



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Replagal (agalzydaza alfa)**  
**we wskazaniu:**  
**„Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)”**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.30.2018

Data ukończenia: 4 października 2018

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Shire Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Shire Polska Sp. z o.o. 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Shire Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Genzyme Polska Sp. z o.o..

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Genzyme Polska Sp. z o.o. 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Genzyme Polska Sp. z o.o.

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ACEI</b>	inhibitory konwertazy angiotensyny
<b>ADRR</b>	adverse drug reactions reports
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AGA-a</b>	agalzydaza alfa
<b>AGA-b</b>	agalzydaza beta
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>Alat</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARB</b>	antagoniści receptora angiotensynowego
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BPI</b>	krótki inwentarz bólu
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspierająca (best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CC</b>	komplikacje sercowe (cardiac complications)
<b>CEFD</b>	kliniczne objawy choroby Fabry'ego (clinically evident Fabry disease)
<b>CFDI</b>	Canadian Fabry Disease Initiative
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChF/FD</b>	choroba Fabry'ego (Fabry's disease)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CTH</b>	trihexosyd ceramidu (ceramide trihexoside)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>eGFR</b>	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ERT</b>	enzymatyczna terapia zastępcza (enzyme replacement therapy)
<b>ESRD</b>	schyłkowa niewydolność nerek (end-stage renal disease)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FOS</b>	Fabry Outcome Survey
<b>Gb3/GL-3</b>	globotriaosyloceramid
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardu (hazard ratio)

<b>HRV</b>	rytm zatokowy serca
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDD</b>	limitowa dawka dobową (limit daily dose)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LV</b>	lewa komora serca
<b>LVH</b>	przerost lewej komory serca
<b>LVM</b>	masa lewej komory serca
<b>LVMi</b>	wskaźnik masy lewej komory serca
<b>MD</b>	średnia różnic (mean difference)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>mRS</b>	Zmodyfikowana Skala Rankin
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOS</b>	Newcastle-Ottawa Scale
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PCh</b>	program charytatywny
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QRS</b>	fragment zapisu elektrokardiograficznego
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>Technologia</b>	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
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	badanie ultrasonograficzne
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. 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 .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki 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 .....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>54</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	58
6.4.	Komentarz Agencji .....	58
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>63</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>68</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>70</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>71</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>74</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 31.07.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.903.2018.11.PB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Replagal, agalzydaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiol. 3,5 ml, EAN: 5909990999514
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)"
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Shire Human Genetic Therapies AB  
Sweden, 6tr 111 20, Stockholm,  
Vasagatan, 7,

---

Wnioskodawca

Shire Human Genetic Therapies AB  
Sweden, 6tr 111 20, Stockholm,  
Vasagatan, 7

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.07.2018 r., znak PLR.4600.903.2018.11.PB (data wpływu do AOTMiT 31.07.2018 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 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Replagal, agalzydaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiol. 3,5 ml, EAN: 5909990999514.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.08.2018 r., znak OT.4331.30.2018.NH.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.09.2018 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza kliniczna dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza wpływu na budżet płatnika razem z analizą racjonalizacyjną dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, [REDACTED], Kraków 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Replagal (agalzydaza alfa) zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Replagal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiol. 3,5 ml, EAN: 5909990999514
<b>Kod ATC</b>	A16AB03
<b>Substancja czynna</b>	agalzydaza alfa
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego
<b>Dawkowanie</b>	Replagal jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut
<b>Droga podania</b>	infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Choroba Fabry'ego jest zaburzeniem polegającym na spichrzeniu glikosfingolipidów, spowodowanym niedoborem aktywności enzymu lizosomalnego $\alpha$ -galaktozydazy A, co prowadzi do kumulacji globotriaosyloceramidu (oznaczonego symbolem Gb3 lub GL-3, zwanego również triheksozydem ceramidu (CTH)), substratu glikosfingolipidowego dla $\alpha$ -galaktozydazy A. Agalzydaza alfa katalizuje hydrolizę Gb3, odszczepiając końcową resztę galaktozy od cząsteczki. Leczenie enzymem spowodowało zmniejszenie gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiąższowych. Agalzydaza alfa została wytworzona w hodowli komórek ludzkich, aby zapewnić profil glikozylacji u ludzi, który wpływa na wychwyt przez receptory fosforanu-6- mannozy na powierzchni komórek docelowych.

