS	bez uwzględnienia RSS
Scenariusz istniejący			
Minimalny	Łączne wydatki związane z terapia	0,00	0,00
Maksymalny	Łączne wydatki związane z terapia	0,00	0,00
Scenariusz nowy			
Podstawowy	Łączne wydatki związane z terapia		
Minimalny	Koszt galsulfazy		
	Koszt podania leku	10 644,43	10 644,43
	Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	0,00	0,00
	Łączne wydatki związane z terapia		
Maksymalny	Koszt galsulfazy		
	Koszt podania leku	10 644,43	10 644,43
	Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	0,00	0,00
	Łączne wydatki związane z terapia		

Przedstawione kwoty związane z refundacją leku Naglazyme są tożsame we wszystkich analizowanych latach analizy.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Naglazyme w wariantcie prawdopodobnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] w wersji z RSS oraz o ok [] wersji bez RSS.

W wariantcie minimalnym podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Naglazyme spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [] (z RSS) i [] (bez RSS).

W wariantcie maksymalnym podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Naglazyme spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [] (z RSS) i [] (bez RSS).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. 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	Oszacowanie liczebności populacji zostało przeprowadzone na podstawie danych NFZ.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 3 letni horyzont.
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	Lek będzie dostępny w ramach programu lekowego.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak alternatywnej technologii medycznej (lek stosowany w chorobie ultrazadkowej)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca oparł twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży na danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Przyjęto, że liczba chorych leczonych lekiem Naglazyme będzie stała w całym horyzoncie czasowym (2 chorych)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Naglazyme zostanie włączony do nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W BIA wnioskodawcy została przeprowadzona analiza wrażliwości (przyjęto maksymalny roczny koszt podania leku związany z hospitalizacją w trybie jednodniowym w miejsce przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym oraz testowano roczny koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia – w ramach w. podstawowego przyjęto że koszty te będą wliczane w realizację programu lekowego)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia BIA według Wnioskodawcy

- *Ponieważ w Polsce z terapii enzymatycznej korzysta jedynie 2 chorych 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 fiolek w miesięcznej terapii, w oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu*

styczeń 2014 – wrzesień 2015. Liczba refundowanych fiolek leku w poszczególnych miesiącach różniła się od siebie. Może to wpływać na niedokładność oszacowań przyjętych w oparciu o historyczne dane NFZ. Należy jednak przyjąć, że są to najlepsze dostępne dane.

Ograniczenia BIA według Agencji

Podstawowym ograniczeniem w przeprowadzonych oszacowaniach wnioskodawcy, jest pominięcie kosztów związanych z realizacją programu zdrowotnego, a uwzględnienie jedynie kosztów leków Naglazyme pochodzących z komunikatów DGL i kosztów podania leku.

Komunikaty DGL NFZ dotyczą jedynie kwoty refundacji leku i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, nie uwzględniają natomiast kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia a także kosztów związanych z kwalifikacją pacjentów do programu. W związku z powyższym, koszty związane z refundacją leku Naglazyme w opinii Agencji są niedoszacowane.

Przede wszystkim wnioskodawca nie uwzględnił kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych związanych z podaniem leku. Biorąc pod uwagę fakt, że profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem leku nie jest w pełni poznany (m.in. z uwagi na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniach), a przyjęcie założenia przez wnioskodawcę „Z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przyjęto, że koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie będzie różnił scenariusza istniejącego i nowego” wydaje się bezzasadne

Dodatkowo wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego w oszacowaniach łącznych kosztów związanych z przyjmowaniem leku Naglazyme uwzględnił, że podanie leku będzie rozliczane w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu (wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ). W trakcie konsultacji Agencji z jednostką prowadzącą leczenie pacjenta z MPS typu VI, pozyskano informacje, że rozliczanie podania leku odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej (przed podaniem leku, pacjent otrzymuje każdorazowo lek antyhistaminowy, a w trakcie podania leku, pacjent jest obserwowany i monitorowany przez personel medyczny z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z podażą leku).

Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że przedstawione koszty w wariantcie maksymalnym, wydają się najbardziej prawdopodobne.

Należy też zauważyć, że zaobserwowany przez wnioskodawcę wzrost zużycia leku w 2015 r. względem roku poprzedniego może wynikać ze wzrostu masy ciała związanej z dorastaniem (nie jest znany wiek obecnie leczonych pacjentów). W takim wypadku zaobserwowany trend należałoby uwzględnić w kolejnych latach, podczas gdy wnioskodawca założył stałe zużycie leku w horyzoncie analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru [PLN]	Koszt całkowity (inkrementalny) BIA [mln PLN]	
		Z RSS*	Bez RSS*
Roczny koszt podania leku	Analiza podstawowa		
	5 322,21		
	Max wartość parametru		
	23 949,96		
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Analiza podstawowa		
	0,00		
	Max wartość parametru		
	4 590,0		

* Przedstawione wyniki dla poszczególnych lat są jednakowe

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych

6.4. Komentarz Agencji

Z uwagi na znikomy udział pozostałych kosztów w całkowitym koszcie terapii, w analizie uwzględniono jedynie koszt leku i koszt jego podania (koszt podania leku stanowi 0,004% kosztów całkowitych).

Niemniej jednak podstawowym ograniczeniem w przeprowadzonych oszacowaniach wnioskodawcy, jest pominięcie kosztów związanych z realizacją programu zdrowotnego, a uwzględnienie jedynie kosztów leków Naglazyme pochodzących z komunikatów DGL i koszty podania leku.

Komunikaty DGL NFZ dotyczą jedynie kwoty refundacji leku i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, a nie uwzględniają natomiast kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia a także kosztów związanych z kwalifikacją pacjentów do programu. W związku z powyższym, koszty związane z refundacją leku Naglazyme w opinii Agencji są niedoszacowane.

Ponadto wnioskodawca zaobserwował wzrost zużycia leku w 2015 r. względem roku poprzedniego (mogący wynikać z dorastania pacjentów i zwiększania się ich masy ciała), jednak nie uwzględnił tego trendu w analizie, przyjmując stałe zużycie leku w kolejnych latach.

Biorąc pod uwagę złe rokowania w szybko postępującym MPS VI oraz trudności diagnostyczne, które występują u pacjentów o wolnym przebiegu choroby, określenie dokładnej populacji osób obecnie chorych na MPS VI w Polsce, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia galsulfazą, jest niemożliwe.

Kluczowym parametrem, który generuje koszty związane z finansowaniem leku Naglazyme, jest liczba chorych z zdiagnozowaną MPS VI. Wnioskodawca przyjął stałą liczbę chorych w 3-letnim horyzoncie czasowym i nie testował zmiany tego parametru (koszt jednostkowy z RSS [redacted], bez RSS [redacted]) w ramach analizy wrażliwości.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna zaproponowana przez wnioskodawcę w celu uwolnienia środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania produktu Naglazyme w ramach programu lekowego, zakłada obniżenie limitu finansowania o 0,5% dla każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r.).

W analizie uwzględniono horyzont czasowy obejmujący okres od marca 2016 do lutego 2019. Horyzont ten pokrywa się z horyzontem czasowym, który założono w BIA.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze istniejący i nowy. Szczegółowy opis scenariuszy znajduje się w AR wnioskodawcy.

Analiza racjonalizacyjna wykazała, iż łączna kwota oszczędności pozyskanych w ramach obniżenia cen leków w programach lekowych i cen leków stosowanych w chemioterapii wyniesie 43 749 488,76 PLN. Przyjmując, iż wydatki płatnika związane z refundacją leku Naglazyme wyniosą [redacted] PLN (inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym w 3 latach) należy zauważyć, iż oszczędności uzyskane dzięki zaproponowanemu przez wnioskodawcę rozwiązaniu są wyższe niż wzrost kosztów refundacji z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Wśród zaproponowanych przez wnioskodawcę rozwiązań nie ma propozycji wykraczających poza budżet przeznaczony na refundację.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedłożony przez wnioskodawcę projekt programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Marteaux-Lamy) (ICD-10 E 76.2)” stanowi kontynuację programów, w ramach których wnioskowany lek był finansowany od 1 marca 2009 r. do 31 grudnia 2015 r. Od 1 marca 2009 r. lek był refundowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI” (Zarządzenie nr 16/2009 Prezesa NFZ, a następnie w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Marteaux-Lamy) (ICD-10 E 76.2)”.

