



Rekomendacja nr 10/2016

z dnia 15 lutego 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Naglazyme
(galsulfasum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, w ramach
programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół
Maroteaux - Lamy) (ICD-10 E 76.2)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Naglazyme (galsulfasum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy

w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux - Lamy) (ICD 10 E 76.2)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe i analizy nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.

Efekt kliniczny galsulfazy oceniono na podstawie surogatów, a jedyne badanie RCT posiada wiele ograniczeń metodologicznych (takich jak brak opisu randomizacji, niedotrzymanie założonych kryteriów włączenia pacjentów do badania, krótki okres obserwacji dla porównania z placebo), aczkolwiek w przypadku leków sierocych, które stosowane są przez bardzo niewielką liczbę pacjentów, przeprowadzenie wiarygodnych badań klinicznych jest utrudnione. Nie zmienia to jednak faktu, że przedstawione wyniki dla porównania z placebo oraz wyniki w obrębie grup dla dłuższego okresu obserwacji (96 tyg.) są efektem modelowania, mającego na celu zniwelowanie między badanymi grupami różnic, powstałych na skutek nieefektywnej randomizacji. Nierównomierny podział pacjentów na grupy w badaniu ASB-03-05 sprawił, że pacjenci z ramienia interwencji mimo znacznej poprawy wyniku 12-minutowego testu marszu (ocena wyjściowa 227 m, po 24 tyg. 336 m) nie osiągnęli wartości początkowej tego testu, którą uzyskano wyjściowo w grupie placebo (381 m).



Z uwagi na brak przekazania opinii eksperckich oraz brak dostępu do danych klinicznych będących w posiadaniu Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultraradzkich, Agencja nie jest w stanie ocenić efektywności leczenia w warunkach polskich. Taka analiza byłaby wartościowym uzupełnieniem przedłożonych przez wnioskodawcę materiałów.

Należy zaznaczyć, że nie przedstawiono analizy ekonomicznej, co jest podejściem nieprawidłowym w ramach obecnie obowiązujących uwarunkowań prawnych i uniemożliwia zbadanie efektywności kosztowej ocenianej technologii względem ustawowego progu opłacalności.

Dostępne dane wskazują, że terapia charakteryzuje się bardzo wysokim kosztem [REDAKTURA] co przy założeniu 100% skuteczności leku (a prawdopodobnym jest, że jest ona niższa) oznaczałoby około kilkudziesięciokrotne przekroczenie progu opłacalności. Przy tak wysokich kosztach terapii, nawet przy bardzo ograniczonej populacji, finansowanie leczenia ze środków publicznych generuje znaczne obciążenie budżetu płatnika. Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy oszacowań wpływu na budżet, obejmujące m.in. nieuwzględnienie kosztów związanych z realizacją programu, kosztów leczenia działań niepożądanych, możliwe niedoszacowanie kosztów podania leku oraz nieuwzględnienie większego zużycia leku związanego ze wzrostem masy ciała, można wnioskować, że wpływ ten może być nieznacznie większy.

Zależy również zaznaczyć, że zaproponowany RSS nie jest satysfakcjonujący, gdyż nie zmniejsza ryzyka w żadnym z obszarów obarczonych największą niepewnością, tj. związanych z niepewnością efektu klinicznego oraz wielkością populacji i wpływem pozytywnej decyzji refundacyjnej na budżet płatnika publicznego.

Jednakże, przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej, należy mieć na uwadze, że do 31 grudnia 2015 r. polscy pacjenci z ocenianym wskazaniem korzystali z refundowanego leczenia, wobec czego nabyli do niego prawo. Podkreślenia wymaga również fakt, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne. Natomiast rekomendacje kliniczne niezaprzeczalnie wskazują na galsulfazę, jako jedyną opcję terapeutyczną w I linii terapii mukopolisacharydozy typu VI i jednocześnie jako leczenie z wyboru.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Naglazyme (galsulfaza, rhASB), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, kod EAN: 5909990614745, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDAKTURA]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Mukopolisacharydozy charakteryzują się akumulacją glikozoaminoglikanów (GAG) w lizosomach. Do spichrzania 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.

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

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 ślepoty);
- 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).

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 dekad życia lub dłużej.

