



**Uchwała nr 21/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.**  
**w sprawie finansowania alglukozydazy alfa (Myozyme®)**  
**w leczeniu choroby Pompego**

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące finansowania ze środków publicznych alglukozydazy alfa (Myozyme®) w leczeniu choroby Pompego przyjęto na posiedzeniu w dniu 5 maja 2008 r. Ocena została podjęta przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia, w związku z wnioskiem dotyczącym uruchomienia programu terapeutycznego.

**Problem decyzyjny**

Rozważano zasadność finansowania alglukozydazy alfa (Myozyme®) w leczeniu choroby Pompego, w ramach programu terapeutycznego. Agencja Oceny Technologii Medycznych rozpatrywała już stosowanie alglukozydazy alfa w tym wskazaniu w 2007 roku i Rada Konsultacyjna w listopadzie 2007 przyjęła rekomendację w tej sprawie. Obecnie dokonano ponownej weryfikacji dowodów naukowych w związku z kolejnym zleceniem Ministra Zdrowia. Wniosek o uruchomienie programu terapeutycznego złożony do Ministra Zdrowia populację, w której należałoby stosować alglukozydazę alfa określa jako chorych z postacią niemowlęcą (*early onset*) jak i z postacią młodzieńczą i późną (*late onset*) choroby Pompego.

**Problem zdrowotny i interwencja lecznicza**

Choroba Pompego jest bardzo rzadkim, dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu wielocukrów. Pacjenci z tą chorobą wykazują niedobór enzymu alfa-glukozydazy rozkładającej glikogen. Przy braku funkcjonalnego enzymu glikogen gromadzi się w mitochondriach niektórych tkanek, w szczególności w sercu i mięśniach, w tym w przeponie. Progresywne gromadzenie się glikogenu przejawia się pod postacią gamy objawów i dolegliwości, takich jak powiększenie serca, problemy z oddychaniem i osłabienie mięśni. Choroba może pojawić się w niemowlęctwie, tuż po narodzinach (postać niemowlęca), jak również w późniejszym wieku (postaci młodzieńcza i późna).[4]

W Polsce zdiagnozowano 15 pacjentów z chorobą Pompego. Zgodnie z oszacowaniami Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Polsce w ciągu 10 lat rodzi się 3-5 dzieci z chorobą Pompego, a łączna liczba chorych wynosi 25-35 osób.[5]

Wyprodukowana dla celów leczniczych alglukozydaza alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiej kwaśnej alfa-glukozydazy. Preparat Myozyme® w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji dostępny jest w fiolkach zawierających 50 mg alglukozydazy alfa. Zalecany sposób dawkowania to 20 mg/kg masy ciała podawane raz na dwa tygodnie w postaci infuzji dożylnnej.[3]

**Rekomendacja**

Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r.<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje:**

- 1. finansowanie** ze środków publicznych alglukozydazy alfa (Myozyme®) **w niemowlęcej postaci choroby Pompego** (do 1 roku życia) z potwierdzoną kardiomiopatią oraz pod następującymi warunkami:

<sup>1</sup>Podstawa: Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

- a) opracowania i wdrożenia programu terapeutycznego, zawierającego między innymi ściśle określone:
    - a) kryteria kwalifikacji pacjentów do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia,
    - b) parametry oceny pozwalające na określenie skuteczności klinicznej w odniesieniu do pojedynczego chorego,
    - c) kryteria przerywania i kończenia kuracji,
  - b) prowadzenia rejestru pacjentów, z chorobą Pompego, leczonych alglukozydazą alfa, z okresową oceną skuteczności za pomocą klinicznie istotnych twardych punktów końcowych przez lekarzy niezaangażowanych w leczenie pacjentów z chorobą Pompego lub z innymi chorobami rzadkimi.
2. **niefinansowanie** ze środków publicznych alglukozydazy alfa (Myozyme<sup>®</sup>) w innych postaciach choroby Pompego.

### Uzasadnienie rekomendacji

1. Wyniki badań klinicznych o niskiej wiarygodności wskazują, iż prawdopodobne jest, że alglukozydaza alfa może wyraźnie zwiększać przeżywalność pacjentów z niemowlęcą postacią choroby Pompego w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, która nie otrzymywała leku. Dane z badań i obserwacji klinicznych sugerują, że z upływem czasu zmiany chorobowe są nieodwracalne, a wczesne wdrożenie leczenia alglukozydazą alfa daje szansę na zahamowanie lub spowolnienie postępu choroby i zachowanie względnej sprawności fizycznej.
2. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnym zaślepieniem pacjentów z innymi postaciami choroby Pompego wykazano niewielką skuteczność kliniczną alglukozydazy alfa. Mierne wyniki kliniczne w zestawieniu z bardzo wysokim kosztem Myozyme<sup>®</sup> uprawdopodobniają bardzo wysoki koszt uzyskania efektu zdrowotnego, zdecydowanie poza akceptowalnym progiem rekomendowanym przez WHO<sup>2</sup>.