Zapisy proponowanego programu lekowego nie wprowadzają żadnych zmian do programu, który obowiązywał do 31 grudnia 2015 r.

Kryteria kwalifikacji do programu określone jako „Mukopolisacharydoza typu VI zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności enzymu 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry” są zgodne ze wskazaniem do stosowania Naglazyme (galsulfaza) w ChPL. Jednocześnie konieczność potwierdzenia rozpoznania badaniem molekularnym pozwala na ograniczenie ryzyka, iż do programu zostaną włączeni pacjenci, którzy się do niego nie kwalifikują.

Projekt programu zakłada, iż kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii będzie dokonywał Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa NFZ, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Należy wskazać, iż uzależnienie włączenia pacjentów do programu od decyzji Zespołu dodatkowo ograniczają możliwość udziału w programie pacjentów, którzy tych kryteriów nie spełniają.

W projekcie programu zdefiniowano kryteria wyłączenia, spośród których część nie została określona precyzyjnie: tj. „obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących,(...) mogących uniemożliwić poprawę stanu zdrowia”, jednakże wskazanie, iż oceny powyższego stanu dokonuje lekarz kwalifikujący do leczenia lub Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich stanowi zapewnienie, iż terapia wnioskowanym lekiem nie będzie prowadzona bezcelowo.

Schemat dawkowania leków w programie jest zgodny z dawkowaniem oraz opisem stosowania leku zawartym w ChPL Naglazyme.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, w wyniku którego odnaleziono 3 rekomendacje: 2 pozytywne (francuska HAS 2014 oraz australijska PBAC 2007 oraz 1 negatywną (walijska AWMSG 2013).

W dniu 2.02.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia aktualniejszych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej galsulfaza:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,

Zastosowano słowa kluczowe: *galsulfase, Naglazyme*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych: 2 pozytywne rekomendacje organizacji HAS z 2006 i 2014 r., 2 negatywne rekomendacje PTAC 2011 oraz AWMSG 2013 oraz rekomendację PBAC z 2007 roku, która wprawdzie nie rekomendowała dodania leku do listy PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme), natomiast rekomendowała jego finansowanie w ramach programów zdrowotnych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej galsulfaza we wnioskowanych wskazaniach

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
HAS 2014 Francja	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna dla kontynuacji finansowania Naglazyme® w ramach listy leków zalecanych do stosowania przez szpitale i inne jednostki publiczne <u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy stanowi leczenie substytucyjne. Stosunek korzyści do bezpieczeństwa oceniono jako umiarkowany. Jedyną alternatywą dla leku jest przeszczepienie komórek krwiotwórczych (druga linia). Z uwagi na ciężkość choroby, brak alternatywnego leczenia oraz brak nowych danych zaznaczono, iż Naglazyme przynosi średnie korzyści w leczeniu mukopolisacharydozy VI.
AWMSG 2013 Walia	Negatywna	Rekomendacja negatywna dla stosowania Naglazyme w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy VI. <u>Uzasadnienie:</u> Brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny
PTAC 2011	Negatywna	Rekomendacja negatywna dla finansowania galsulfazy (Naglazyme) w leczeniu Mukopolisacharydozy VI <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił żadnych nowych, istotnych informacji. Komitet uznał wniosek NMS (National Metabolic Service), w którym zasugerowano, że pacjenci z ciężką postacią MPS VI powinni być poddani przeszczepowi szp ku kostnego. Natomiast w przypadkach łagodnych choroby nie ma uzasadnienia dla stosowania enzymatycznej terapii zastępczej. W przypadku choroby postępującej umiarkowanie szybko, pacjenci powinni być traktowani indywidualnie. Komitet zaznaczył, iż wcześniej przedstawione dane charakteryzowały się niską siłą dowodową i nie wykazały istotnego wpływu galsulfazy na układ oddechowy, pracę serca i układu mięśniowo-szkieletowego, a także nie wykazały żadnego wpływu na centralny układ nerwowy.