Źródło: ChPL Replagal

Skróty: Gb3/GL-3 - globotriaosyloceramid, zwany również triheksozydem ceramidu (CTH)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	03.08.2001, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór $\alpha$ -galaktozydazy A).
<b>Status leku sierocego</b>	NIE*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Replagal

\*Lek Replagal posiadał status leku sierocego w latach 2001-2011. W roku 2011 status leku sierocego nadawany przez EMA wygasł ([https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/00/002-public-summary-opinion-orphan-designation-alpha-galactosidase-treatment-fabry-disease\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/00/002-public-summary-opinion-orphan-designation-alpha-galactosidase-treatment-fabry-disease_en.pdf)). Lek ten jest jednak uznawany za sierocy, ponieważ stosuje się go we wskazaniu rzadkim.

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2009 roku Minister Zdrowia zlecił Agencji (pismo z dnia 7.12.2009, znak: MZ-PL-460-8365131/GB/09 1071/09) ocenę leczenia choroby Fabry'ego przy wykorzystaniu produktu leczniczego agalzydaza alfa (Replagal), jednak prace zostały zakończone z mocy art. 77 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji.

W 2009 oraz w 2013 roku w AOTM oceniany był produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu zdrowotnego w analogicznym, do obecnie ocenianego, wskazaniu. Zarówno w 2009 jak i 2013 roku Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTM były negatywne. Uzasadniano je brakiem wystarczających dowodów klinicznych oraz bardzo wysoką ceną leku, wielokrotnie przewyższającą próg efektywności kosztowej w Polsce.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami

**Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianego wskazania**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 101/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg i 35 mg (agalzydaza beta), we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162 i 163/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują na istotny wpływ leczenia agalzydazą beta na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania uwzględniające jakość życia chorych przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Pozytywne wyniki uzyskiwane są najczęściej w parametrach laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a w parametrach istotnych klinicznie dotyczą jedynie niektórych wymiarów jakości życia oraz wybranych powikłań związanych z postępem choroby. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem ERT. Dodatkowo, z powodu bardzo wysokiej ceny, lek wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. W podejmowaniu decyzji uwzględniono również zasadę, że w przypadku chorób rzadkich, do których należy choroba Fabry'ego, liczba dowodów naukowych na skuteczność terapii może być nieco mniejsza w porównaniu z powszechnymi chorobami a próg efektywności kosztowej wyższy niż powszechnie przyjmowany.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/06/2009 z dnia 16 marca 2009 roku</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Efektywność kliniczna agalzydazy beta jest oparta na przesłankach patofizjologicznych, ale nie została wystarczająco wykazana w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na poprawę przeżycia lub jakości życia pacjentów otrzymujących agalzydazę. Przedstawiono jedynie jej wpływ na zastępcze punkty końcowe w postaci wyników badań laboratoryjnych. Stosowanie agalzydazy beta wiązało się z szeregiem działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i narządu ruchu. Olbrzymi koszt wnioskowanej technologii medycznej nie ma odzwierciedlenia w efektywności klinicznej terapii. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania ze środków publicznych tego leku na tych samych zasadach jak inne leki.</p>

Skróty: ERT – Enzymatyczna Terapia Zastępcza

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]
---	------------

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: Gb-3 - Globotriaoyloceramid, Alat - Aminotransferaza alaninowa, eGFR - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, VAS - wizualna skala analogowa, EKG - elektrokardiogram, MRI - rezonans magnetyczny, USG - badanie ultrasonograficzne, mRS - Zmodyfikowana Skala Rankin

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym leku Replagal i obejmuje pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Wnioskowany program lekowy „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)” [REDACTED]

Odnalezione i opisane w rozdziale 3.4.1. wytyczne kliniczne HAS Sante 2010 rekomendują stosowanie terapii ERT u hemizygotycznych mężczyzn, z klasycznym typem choroby, nawet przy braku objawów, natomiast u heterozygotycznych kobiet w przypadku wystąpienia takich objawów klinicznych jak kardiomiopatia, niewydolność nerek lub udar mózgu. Wytyczne zalecają też stosowanie terapii ERT u dzieci poniżej 18 roku życia w przypadku wystąpienia: bolesnych przełomów Fabry'ego po stosowaniu karbamazepiny, fenytoiny, gabapentyny, amitryptyliny, początkowych zmian w sercu lub nerkach, zaniku słuchu czy udaru niedokrwinnego. W pozostałych przypadkach brak jest uzasadnienia dla leczenia substytucyjnego u dzieci, u których nie zaobserwowano objawów choroby.