Alternatywna technologia medyczna

Z uwagi na charakter choroby nie jest możliwe leczenie przyczynowe mukopolisacharydozy. W leczeniu MPS stosuje się leczenie podtrzymujące, enzymatyczną terapię zastępczą - ERT (do której zalicza się wnioskowana technologia medyczna). W drugiej linii leczenia rekomendowany jest przeszczep szpiku kostnego. Brak jest alternatywnych do galsulfazy ERT. Wskazywaną przez wytyczne praktyki klinicznej formą leczenia jest opieka nad pacjentem sprawowana przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów i przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Jako komparator wnioskodawca wybrał standardowe leczenie objawowe, które określił jako naturalny przebieg choroby, obejmujące zarówno farmakoterapię, jak i różnego typu zabiegi chirurgiczne, z przeszczepieniem szpiku włącznie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Stosowanie galsulfazy ma na celu substytucję enzymatyczną sulfatazy N-acetylogalaktozaminy, hydrolazy lizosomalnej, która katalizuje hydrolizę końcowych reszt siarczanowych glikozoaminoglikanu - siarczanu dermatanu, który w mukopolisacharydozie typu VI akumuluje się w wielu rodzajach komórek i tkanek. Celem terapii jest odtworzenie aktywności enzymatycznej wystarczającej do hydrolizy nagromadzonego substratu i zapobieżenia dalszej jego akumulacji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 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).

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne z zarejestrowanym w ramach programu lekowego: Leczenie mukopolisacharydozy VI (zespół Maroteaux - Lamy) (ICD-10 E76.2). Kryteria kwalifikacji do ww. programu lekowego wskazują na mukopolisacharydozę typu VI zdiagnozowaną na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności enzymu 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzonego badaniem molekularnym.

Produkt leczniczy Naglazyme objęty był refundacją do dnia 31 grudnia 2015 r.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedno RCT

- Harmatz 2006 [ASB-03-05] oraz Harmatz 2008 [ASB-03-06]: wieloośrodkowe RCT porównujące galsulfazę (rhASB) (N=19) z placebo (PLC) (N=20), 4/5 w skali Jadad (niewystarczający opis randomizacji). Po 24 tyg. wszyscy pacjenci otrzymują galsulfazę; okres obserwacji – 96 tyg. (skuteczność) i 159 tyg. (bezpieczeństwo).

Dodatkowo przedstawiono 6 badań jednoramiennych:

- ASB-01-04: dwuośrodkowe, eksperymentalne, bez grupy kontrolnej, N=10, 6/8 w skali NICE. Okres obserwacji – 144 tyg. (skuteczność) i 214 tyg. (bezpieczeństwo).
- Giugliani 2014: wieloośrodkowe, obserwacyjne, N=59, 7/8 w skali NICE; okres obserwacji 520 tyg. (10 lat).
- Hendriksz 2013: obserwacyjne, prospektywne, N=172, okres obserwacji - 8 lat. Badanie ma status niezakończonego.
- Kampmann 2014: jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej (N=29), 6/8 w skali NICE. Mediana okresu obserwacji: 5,6 lat.
- Brands 2013: jednośrodkowe, prospektywne, jednoramienne (N=11); 5/8 w skali NICE; okres obserwacji – 3,7 lat (mediana).
- Horovitz 2013: wieloośrodkowe, retrospektywne, jednoramienne (N=34), 6/8 w skali NICE; okres obserwacji – 29,5 miesiąca (mediana).

Skuteczność

- Jedynie badanie RCT *Harmatz 2006*, w którym porównano galsulfazę z placebo umożliwia odniesienie się do porównania z naturalnym przebiegiem choroby. Ocenianymi punktami końcowymi były wyniki 12-minutowego testu marszu [m], 3-minutowego testu wchodzenia po schodach [stopnie] oraz poziom glikozoaminoglikanów [GAG] w moczu. Różnica pomiędzy

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

- 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.
- W obu grupach zaobserwowano redukcję poziomu GAG w moczu. W 96. tygodniu 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%, $p < 0,001$) vs wartość wyjściowa (baseline) [Harmatz 2008], ale nie jest jasne, czy baseline odnosi się do okresu z początku badania, czy do okresu w którym pacjenci po stosowaniu placebo przeszli na leczenie rhASB, tj. 24. tygodnia.
- Średnia różnica rhASB vs PLC w 3-minutowym teście wchodzenia po schodach w 24. tygodniu obserwacji wyniosła $5,7 \pm 2,9$ ($p = 0,053$), ale wynik nie był istotny statystycznie.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w pozostałych badaniach, uniemożliwiający porównanie skuteczności galsulfazy z wybranym komparatorem, w niniejszej rekomendacji odstąpiono od prezentacji wyników pochodzących z pozostałych publikacji.