PBAC 2007 Australia	Negatywna/Pozytywna	Rekomendacja negatywna dla wpisania galsulfazy na listę PBS ze względu na nieakceptowalny stosunek kosztów do efektywności. Jednakże wskazano, iż leczenie pacjentów z mukopolisacharydozą VI typu spełnia kryteria włączenia do LSDP (Life Saving Drugs Program – program leków ratujących życie), biorąc pod uwagę efekty kliniczne 12 minutowego testu marszu oraz przyjmując, iż redukcja GAG może być związana z przeżyciem. Tym samym lek Naglazyme był rekomendowany do stosowania w programie LSDP.
HAS 2006 Francja	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna dla włączenia Naglazyme® na listę leków zalecanych do stosowania przez szpitale i inne jednostki publiczne. Komisja prosi o pełne dane dotyczące 12 miesięcznego okresu obserwacji pacjentów podczas terapii i wnosi o ponowną ocenę preparatu w okresie trzech lat. <u>Uzasadnienie:</u> Mukopolisacharydoza VI jest chorobą rzadką powodującą poważne pogorszenie jakości życia i wpływa na długość życia. Wnioskowany produkt leczniczy jest leczeniem pierwszego rzutu. Jediną alternatywą jest przeszczepienie szpiku kostnego. Mukopolisacharydoza VI nie wpływa na zdrowie publiczne ze względu na swoją rzadkość (choroba sieroca).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Belgia	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Bułgaria	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Chorwacja	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Cypr**	100%	sprzedaż wyłącznie dla imiennie wskazanych pacjentów	nie
Czechy**	100%	sprzedaż wyłącznie dla imiennie wskazanych pacjentów	nie
Dania	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Estonia	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Finlandia	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Francja	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	tak
Grecja	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Hiszpania	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Liechtenstein	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Litwa	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Luksemburg	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Łotwa	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Malta	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Niemcy	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Portugalia	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Rumunia	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Słowacja	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Słowenia	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	nie
Wielka Brytania	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak specjalnych warunków lub ograniczeń	nie

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB **we wniosku wskazano, iż w na Cyprze i w Czechach produkt jest niedostępny, jednocześnie jednak wnioskodawca wskazał poziom refundacji i warunki i ograniczenia refundacji. W

oświadczeniu dotyczącym leku Naglazyme ws. warunków refundacji w krajach UE / EFTA wnioskodawca podał, że lek w tych krajach jest stosowany bez ograniczeń (rozbieżność informacji).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Naglazyme jest obecnie refundowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Jednocześnie wnioskodawca we wniosku zawarł informację, iż w Czechach i na Cyprze lek jest niedostępny (sprzedaż wyłącznie dla imiennie wskazanych pacjentów), pomimo to wskazał poziom refundacji i ograniczenia z nią związane.

We wszystkich krajach lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie. W jednym kraju (Francja) stosowany jest instrument dzielenia ryzyka. Na Cyprze i w Czechach lek sprzedawany jest wyłącznie imiennie wskazanym pacjentom. Z danych przekazanych przez wnioskodawcę dot. ceny zbytu netto leku w krajach UE i EFTA wynika, że jedynie w Szwajcarii cena ta jest wyższa od proponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto. Jednocześnie zaznaczyć należy, iż po odjęciu od proponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto [redacted]. Jest to kwota wyższa niż cena zbytu netto w 5 krajach: Bułgarii, Francji, Norwegii, Portugalii i Słowenii.