[REDACTED] w stosunku do kryteriów kwalifikacji zaproponowanych w PL dla leku Fabrazyme ocenianym przez Agencję w 2013 roku, które obejmowały pacjentów powyżej 8 r.ż.

ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego, rozpoznaną na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa galaktozydazy A w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, potwierdzonego badaniem molekularnym i [REDAKTOWANE].

W ocenianym wskazaniu nie ma refundowanych produktów leczniczych, aczkolwiek z informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że dla części pacjentów w Polsce dostępna jest zarówno agalzydaza alfa jak i agalzydaza beta w ramach programów charytatywnych. Od 2016 roku na terenie UE została zarejestrowana w leczeniu choroby Fabry'ego terapia chaperonowa migalastatem (produkt leczniczy Galafold), jednak jest ona zarejestrowana do stosowania wyłącznie u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego i wrażliwą mutacją.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Replagal, będzie on dostępny dla świadczeniobiorców bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)”. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie produktu leczniczego Replagal do nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy odnośnie grupy limitowej.

#### Instrument dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Tabela 6. Porównanie cen agalzydazy alfa i agalzydazy beta

Produkt leczniczy	CHB	Koszt 1 mg	Dawka [mg/kg mc. co 2 tyg.]	Mg/dawkę	Koszt dawki dla NFZ
Replagal bez RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	0,2	14,82	[REDAKTOWANE]
Replagal z RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]
Replagal bez RSS 2010	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]
Febrazyme 2013	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	1	74,1	[REDAKTOWANE]

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Wyróżnia się postać klasyczną choroby (brak aktywności enzymu) oraz postać nie-klasyczną, w której symptomy pojawiają się w późniejszym okresie i dotyczą głównie jednego organu.

#### Etiologia i patogenezę

Przyczyna choroby ma podłoże genetyczne i jest związana z punktową mutacją genu kodującego białko lizosomalne alfa galaktozydazę A. Mutacja ta jest odpowiedzialna za niedobór alfa galaktozydazy A, która łączy się z glikosfingolipidami, głównie z globotriaosyloceramidem (Gb3), warunkując ich rozkład. Niedobór tego enzymu powoduje gromadzenie się glikosfingolipidów w organizmie, przede wszystkim w nerkach, w sercu i w mózgu. Postępująca akumulacja tych neutralnych substratów w ścianach drobnych naczyń krwionośnych, nerwów, zwojach korzeni grzbietowych, kłębuszkach i komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych oraz kardiomiocytach niesie ciężkie konsekwencje kliniczne, związane ze stopniowym upośledzaniem czynności poszczególnych narządów, a finalnie prowadzi do ich niewydolności.

## Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie choroby następuje na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz wywiadu, w którym zidentyfikowano rodzinne występowanie choroby.

Rozpoznanie potwierdza się lub wyklucza przez oznaczenie stężenia alfa galaktozydazy A w osoczu bądź w surowicy lub pomiar aktywności tego enzymu w leukocytach. Pomocne jest także oznaczenie stężenia Gb3 w surowicy, które wyraźnie wzrasta w przypadku tego schorzenia. Wiarygodną metodą diagnostyczną jest wykrycie mutacji odpowiedzialnej za niedobór aktywności alfa galaktozydazy A, co stanowi podstawę rozpoznania w przypadku heterozygotycznych kobiet, u których często aktywność enzymu mieści się w zakresie wartości referencyjnych.

Innym badaniem potwierdzającym lub wykluczającym chorobę Fabry'ego jest badanie histopatologiczne wycinka serca bądź nerki pobranego w drodze biopsji, prezentującego typowy obraz ze złogami glikosfingolipidów.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Główne objawy pojawiające się w wieku młodzieńczym to:

- zaburzenia neurologiczne – upośledzenie tolerancji wysokiej temperatury i zmniejszenie wydzielania potu, hipertermia, parestezje dalszych części kończyn (w dzieciństwie silny ból, zwykle w trakcie gorączek lub wysiłku), ból brzucha;
- charakterystyczne rozsiane zmiany skórne – naczyniaki rogowaciejące (angiokeratoma) przede wszystkim na udach, pośladkach i podbrzuszu;
- objawy oczne - zaćma podtorebkowa, zmętnienie rogówki;
- postępujące upośledzenie słuchu.

