

**Rekomendacja Rady Konsultacyjnej
dotycząca finansowania
galsulfazy (Naglazyme®)
w mukopolisacharydozie typu VI**

Problem zdrowotny i interwencja lecznicza

Mukopolisacharydoza typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego) jest chorobą spichrzeniową, w której brak aktywności lub obniżona aktywność enzymatyczna arylosulfatazy B zaburza procesy katabolizmu glikozoaminoglikanów co prowadzi do ich odkładania w wielu komórkach i tkankach. Spichrzanie to staje się przyczyną licznych zaburzeń, a z czasem ciężkiej niesprawności i przedwczesnej śmierci. Ograniczeniu sprawności fizycznej nie towarzyszy opóźnienie rozwoju umysłowego.

W enzymatycznej terapii zastępczej mukopolisacharydozy VI stosowana bywa galsulfaza. Jest ona enzymem białkowym, postacią ludzkiej 4-sulfatazy *N*-acetylogalaktozaminy (arylsulfataza B), wytwarzaną w oparciu o rekombinowane DNA .

W Polsce jest obecnie 3 pacjentów z rozpoznaną mukopolisacharydozą typu VI potencjalnie kwalifikujących się do leczenia galsulfazą.

Rekomendacja

Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r¹. Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych ZALECA NIEFINANSOWANIE środkami publicznymi substytucyjnej terapii mukopolisacharydozy typu VI galsulfazą (Naglazyme) .

Uzasadnienie rekomendacji

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.

¹ 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

Wyjaśnienie uzasadnienia

Producent przedstawił następujące badania dotyczące skuteczności galsulfazy w leczeniu mukopolisacharydozy:

- Harmatz 2006 – podwójnie zaślepienie badanie klinicznie III fazy z randomizowanym doborem do grupy eksperymentalnej i kontrolnej, otrzymującej placebo.
- Harmatz 2005 – badanie II fazy bez grupy kontrolnej.
- Harmatz 2004 – badanie klinicznie I/II fazy, ustalające dawkę, bez grupy kontrolnej otrzymującej placebo, z zaślepieniem i losowym doбором badanych do dwóch grup otrzymujących różne dawki galsulfazy.
- Swiedler 2005 – badanie przekrojowe, obserwacyjne.
- Auclair 2003 – badanie na zwierzętach.

Z powyższych badań podstawowe znaczenie dla określenia skuteczności galsulfazy ma badanie Harmatz 2006 jako próba kliniczna z randomizacją, podwójnie zaślepiena i kontrolą placebo. Obserwacje bez grupy kontrolnej mogą stanowić tylko dodatkowe źródło wiedzy na temat działań niepożądanych. We wspomnianej próbie porównano skuteczność galsulfazy i placebo u 39 chorych na mukopolisacharydozę typu VI. Badanie składało się z 2 faz: przez 24 tygodnie leczenie aktywne/placebo podawano w sposób podwójnie zaślepiony, przez kolejne 24 tygodnie wszyscy chorzy otrzymywali leczenie aktywne w próbie otwartej. Wszystkie zastosowane punkty końcowe miały charakter nie twardych punktów końcowych lecz surogatów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był dystans 12-minutowego testu marszu (12MWT), drugorzędowymi – tempo 3-minutowego testu wchodzenia po schodach (3MSC:ratc) i poziom glikozoaminoglikanów (GAG) w moczu. W odniesieniu do parametrów 12MWT i 3MSC nie można wykluczyć, że ich wartość może się zmieniać w zależności od motywacji pacjenta poddanego danemu testowi a także motywacji personelu prowadzącego test. Dlatego wnioski na ich temat można wyciągać jedynie z fazy zaślepionej badania. Poziomu GAG w moczu, który jest parametrem biochemicznym najpewniej pozostaje niezależny od motywacji.

W badaniu nie przestrzegano założonych kryteriów włączania/wyłączania chorych. W efekcie wśród 39 chorych 11 miało wyjściowo parametry wydolności lepsze od założonych, czyli nie spełniało kryteriów włączenia do badania a mimo to uczestniczyło w nim.

Randomizacja nie zapewniła porównywalnego rozkładu cech w obu grupach. Grupy otrzymujące galsulfazę i placebo znacznie różniły się wyjściowo pod względem parametru 12MWT (odpowiednio 227 +/-170 m i 381 +/-202 m, a różnica ta była statystycznie znamiennej $p=0,014$). Z badania Harmatz 2004 wynika, że największe korzyści kliniczne osiągają pacjenci z bardziej zaawansowaną postacią choroby. Oznacza to, że z powodu znacząco niższej wyjściowej wartości parametru 12MWT większe szanse na poprawę w zakresie 12MWT mieli pacjenci w grupie otrzymującej galsulfazę. W tej sytuacji ocena skuteczności w oparciu o bezwzględne różnice 12MWT ma ograniczoną wartość dowodową.