W 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (Chorwacji, Grecji, Litwie, Łotwie i na Węgrzech) lek nie jest dostępny.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

³ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania Analizy zwrócono się o opinię do eksperta klinicznego.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi w przedmiotowej sprawie.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi w przedmiotowej sprawie.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.01.2016 r., znak PLA.4600.56.2016.RS (data wpływu do AOTMiT 28.01.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej 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 oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Naglazyme (galsulfaza), 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, kod EAN: 5909990614745.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują: zakwalifikowanie leku do nowej grupy limiutowej i finansowanie terapii w ramach programu lekowego - Leczenie mukopolisacharydozy VI (zespół Maroteaux - Lamy) (ICD-10 E76.2) (lek wydawany bezpłatnie). Wnioskowana cena zbytu netto wynosi ██████████ PLN.

Pismem z dnia 29.01.2016 r., znak: OT.4350.1.2016.AKa_ML.2, Minister Zdrowia został poinformowany, że ze względu na pilny charakter zlecenia oraz na wyznaczenie daty posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 15 lutego 2016 roku, a także z uwagi na brak wszystkich analiz, o których mowa w art. 24 pkt 14 lit. c ustawy o refundacji (brak analizy ekonomicznej, uzasadniony przez wnioskodawcę statusem leku sierocznego wnioskowanej technologii), sposób i procedury przygotowywania analizy weryfikacyjnej Agencji będą ograniczone względem zapisów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowywania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznej oraz wysokości opłaty za tę analizę.

W 2009 roku lek Naglazyme był oceniany przez Agencję. Prezes Agencji zarekomendował realizację świadczenia gwarantowanego „leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy)” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.

Problem zdrowotny

Mukopolisacharydoza typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego; MPS VI) jest rzadką chorobą spichrzeniową, która dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest ona deficytem aktywności arylsulfatazy B. Według Jurecka 2015 w latach 1983-2010 w Polsce zdiagnozowano 5 pacjentów. W 2013 r. zdiagnozowano natomiast 2 nowe przypadki. Zaznaczyć należy, iż choroba Maroteaux-Lamy'ego jest chorobą o zróżnicowanym fenotypie. Dokładne oszacowanie liczebności populacji z MPS VI nie jest możliwe, ze względu na fakt, iż pacjenci z mniej wyraźnym fenotypem mogą przez dłuższy czas nie wykazywać objawów i przez to pozostawać niezdiagnozowanymi.

Mukopolisacharydoza typu VI jest chorobą przewlekłą i postępującą. Większość pacjentów z MPS VI umiera między 20 a 30 r.ż. z powodu niewydolności serca, często wtórnej do przewlekłej niewydolności oddechowej. Pacjenci z wolno postępującą chorobą mogą przeżyć do 3 dekady życia lub dłużej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał grupy technologii medycznych, które są stosowane u chorych z MPS VI. Należą do nich m.in.: przeszczepienie szpiku kostnego; zabiegi chirurgiczne; farmakoterapia zmętnienia. Jednakże należy wskazać, że powyższe terapie nie są ukierunkowane na wyleczenia, a wpływają jedynie na łagodzenie objawów i mogą być stosowane w trakcie terapii galsulfazą.

Wnioskodawca wskazał, że jedynym słusznym komparatorem dla technologii wnioskowanej jest naturalny przebieg choroby w skład którego może wchodzić leczenie objawowe.

Skuteczność kliniczna i praktyczna.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono aktualizację z 2 badań uwzględnionych w poprzednim raporcie Agencji, a także badania opublikowane po dacie jego przygotowania.

Do analizy skuteczności wnioskodawca włączył 5 badań przedstawionych w załączonym raporcie BioMarin 2014 (1 badanie RCT porównujące galsulfazę z placebo oraz 4 badania jednoramienne, w tym 1 eksperymentalne i 3 obserwacyjne), a także 2 dodatkowo odnalezione badania jednoramienne (1 eksperymentalne i 1 obserwacyjne). Czas obserwacji wynosił od 24 tygodni (faza zaślepiona badania RCT) do 10 lat (badanie przekrojowe ReSurvey).