W wieku dorosłym dołączają się:

- objawy ze strony serca – przerost lewej komory, niedomykalność mitralna, zaburzenia rytmu i przewodzenia;
- objawy uszkodzenia nerek – początkowo pod postacią białkomoczu, z czasem prowadzącego do zespołu nerczycowego oraz postępująca niewydolność nerek.

Przy braku leczenia przyczynowego, około 30. roku życia nagromadzenie glikosfingolipidów jest na tyle duże, że dochodzi do wystąpienia proteinurii, zwykle niewielkiego stopnia, często z towarzyszącym krwinkomoczem. Dalsza progresja upośledzenia funkcji kłębuszków nerkowych sprawia, że przeciętnie po 8–10 latach u chorego rozwija się niewyrównana niewydolność nerek.

Najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są jednak incydenty sercowo-naczyniowe, które dzieli się na incydenty ostre, takie jak udar mózgu, zawał serca, migotanie komór oraz incydenty przewlekłe pod postacią postępującej niewydolności serca. Są one odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów z chorobą Fabry'ego, który w wypadku mężczyzn wynosi średnio 45–50 lat (50–60 lat u kobiet).

Objawy są bardziej nasilone u mężczyzn niż u heterozygotycznych kobiet, dodatkowo u płci żeńskiej pojawiają się średnio 10 lat później. Nasilenie objawów zależy również od stopnia niedoboru enzymu. Spotyka się przypadki choroby z objawami uszkodzenia jednego tylko narządu, np. nerki albo serca (wymagające różnicowania z kardiomiopatiami o innej etiologii).

## Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania choroby w populacji kaukaskiej wynosi 1 na 117 000. W Polsce, wg raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, zdiagnozowanych jest obecnie 73 chorych, natomiast szacuje się, że choroba może dotyczyć nawet kilkuset osób w naszym kraju.

## Aktualne postępowanie medyczne

Chorobę Fabry'ego leczy się przyczynowo oraz objawowo. Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby. Leczenie przyczynowe, polega na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy, ERT), czyli podawaniu rekombinowanego analogu naturalnego enzymu we wlewie dożylnym, co dwa tygodnie. Leczenie pozwala przede wszystkim na spowolnienie postępowania choroby, a w części przypadków prowadzi do ustępowania



niektórych objawów. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu a-galaktozydazy: agalzydaza alfa (Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme).

Dostępna jest również terapia chaperonowa. Pierwszym zatwierdzonym w Unii Europejskiej białkiem opiekuńczym przeznaczonym do leczenia chorych z chorobą Fabry'ego jest migalastat (lek Galafold). Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form AGA-a, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. W związku z tym, że dotyczy tylko niektórych mutacji, nie jest on skuteczny u wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Źródła: AWA Fabrazyme 2013, Bielak 2017, Raport Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego 2018.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ponieważ dane populacyjne, które posiada NFZ dotyczą kodu ICD-10: E75.2, obejmujący również inne schorzenia oprócz choroby Fabry'ego, oraz ze względu na brak możliwości gromadzenia przez systemy informatyczne NFZ informacji o szczegółowych kodach ICD-10, w ramach niniejszej analizy nie występowało do NFZ z prośbą o dane na temat wielkości populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego.

W toku obecnej analizy otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych, wg których obecna liczba chorych w naszym kraju wynosi od 45 do 72 osób, z czego leczonych ocenianą technologią, po objęciu jej refundacją, będzie ok. 40-58 osób.

W odnalezionym raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego z czerwca 2018 roku podano informację, że obecnie w Polsce zdiagnozowane są 73 osoby, z czego 26 jest obecnie leczonych enzymatyczną terapią zastępczą w ramach producenckich programów charytatywnych. W raporcie zwrócono jednak uwagę, iż faktyczna liczba osób dotkniętych chorobą Fabry'ego w Polsce może być znacznie większa i dotyczyć nawet kilkuset chorych. Świadczyć o tym może częstość populacyjna występowania choroby Fabry'ego (1/117 tys.) oraz stosunek zdiagnozowanych chorych do ogólnej liczby ludności w większości krajów europejskich.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: American College of Medical Genetics, <https://www.acmg.net/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.09.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 zagranicznych rekomendacji klinicznych.