Bezpieczeństwo

Wyniki badania *Harmatz 2006* porównujących rhASB z placebo wskazują, że wszyscy pacjenci (19/19 w grupie rhASB oraz 20/20 w grupie PLC) doświadczyli zdarzeń niepożądanych. Liczba odnotowanych zdarzeń niepożądanych ogółem w 24-tyg. okresie obserwacji to 369 w grupie rhASB i 344 w grupie PLC. W 96-tygodniowym okresie obserwacji (po 24 tyg. wszyscy pacjenci otrzymywali rhASB) odnotowano 942 zdarzeń niepożądanych w ramieniu rhASB/rhASB oraz 884 w ramieniu PLC/rhASB. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz odsetek zgonów w obu grupach wynoszą 0% [Harmatz 2008].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) do reakcji niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) zaliczono: zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, arefleksję, ból głowy, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, ból ucha, zaburzenia słuchu, nadciśnienie tętnicze, duszność, zatkanie nosa, ból brzucha, przepuklinę pępkową, wymioty, nudności, obrzęk twarzy, wysypkę, pokrzywkę, świąd, ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze, złe samopoczucie, gorączkę, bóle stawów.

W wydanej przez FDA w 2013 roku charakterystyce Naglazyme (*Highlights of Prescribing Information*) zamieszczono ostrzeżenia dotyczące: reakcji anafilaktycznych i alergicznych; reakcji związanych z działaniem układu immunologicznego; ostrej niewydolności sercowo-oddechowej, ostrych powikłań ze strony układu oddechowego oraz reakcji związanych z infuzją.

Ograniczenia

Wnioskowanie na temat efektywności galsulfazy cechują następujące ograniczenia wiarygodności:

- Wyniki dla porównania z naturalnym przebiegiem choroby (grupa PLC) były ograniczone do 24-tygodniowego okresu obserwacji, wobec czego nie jest możliwe wnioskowanie o efektywności długookresowego leczenia galsulfazą, co jest przedmiotem wniosku refundacyjnego (długotrwała substytucja enzymatyczna).
- Brak jest badań bezpośrednio porównujących galsulfazę z wybranym komparatorem, prowadzonych wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia, natomiast w programie lekowym nie zawarto zawężeń dot. wieku pacjentów, w związku z czym populacja w badaniach nie pokrywa się z wnioskowaną populacją docelową.
- W badaniu RCT nie testowano wpływu galsulfazy na takie istotne klinicznie punkty końcowe jak przeżycie bez progresji oraz jakość życia.

- 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 u różnych pacjentów w poszczególnych badaniach, co może mieć wpływ na prezentowane wyniki efektów leczenia.
- W badaniu *Harmatz 2006* nie przedstawiono opisu procesu randomizacji, brakuje też informacji o ukryciu kodu alokacji do poszczególnych grup. Różnice w wynikach wyjściowych testu 12MWT (227 vs 381 m) wskazują, że randomizacja okazała się nieskuteczna, co obniża wiarygodność przedstawionych wyników i utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności galsulfazy.
- Wyniki uzyskane przy pomocy modelu statystycznego (wykorzystanego w celu zniwelowania różnic wyników wyjściowych) są mniej wiarygodne niż wyniki prawidłowo przeprowadzonego RCT. Ograniczony opis zastosowanej metody statystycznej utrudnia ocenę wiarygodności uzyskanych wyników.
- W publikacji *Harmatz 2006* nie podano kto oceniał parametry efektywności (relacja do badaczy) i jakie podjęto środki, by zagwarantować bezstronność oceny (czy osoby te były zaślepione) 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, nie spełniało przyjętych kryteriów (u 7 uzyskano lepsze parametry wydolnościowe, 3 miało mniej niż 7 lat, u 1 doszło uprzednio do niepowodzenia przeszczepu szpiku kostnego).
- 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.
- 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 12MWT i 3MSC otrzymano szerokie przedziały ufności, co oznacza możliwość dużych odchyień wartości z próby od wartości z populacji, a tym samym małą wiarygodność otrzymanych wyników.
- Poza *Harmatz 2006* żadne z badań nie odnosi się do naturalnego przebiegu choroby i umożliwia jedynie porównanie wyników pacjentów przed rozpoczęciem terapii i po jej zastosowaniu.
- Z uwagi na to, że mukopolisacharydoza typu VI, jest chorobą rzadką, w badaniach uczestniczyła mała grupa pacjentów, przez co wykazanie wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem jest utrudnione.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach wniosku została złożona propozycja instrumentu podziału ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej, a jedynie „analizę uzasadnienia ceny”, w której przedstawiono argumenty przemawiające za refundacją leku Naglazyme na wnioskowanych warunkach. Brak analizy ekonomicznej uzasadniono stwierdzeniem, że klasyczna analiza ekonomiczna nie jest właściwym miernikiem wspomagającym proces podejmowania decyzji refundacyjnej dla leków sierocych.