### Wyjaśnienie uzasadnienia

W badaniu Kishnani 2007 [6], w którym porównywano dwie 9-osobowe grupy pacjentów (wiek <6 miesięcy) leczonych różnymi dawkami alglukozydazy alfa, z grupą 62 chorych wybranych retrospektywnie z kohorty 168 pacjentów o naturalnym przebiegu choroby (bez leczenia), uzyskano następujące wyniki:

- w grupie leczonej ryzyko zgonu przed 18 miesiącem życia lub konieczności stosowania inwazyjnego wspomaganie oddychania wynosiło 0,08 ryzyka w grupie historycznej, HR = 0,08 (95% CI 0,03; 0,21),
- w grupie leczonej ryzyko zgonu przed 18 miesiącem życia lub konieczności stosowania jakiegokolwiek wspomaganie oddychania wynosiło 0,12 ryzyka w grupie historycznej, HR = 0,12 (95% CI 0,05; 0,29),
- w grupie leczonej ryzyko zgonu przed 18 miesiącem życia wynosiło 0,01 ryzyka w grupie historycznej, HR = 0,01 (95% CI 0,01; 0,10).

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 17 z 18 leczonych pacjentów.

W nieopublikowanym badaniu AGLU01702 [2] oceniano bezpieczeństwo i skuteczność alglukozydazy alfa w grupie 21 pacjentów z niemowlęcą postacią choroby Pompego w wieku od 6 do 36 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia. Pacjenci otrzymywali lek w dawce 20 mg/kg masy ciała co drugi tydzień. Po 52 tygodniach terapii 11 z 15 pacjentów (73%) pozostawało przy życiu. Przeżycie w grupie leczonych pacjentów porównano do przeżycia w podobnej historycznej kohorcie pacjentów nieleczonych - ryzyko zgonu w grupie leczonej wyniosło 0,29 ryzyka w grupie historycznej, HR = 0,29 (95% CI 0,11; 0,81).

<sup>2</sup> Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastosowanymi w analizach WHO-CHOICE i ustaleniami Rady Konsultacyjnej z posiedzenia 24 stycznia 2008 r. próg kosztów efektywności dla Polski (czyli koszt uzyskania QALY powyżej którego dana technologia najprawdopodobniej zostanie uznana za nieefektywną kosztowo) obliczony na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych makroekonomicznych (PKB i liczba ludności z 2006 r.) wynosi 83 239 PLN/QALY (3x PKB *per capita*). Za technologie wysoce efektywne kosztowo najprawdopodobniej zostaną uznane te, dla których koszt uzyskania QALY wynosi mniej niż 27 746 PLN (1x PKB *per capita*). Pozostałe technologie medyczne zostaną najprawdopodobniej uznane za efektywne kosztowo.

Po opublikowaniu poprzedniej rekomendacji dotyczącej Myozyme® w chorobie Pompego upubliczniono wyniki (przedstawione w tabelach poniżej) wieloośrodkowego badania klinicznego kontrolowanego placebo z randomizacją, podwójnie zaślepionego na 90 pacjentach z chorobą Pompego w wieku od 8 do 60 lat w chwili rozpoczęcia leczenia z okresem obserwacji 78 tygodni (AGLU02704 – LOTS [1]). Uzyskane efekty kliniczne przedstawiają tabele poniżej.

Sześciominutowy Test Chodu ( <i>Six Minutes Walk Test; 6MWT</i> ) <sup>3</sup>	Wartość początkowa (m)	Zmiana bezwzględna (m)	Zmiana względna (% wartości początkowej)	prawdopodobieństwo różnicy
Alglukozydaza alfa	332	25,13	7,6	p = 0,0283
Placebo	318	-2,99	-0,9	

Nasilona Objętość Wydechowa ( <i>Forced Vital Capacity; FVC</i> )	Wartość początkowa (%)	Zmiana bezwzględna (m)	Zmiana względna (% wartości początkowej)	prawdopodobieństwo różnicy
Alglukozydaza alfa	55	1,20	2,2	p = 0,0026
Placebo	53	-2,20	-4,2	

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztów uzyskania efektu zdrowotnego za pomocą alglukozydazy alfa. Biorąc pod uwagę mierne wyniki kliniczne i średni koszt stosowania Myozyme® w wysokości ok. 1,23 mln złotych rocznie na jednego pacjenta z młodzieńczą lub późną postacią choroby Pompego [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**], należy przyjąć, że koszt uzyskania efektu zdrowotnego zdecydowanie przekracza akceptowalny próg rekomendowany przez WHO.

### Dodatkowe uwagi

Rada Konsultacyjna uznaje, że w chorobach rzadkich takich jak choroba Pompego w przypadku terapii bardzo drogimi lekami wskazane byłoby współfinansowanie przez producentów tych leków i organizacji pozarządowych.

### Bibliografia

1. AGLU02704 Protocol, dostępne na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) identyfikator NCT00158600; Genzyme Study of Myozyme® for Late-Onset Pompe Patient Meets Co-Primary Efficacy Endpoints. Press release, dostępne na stronie <http://www.genzyme.com/corp/media/GENZ%20PR-121307.asp>; AGLU02704: Efficacy results from a Pivotal Study of Myozyme® for the treatment of Late Onset Pompe Disease. Prezentacja Alison Skinar, Director, Clinical Outcomes, Genzyme Therapeutics, April 5, 2008.
2. AGLU01702 Protocol, dostępne na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) identyfikator NCT00053573.
3. European Public Assessment Report. (EPAR), Aneks I charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/myozyme/H-636-PI-pl.pdf>
4. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR), Myozyme® – streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/myozyme/H-636-plI.pdf>
5. Instytut Psychiatrii i Neurologii – Zakład Genetyki, Raport dotyczący oszacowania liczby pacjentów dotkniętych chorobą Pompe'go, 23.03.2007. Dane niepublikowane.
6. Kishnani PS et al. Recombinant human acid alfa-glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109

<sup>3</sup> Wartości początkowe zostały wyciągnięte przez analityka na podstawie wykresów zamieszczonych w prezentacji badania AGLU02704.