Z odnalezionych wytycznych wynika, że leczenie choroby Fabry'ego jest wskazane w przypadkach wystąpienia objawów narządowych, za wyjątkiem mężczyzn z klasyczną postacią choroby, u których leczenie rekomendowane jest nawet bez występowania objawów somatycznych. Obecnie leczenie choroby Fabry'ego

ograniczone jest do dwóch terapii: zastępczej terapii enzymatycznej (ERT) oraz terapii chaperonowej, w ramach której obecnie dopuszczony do stosowania (zarówno w UE jak i w USA) w tym wskazaniu jest tylko migalastat.

Rekomendacje kanadyjskie Sirrs 2017 wskazują, że wyboru pomiędzy terapiami należy dokonywać indywidualnie u każdego pacjenta, natomiast należy wziąć pod uwagę, że terapia chaperonowa jest skuteczna tylko u części pacjentów z określonymi mutacjami genów.

W ramach terapii ERT można stosować zamiennie dwa leki: agalzydazę alfa (produkt leczniczy Replagal) i agalzydazę beta (Fabrazyme). Autorzy międzynarodowych rekomendacji Politei 2015 zwracają uwagę, że bezpośrednie porównanie obu leków nie wykazało przewagi w klinicznych punktach końcowych pomiędzy pacjentami leczonymi jednym lub drugim preparatem. W rekomendacjach kanadyjskich Sirrs 2017 nadmieniono, że dane z badań klinicznych wskazują również na stabilność parametrów nerek i serca u pacjentów, którzy przeszli z agalzydazy beta na agalzydazę alfa w okresie niedoboru pierwszego leku.

Wśród autorów rekomendacji EFWG 2015 istnieją rozbieżności co do leczenia terapią ERT pacjentów poniżej 16 roku życia. Część ekspertów biorących udział w tworzeniu rekomendacji EFWG 2015 dopuszczała możliwość leczenia chłopców poniżej 16 lat z klasyczną postacią choroby Fabry'ego.