Badanie randomizowane, pomimo wysokiej oceny w skali Jadada (4/5) cechowało się poważnymi ograniczeniami. Mimo zastosowania randomizacji (nie opisano metody) wystąpiły istotne statystycznie różnice między grupami w wyjściowych wynikach testów wydolnościowych, a przedstawione wyniki końcowe uzyskano za pomocą modelowania (z korektą na wyniki wyjściowe i ośrodek badawczy). Złamano też przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów. Uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść galsulfazy w pierwszorzędownym punkcie końcowym (test marszu 12WMT) i w zakresie redukcji poziomu GAG w moczu.

Pozostałe włączone badania, ze względu na brak grupy kontrolnej, nie pozwalają na porównanie z naturalnym przebiegiem choroby.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z informacją podaną w ChPL Naglazyme, z uwagi na ograniczone doświadczenie w zakresie wznawiania leczenia po dłuższej przerwie, należy zachować ostrożność w związku z teoretycznie podwyższonym ryzykiem reakcji z nadwrażliwości.

W uwzględnionych badaniach najczęściej występujące działania niepożądane związane były z podaniem leku, występowały one u ponad 60% badanych w ciągu 96 tygodni obserwacji w badaniu Harmatz 2008, jednak większość z nich nie była klasyfikowana jako ciężka. Ogółem ciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyła w tym badaniu niemal połowa pacjentów, jednak w ocenie badaczy większość z nich nie była związana z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej. Można jedynie wskazać, iż roczny koszt stosowania Naglazyme u 1 pacjenta z uwzględnieniem RSS przekracza [redacted] aktualną wartość proggu opłacalności odnoszącego się do kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, co w praktyce oznacza, że współczynnik ICUR lub ICER dla wnioskowanej technologii względem komparatora (braku leczenia) byłby z całą pewnością wyższy niż wartość proggu opłacalności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją leku Naglazyme zaproponowano instrument dzielenia ryzyka, w którym podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się [redacted]

Biorąc pod uwagę złe rokowania w szybko postępującym MPS VI oraz trudności diagnostyczne, które występują u pacjentów o wolnym przebiegu choroby, określenie dokładnej populacji osób obecnie chorych na MPS VI w Polsce, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia galsulfazą, jest niemożliwe.

Tymczasem celowym wydaje się określenie dokładnej populacji pacjentów ze względu na wysokie koszty, jakie generuje leczenie wnioskowaną technologią. Wnioskodawca przyjął stałą liczbę chorych w 3 letnim horyzoncie czasowym, i nie testował zmiany tego parametru (koszt jednostkowy z RSS [redacted], bez RSS [redacted]) w ramach analizy wrażliwości.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Projekt programu stanowi kontynuację programów, w ramach których wnioskowany lek był finansowany od 1 marca 2009 r. do 31 grudnia 2015 r. Jego zapisy nie wprowadzają żadnych zmian do dotychczas obowiązującego programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych: 2 pozytywne rekomendacje organizacji HAS z 2006 i 2014 r., 2 negatywne rekomendacje PTAC 2011 oraz AWMSG 2013 oraz rekomendację PBAC z 2007 roku, która wprawdzie nie rekomendowała dodania leku do listy PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme), natomiast rekomendowała jego finansowanie w ramach programów zdrowotnych.

