

Rekomendacja Rady Konsultacyjnej
dotycząca finansowania
αglukozydazy alfa (Myozyme®)
w leczeniu choroby Pompego

Tryb przygotowania rekomendacji

Rekomendację odnoszącą się do finansowania ze środków publicznych stosowania αglukozydazy alfa (Myozyme) w leczeniu choroby Pompego, przygotowano na zlecenie Ministra Zdrowia.

Problem zdrowotny i interwencja lecznicza

Choroba Pompego jest bardzo rzadkim, dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu wielocukrów. Pacjenci z tą chorobą wykazują niedobór enzymu, αglukozydazy 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 gąpy objawów i dolegliwości, takich jak powiększenie serca, problemy z oddychaniem i osłabienie mięśni. Choroba może pojawić się w niemowlęctwie, tuż po narodzinach (postać niemowlęca), ale również w późniejszym wieku (tzw. późna postać choroby).

W Polsce zidentyfikowano 15 pacjentów, u których rozpoznano chorobę Pompego. Wg Instytutu Psychiatrii i Neurologii, w Polsce rodzi się 3-5 dzieci z chorobą Pompego w ciągu 10 lat, a szacowana, łączna liczba chorych to 25-35 osób.

Wyprodukowana dla celów leczniczych αglukozydaza alfa jest postacią ludzkiej kwaśnej αglukozydazy. Ten biotechnologiczny produkt wytwarzany jest dzięki wykorzystaniu rekombinowanego DNA i z użyciem hodowli komórek jajnika chomika chińskiego.

Myozyme w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji dostępna jest w fiolkach zawierających 50 mg αglukozydazy alfa. Po rozpuszczeniu roztwór zawiera 5 mg/ml αglukozydazy alfa, natomiast po rozcieńczeniu stężenie wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Zalecany sposób dawkowania preparatu to 20 mg/kg masy ciała podawane raz na dwa tygodnie w postaci infuzji dożylniej.

Rekomendacja

Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r.¹ Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje** finansowanie ze środków publicznych leczenia choroby Pompego przy pomocy αglukozydazy alfa (Myozyme) **z ograniczeniem wyłącznie do noworozpoznanej i niemowlęcej postaci choroby Pompego oraz pod warunkiem, iż**

- **opracowany zostanie program, zawierający między innymi ściśle określone**
 - kryteria kwalifikacji pacjentów do rozpoczęcia leczenia i dyskwalifikacji od rozpoczęcia leczenia,

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych

- parametry oceny pozwalające na określenie skuteczności klinicznej w odniesieniu do pojedynczego chorego,
- kryteria przerywania i kończenia kuracji,
- **prowadzony będzie rejestr leczonych pacjentów z okresową oceną dokonywaną przy udziale lekarzy niezaangażowanych w leczenie pacjentów z chorobą Pompego lub innych chorób rzadkich.**

Rada Konsultacyjna uznaje za konieczne poddanie niniejszej rekomendacji weryfikacji po upływie 2 lat od daty jej wydania w oparciu o nowe, spodziewane próby kliniczne oraz krajowy rejestr, z możliwością cofnięcia rekomendacji.

Uzasadnienie rekomendacji

1. Dane pochodzące z istniejących niekontrolowanych badań klinicznych wskazują, iż prawdopodobne jest, że lek może wyraźnie zwiększać przeżywalność pacjentów z niemowlęcą postacią choroby w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, która nie otrzymywała leku.
2. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów potwierdzających skuteczność stosowania alglukozydazy alfa u pacjentów z późną postacią choroby.
3. Pacjenci powinni być leczeni w ramach programu terapeutycznego ze ściśle określonymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Jednym z istotnych jest krótki czas od rozpoznania choroby (postać nowo-rozpoznana), gdyż istniejące dane sugerują, że u pacjentów chorujących przez dłuższy czas, zmiany chorobowe są już nieodwracalne i działanie leku nie przyniesie wymiernych efektów. Istniejące badania sugerują, iż pacjenci, u których niezwłocznie po rozpoznaniu wdrożono leczenie alglukozydazą alfa mają szansę na zahamowanie lub spowolnienie postępu choroby i zachowanie względnej sprawności fizycznej. Przypuszczenia te wymagają jednak potwierdzenia.

Wyjaśnienie uzasadnienia

W badaniu Kishnani 2007², w którym porównywano dwie 9-osobowe grupy pacjentów (wiek <6 miesięcy) leczonych różnymi dawkami preparatu Myozyme, z historyczną liczącą 62 chorych grupą kontrolną 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).

Jednocześnie ciężkie działania niepożądane odnotowano aż u 17 z 18 leczonych pacjentów.

² Kishnani PS et al. Recombinant human acid alfa-glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109

W nicopublikowanym badaniu AGLU01702³ oceniano bezpieczeństwo i skuteczność Myozyme w grupie 21 pacjentów z niemowlęcą postacią choroby Pompego w wieku od 6 do 36 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia Myozyme. Pacjenci otrzymywali Myozyme w dawce 20 mg/kg masy ciała co drugi tydzień przez 52 tygodnie. Po 52 tygodniach terapii Myozyme, 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).

W odniesieniu do późnej postaci choroby, dostępne są jedynie doniesienia kliniczne o bardzo niskiej wiarygodności (opisy przypadków lub badania bez grupy kontrolnej na nielicznej grupie pacjentów, niektóre tylko w formie doniesień konferencyjnych), które uniemożliwiają wiarygodne wnioskowanie o skuteczności Myozyme w tej grupie chorych.

Dodatkowe uwagi

Ocena efektywności klinicznej alglukozydazy alfa jest bardzo trudna ze względu na rzadkie występowanie choroby Pompego oraz problemy etyczne związane z koniecznością niestosowania leczenia pacjentów zakwalifikowanych losowo do grupy kontrolnej w przypadku prowadzenia kontrolowanej próby klinicznej z randomizacją.

Prowadzone są kolejne badania efektywności alglukozydazy alfa wśród wszystkich postaci choroby Pompego. Ich wyniki będą mogły zostać wykorzystane w planowanej weryfikacji niniejszej rekomendacji.

Nie oszacowano inkrementalnego współczynnika kosztów uzyskania efektywności klinicznej dla terapii alglukozydazą alfa. Jednak stosowanie tego leku jest skrajnie kosztowne – leczenie przez rok 1 pacjenta kosztuje ok. 1,23 mln złotych.

dr hab. med. Rafał Niżankowski


Przewodniczący Rady Konsultacyjnej
Agencja Oceny Technologii Medycznych

³ Dostępne na stronie www.clinicaltrials.gov identyfikator NCT00053573