Statystycznie znamiennej różnica 12MWT pomiędzy grupami została wymodelowana, pomimo stwierdzenia w tekście publikacji, że „dla każdej grupy wykorzystano oddzielny model zmienności. W związku z tym statystyki sumaryczne są możliwe do zastosowania tylko w obrębie grup i nie mogą być zestawiane do uzyskania różnicy pomiędzy grupami”. Również zmiany w obrębie grup zostały wymodelowane w oparciu o bliżej niesprecyzowane modele zmienności (analogiczna sytuacja dotyczy parametru 3MSC), podczas gdy weryfikacji statystycznej powinny podlegać dane z bezpośredniej obserwacji, a ewentualnie jedynie dodatkowo dane wynikające z modelowania.

Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podawanie galsulfazy statystycznie znamienne zmniejszało stężenie glikozoaminoglikanów (GAG) w moczu. Parametr ten ulegał poprawie przez pierwsze 18 tygodni badania, po czym następowała stabilizacja wyników.

Nie stwierdzono poprawy lub poprawę statystycznie nieznamienną w parametrów oddechowych, dotyczących bólu, sztywności i zakresu ruchomości stawów, poziomu fizycznej energii i zręczności rąk. Nie oceniano jakości życia ani śmiertelności.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w próbie klinicznej, niezależnie czy otrzymywali galsulfazę, czy placebo stwierdzano zdarzenia niepożądane. W grupie otrzymującej galsulfazę zdecydowanie częściej niż w grupie, w której stosowano placebo występowały

- zapalenie gardła,
- zapalenie żołądka i jelit,
- arefleksja,
- zapalenie spojówek,
- zmętnienie rogówki,
- nadciśnienie tętnicze,
- duszność,
- bezdech,
- zatkanie nosa,
- przepuklina pępkowa,
- obrzęk twarzy,
- ból w miejscu podania leku,
- ból w klatce piersiowej,
- dreszcze i złe samopoczucie.

Galsulfaza jest enzymem białkowym – i u większości otrzymujących ją (30 z 54 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych) w trakcie infuzji występowała gorączka, dreszcze, wysypka. Odnotowano również hipotensję, nudności, wymioty, duszność, skurcze oskrzeli, ból zamostkowy, ból brzucha, ból głowy, złe samopoczucie, zaburzenia oddechowe, obrzęk naczyniowo-ruchowy i bóle stawów. U prawie wszystkich (52 z 54 pacjentów) stwierdzano obecność przeciwciał przeciw galsulfazie. Znaczenie kliniczne pojawiania się przeciwciał przeciw galsulfazie nie zostało dostatecznie wyjaśnione.

Proponowana cena 5-ml fiołki Naglazyme to 1 490 €. Szacowany koszt rocznego leczenia 3 pacjentów w Polsce wynosi 1 162 200 € czyli 4 307 392 zł (wg kursu z dnia 19.10.2007).

Przy formułowaniu rekomendacji wzięto pod uwagę problem utraconych możliwości finansowania innych świadczeń medycznych, jakie wiązałyby się z przeznaczeniem środków z ograniczonego budżetu na stosowania galsulfazy w mukopolisacharydozie. Wydatki w granicach 4,3-4,7 mln zł odpowiadają rocznym kontraktom oddziałów neonatologii, onkologii dziecięcej albo pediatrii szpitali warszawskich bądź kosztom programu terapeutycznego dla 50 dzieci z przewlekłą białaczką szpikową leczonych lekiem o potwierdzonej, istotnej klinicznie skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

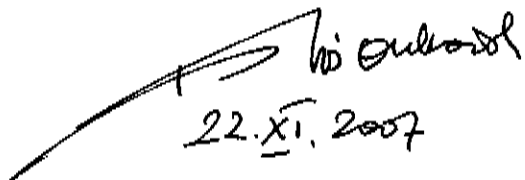
Dodatkowe uwagi

Z Ministerstwa Zdrowia 24 września 2007 r. dotarły do AOTM nowe materiały (datowane 20 września 2007 r.) dostarczone przez producenta Naglazyme, firmę BioMarin. Przedstawiono w nich

- wyniki 135 tygodniowej obserwacji 38 chorych na mukopolisacharydozę typu VI leczonych galsulfazą w próbie otwartej – jako kontynuacja badania Harmatz 2006,
- szczegółowe raporty o działaniach niepożądanych (PSUR), oraz
- nowy, wyższy koszt rocznej terapii 3 chorych w Polsce.

Z powodu ograniczeń czasowych (materiały dostarczono zbyt późno aby mogły być przeanalizowane przed terminem posiedzenia, na którym zaplanowane zostało omawianie tematu) nie zostały one uwzględnione przy formułowaniu obecnej rekomendacji.

Ministerstwo Zdrowia na wniosek AOTM wystąpiło równocześnie do producenta o wyjaśnienie wątpliwości jakie zrodziły się przy weryfikacji dostarczonych materiałów oraz udostępnienie danych oraz obliczeń. W przypadku spełnienia przez producenta powyższej prośby Rada Konsultacyjna gotowa jest przeprowadzić ponowną interpretację całości nowo otrzymanych informacji.


22.XI.2007