Rekomendacja PTAC 2011 wskazuje, że przedstawione dane dotyczące galsulfazą charakteryzowały się niską siłą dowodową i nie wykazały istotnego wpływu galsulfazy na układ oddechowy, pracę serca i układu mięśniowo-szkieletowego, a także nie wykazały żadnego wpływu na centralny układ nerwowy.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Brands 2013	Brands M.M.M.G., Oussoren E., Ruijter G.J.G., et.al., Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 2013, 109, 70–76
Dib 2009	Dib R.P.E., Pastores G.M., A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosisvi (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase, <i>Biologics: Targets & Therapy</i> , 2009, 3, 459–468
Giugliani 2014	Giugliani R., Lampe C., Guffon N., 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>Am J Med Genet A</i> . 2014 August, 164(8): 1953–1964
Harmatz 2008	Harmatz P., Giugliani R., I.V. Schwartz, et.al.ong-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 2008, 94, 469–475
Harmatz 2006	Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I., et.al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis vi: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human n-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase b or RHASB) and follow-on, open-label extension study, <i>J Pediatr</i> , 2006; 148:533-9
Harmatz 2005	Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R., et.al., Direct Comparison of Measures of Endurance, Mobility, and joint Function During Enzyme-Replacement Therapy of Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): Results After 48 Weeks in a Phase 2 Open-Label Clinical Study of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine 4-Sulfatase, 2005, <i>Pediatrics</i> Vol. 115 No. 6, e681-e689
Hendriksz 2013	Hendriksz C.J., Giugliani R., Harmatz P., et.al., Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP), <i>J Inherit Metab Dis</i> , 2013, 36:373–384
Horovitz 2013	Horovitz D.D.G., Magalhães T.S.P.C., Acosta A., Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 2013, 109, 62–69
Jurecka 2015	Jurecka A., Ługowska A., Gold A., et.al., Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland, <i>J Appl Genetics</i> , 2015, 56:205–210
Jurecka 2010	Jurecka A., Rózdżyńska A., Marucha J., i wsp. Choroba Maroteaux-Lamy’ego (mukopolisacharydoza typu VI): obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie, <i>Pediatr Pol</i> 2010, 85 (4): 305–310
Kampmann 2014	Kampmann C., Lampe C., Whybra-Trümpler C., et.al., Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy, <i>J Inherit Metab Dis</i> , 2014, 37:269–276
Kloska 2011	Kloska A., Tylki-Szymańska A., Węgrzyn G., Mukopolisacharydozy — biochemiczne mechanizmy chorób oraz możliwości terapeutyczne, <i>Postępy Biochemii</i> 2011, 57, 2, 133-147
Valayannopoulos 2010	Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P.,Review Mucopolysaccharidosis VI, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2010, 5:5, 1-20

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACMG 2011	Wang R.Y., Bodamer O.A., Watson M.S., Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals, <i>Genetics IN Medicine</i> , 2011, Vol. 13, Nr 5, 457-484
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Galsulfase (Naglazyme), BioMarin Europe Ltd, october 2013, Statement of advice
HAS 2014	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 1er octobre 2014; NAGLAZYME 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 5 ml
HAS 2006	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 21 juin 2006, NAGLAZYME 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon(s) en verre de 5 ml
La Revue Prescrire 2007	Galsulfase (Naglazyme), Mucopolysaccharidose de type VIL un effet Clinique à préciser, <i>rev prescire</i> , 2007; 27 (283): 339
MMSCC2012	Solanki G.A., Alden T.D., Burton B.K., et.al., A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2012, 107, 15–24
PBAC 2007	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Galsulfase-rch, solution concentrate for I.V. infusion, 5 mg in 5 mL, Naglazyme®, July 2007 PBAC Meeting
PTAC 2011	PTAC meeting held 10 & 11 November 2011 (minutes for web publishing), https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2011-11.pdf
SMG 2010	Giugliani R., Federhen A., Rojas M.V.M., Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, <i>Genetics and Molecular Biology</i> , 2010, 33, 4, 589-604

Pozostałe publikacje

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zmiany warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne:
Rekomendacja nr 41/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009 r.	Rekomendacja nr 41/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy)” w zakresie programu zdrowotnego
Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 43/10/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	Uchwała 43/10/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. sprawie finansowania galsulfazy (Naglazyme®) w leczeniu mukopolisacharydozy typu VI
Rekomendacja Rady Konsultacyjnej z dnia 22 listopada 2007 r.	Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania galsulfazy (Naglazyme®) w mukopolisacharydozie typu VI
ChPL Naglazyme	Charakterystyka Produktu Leczniczego Naglazyme

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████ ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Zał. 2. Analiza uzasadnienia ceny dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████ ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████ ██████████, Warszawa, styczeń 2016
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Naglazyme® (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), wersja 1.0, ██████████ ██████████, Warszawa, styczeń 2016