Należy podkreślić, że brak jest zapisów prawnych wskazujących na możliwość odstąpienia od przeprowadzenia analizy ekonomicznej w przypadku leków sierocych, a przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniają wymagań zapisanych w Ustawie o refundacji oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy. Brak analizy ekonomicznej jest istotnym ograniczeniem przedłożonego wniosku refundacyjnego, skutkującym brakiem możliwości oceny efektywności kosztowej terapii w odniesieniu do ustawowego progu opłacalności.

Z uwagi na brak przedłożonych analiz ekonomicznych oraz brak alternatywnej terapii odstąpiono od przedstawiania wyników stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków, w porównaniu z wnioskowanym, oraz nie przedstawiono wartości progowej ceny zbytu netto. Należy jednak zwrócić uwagę, że roczny koszt terapii jednego pacjenta za pomocą Naglazyme () jest ponad () wyższy niż aktualna wartość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (125 955 zł). W praktyce oznacza to, że współczynnik ICUR lub ICER dla wnioskowanej technologii względem komparatora (braku leczenia) byłby znacznie wyższy niż wartość progu opłacalności.

Oceniając zasadność stosowania leków sierocych odchodzi się czasem od podejścia utylitarne, które zakłada dążenie do jak największych korzyści dla jak największej liczby osób, na rzecz podejścia egalitarne, zakładającego dążenie do jednakowych praw każdej z osób. Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich, w stanowiskach z dnia 7 maja 2014 r. dotyczących innych chorób rzadkich (ch. Fabry’ego, ch. Niemana-Ficka typu C) oświadczył, że „Mając na uwadze potrzebę egalitarnego traktowania chorób rzadkich (...) oraz fakt, iż niezbędne jest (...) zgoła odmienne finansowe podejście do zagadnień efektywności kosztowej, wskazane jest aby Minister Zdrowia przy wydaniu ostatecznej decyzji refundacyjnej odstąpił od uwzględnienia kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia określonego w art. 12 pkt. 13 ustawy refundacyjnej”. W myśl egalitaryzmu finansowanie drogich technologii, których beneficjentami będzie bardzo niewielka grupa ludzi, znajduje uzasadnienie. Jednocześnie należy wskazać, że do 31 grudnia 2015 roku lek Naglazyme był finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu i odejście od jego refundacji wiązałoby się z odebraniem prawa do leczenia pacjentom, którzy wcześniej je uzyskali i z niego korzystali.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Jako komparator wnioskodawca wybrał standardowe leczenie objawowe, które określił jako naturalny przebieg choroby. W ramach złożonego wniosku przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad placebo, które może być uznane za porównanie z naturalnym przebiegiem choroby. W randomizowanym badaniu klinicznym nie sprecyzowano czy, i jakie, leczenie towarzyszące otrzymują pacjenci, ale można przyjąć, że przedstawione RCT jest porównaniem z aktualnie refundowanym komparatorem, dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania, prezentujące spodziewane skutki finansowe objęcia refundacją leku Naglazyme (galsulfaza) z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leku Naglazyme, koszt jego podania, koszty związane z monitorowaniem leczenia oraz koszty związane z leczeniem ciężkich działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, oceniana technologia będzie stosowana przez 2 osoby rocznie.

Wpływ na budżet płatnika obliczono w wysokości [redacted] w wariantcie z RSS lub 5,86 mln zł w wariantcie bez RSS. Z uwagi na założenie dotyczące stałej liczby pacjentów stosujących lek Naglazyme w kolejnych latach, wyniki dla każdego roku horyzontu czasowego są identyczne.

Ograniczenia

Przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet cechują następujące ograniczenia wpływające na niepewność przedstawionych oszacowań:

- Pominięcie kosztów związanych z realizacją programu lekowego, 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 mogą być niedoszacowane.
- Nie uwzględniono 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), przyjęcie założenia przez wnioskodawcę, że koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie będzie różnił scenariusza istniejącego i nowego wydaje się być wątpliwe.
- W ramach wariantu podstawowego uwzględniono, że podanie leku będzie rozliczane w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu, ale z informacji pozyskanych przez Agencję wynika, że rozliczanie podania leku odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Oznacza to, że przedstawione wyniki wariantu maksymalnego, wydają się być bardziej wiarygodne, aczkolwiek to od lekarza prowadzącego będzie zależał sposób postępowania z pacjentem.
- Wnioskodawca założył stałe zużycie leku w horyzoncie analizy, chociaż możliwe jest, że zużycie wzrastałoby wraz ze wzrostem masy ciała obecnie leczonych pacjentów, na co może wskazywać zaobserwowany przez wnioskodawcę wzrost zużycia leku w 2015 r. względem roku poprzedniego. Zasadne byłoby uwzględnienie zwiększenia zużycia leku w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany RSS nie jest satysfakcjonujący, gdyż nie zmniejsza ryzyka w żadnym z obszarów obarczonych największą niepewnością, tj. związanych z niepewnością efektu klinicznego oraz wielkością populacji i wpływem pozytywnej decyzji refundacyjnej na budżet płatnika publicznego.

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.

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 Ultrazadkowych stanowi pewnego rodzaju zapewnienie, iż terapia wnioskowanym lekiem nie będzie prowadzona bezcelowo. W celu przejrzystości podejmowanych decyzji klinicznych zasadne byłoby doprecyzowanie ww. zapisów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu 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.). Analiza racjonalizacyjna wykazała, iż

łączna kwota pozyskanych w ten sposób oszczędności wyniesie 43,75 mln PLN, co jest kwotą wyższą niż wydatki płatnika związane z refundacją leku Naglazyme (inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym w ciągu 3 lat: 17,30 mln PLN).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania:

- *Multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression 2012 (międzynarodowe);*
- *Sociedade Brasileira de Genética 2010 (Brazylia);*
- *Prescrire 2007 (Francja);*
- *American College of Medical Genetics (USA).*

Wskazują one, iż w terapii pacjentów z MPS 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.

Dla wnioskowanej technologii odnaleziono rekomendacje refundacyjne wydane przez 4 organizacje:

- pozytywne:
 - *Haute Autorité de Santé 2014 (Francja)* – umiarkowany stosunek korzyści do bezpieczeństwa. Z uwagi na ciężkość choroby, brak alternatywnego leczenia oraz brak nowych danych zaznaczono, iż Naglazyme przynosi średnie korzyści w leczeniu mukopolisacharydozy VI;
 - *Haute Autorité de Santé 2006* – lek pierwszego rzutu na chorobę rzadką, która powoduje poważne pogorszenie jakości życia i wpływa na długość życia, a jedyną alternatywą jest przeszczepienie szpiku kostnego. Komisja wnosi o ponowną ocenę preparatu w okresie trzech lat.
- pozytywne z ograniczeniami:
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2007 (Australia)* - 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.
- negatywne:
 - *All Wales Medicines Strategy Group 2013 (Walia)* – Brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny;
 - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2011 (Nowa Zelandia)* – niska siła dowodowa, brak istotnego wpływu na układ oddechowy, pracę serca, układ mięśniowo-szkieletowy oraz brak wpływu na centralny układ nerwowy. Pacjenci z ciężką postacią MPS VI powinni być poddani przeszczepowi szpiku kostnego, a w przypadkach łagodnych choroby nie ma uzasadnienia dla stosowania enzymatycznej terapii zastępczej. W przypadku choroby postępującej umiarkowanie szybko, pacjenci powinni być traktowani indywidualnie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi 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.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.01.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.56.2016.RS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Naglazyme (galsulfasum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, kod EAN 5909990614745, w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux - Lamy) (ICD 10 E 76.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2016 z dnia 15 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Naglazyme (galsulfasum) kod EAN: 5909990614745, we wskazaniu: 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).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2016 z dnia 15 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Naglazyme (galsulfasum) kod EAN: 5909990614745, we wskazaniu: 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)
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-4/2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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.