W rekomendacjach, jako potencjalny problem przy stosowaniu terapii ERT, wskazywano występujące po infuzji agalzydazy reakcje z przeciwciałami, które zmniejszają skuteczność leku oraz mogą powodować działania niepożądane. Dodatkowym problemem jest kwestia dużych kosztów leczenia ERT.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Sirrs 2017 (Kanada)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Terapią z wyboru w leczeniu choroby Fabry'ego (ChF) jest <b>zastępcza terapia enzymatyczna (ERT)</b> lub terapia chaperonowa (jedyną obecnie dopuszczoną w Kanadzie jest terapia migalastatem).</p> <p>Wyboru terapii należy dokonać indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta. ERT jest odpowiednia dla wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego, niezależnie od statusu mutacji. Natomiast terapia chaperonem działa tylko u pacjentów, którzy mają mutacje, które są zdolne do wiązania przez chaperon, a zatem może być brana pod uwagę tylko u części pacjentów.</p> <p>Chociaż standardowe dawki <b>agalzydazy alfa</b> (0,2 mg/kg) i agalzydazy beta (1,0 mg/kg) różnią się, obserwacje badań wykazują, że wyniki leczenia tymi dwoma lekami są równoważne. Dane z tych badań wskazują również na stabilność parametrów nerek i serca u pacjentów, którzy przeszli z agalzydazy beta na agalzydazę alfa w okresie niedoboru agalzydazy beta. Nie ma również dowodów na to, że jeden czynnik należy uznać za terapię ratunkową, jeśli istnieje słaba odpowiedź kliniczna na drugi preparat.</p> <p>Potencjalnymi problemami przy stosowaniu ERT mogą być:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększone koszty opieki zdrowotnej wynikające z zakupu leków i podawania leków</li> <li>• rozwój reakcji na podanie ERT charakteryzujący się gorączką, dreszczami, obrzękiem, wysypką, nudnościami i dusznością.</li> <li>• występowanie przeciwciał przeciw agalzydazie.</li> </ul> <p>Ponieważ ERT nie zmniejsza w znacznym stopniu białkomocz, blokada układu renina-angiotensyna jest ważna u wszystkich pacjentów z białkomoczem w celu zmniejszenia wydalania białka w moczu [I, B].</p> <p>Wiele z objawów sercowych może być spowodowana obecnością nadciśnienia. W przypadku znacznego nadciśnienia należy w pierwszej kolejności rozważyć jego odpowiednią kontrolę przez 12 miesięcy [II-2, B].</p> <p>Nie ma dowodów na to, że któraś z terapii zapobiega udarowi w chorobie Fabry'ego, jednak obecność poważnej choroby neurologicznej (udar, ostry ubytek słuchu), często z nieodwracalnym uszkodzeniem OUN, wskazuje na ciężką chorobę Fabry'ego. Z tego powodu ciężkie zdarzenia neurologiczne są uważane za wskazanie do leczenia w celu zapobiegania rozwojowi powikłań poza OUN [III, F]</p> <p>Ból nie jest uważany za wskazanie do leczenia specyficznego dla ChF u większości pacjentów [I, E].</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I - dowody z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego RCT</i></p> <p><i>II-1 - dowody z dobrze zaprojektowanych badań kontrolnych bez randomizacji</i></p> <p><i>II-2 - dowody z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub opisy przypadków</i></p> <p><i>II-3 - dowody uzyskane z porównań między czasami i miejscami, z interwencją lub bez niej lub wyniki niekontrolowanych eksperymentów</i></p> <p><i>III - opinie uznanych autorytetów oparte na praktyce klinicznej</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - solidne dowody za rekomendacją interwencji</i></p> <p><i>B - średnie dowody za rekomendacją interwencji</i></p> <p><i>C - sprzeczne dowody nie pozwalają na wydanie rekomendacji</i></p> <p><i>D - średnie dowody przeciwko rekomendowaniu interwencji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>E - solidne dowody przeciwko rekomendowaniu interwencji</i></p> <p><i>F - niewystarczające dowody, aby wydać rekomendację</i></p>
<p><b>Politei 2015</b> <b>(Międzynarodowi eksperci)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu występującego u pacjentów z chorobą Fabry'ego.</p> <p>Leczenie bólu związanego z ChF obejmuje terapię specyficzną dla choroby (<b>ERT</b>) oraz wspomagające leczenie objawowe lekami przeciwbólowymi. Dowody kliniczne wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia ERT wiąże się z lepszymi wynikami klinicznymi, zmniejszając lub opóźniając rozwój nieodwracalnych uszkodzeń nerek i serca. Wyniki badań pokazują, że ERT może wykazywać poprawę w zmniejszaniu nasilenia bólu u pacjentów z ChF, aczkolwiek ciągle istnieje potrzeba stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych.</p> <p>Dane z badania, w którym <b>agalzydaza alfa</b> i agalzydaza beta były porównywane bezpośrednio, nie wykazały różnic w klinicznych punktach końcowych pomiędzy pacjentami leczonymi jednym lub drugim preparatem.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>
<p><b>EFWG 2015</b> <b>(Europa)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Eksperti wydający rekomendację zgodzili się, że leczenie powinno być różnicowane w zależności od płci oraz postaci choroby Fabry'ego (klasyczna lub nie-klasyczna).</p> <p>U mężczyzn z klasyczną postacią choroby należy rozważyć terapię <b>ERT</b> od 16 roku życia, pomimo braku objawów ze strony narządów [IIB]. W przypadku dotknięcia chorobą narządów leczenie powinno być podjęte u wszystkich mężczyzn oraz u kobiet z klasyczną ChF [I], natomiast u kobiet z nie-klasyczną postacią choroby należy przynajmniej rozważyć leczenie.</p> <p>Leczenie <b>ERT</b> nie powinno być przerywane u pacjentów dializowanych, nawet jeżeli nie kwalifikują się oni do przeszczepu nerki.</p> <p>Istniały rozbieżności wśród ekspertów odnośnie leczenia terapią <b>ERT</b> chłopców poniżej 16 roku życia z klasyczną postacią choroby, a także rozpoczynania leczenia <b>ERT</b> pacjentów z początkowymi objawami sercowymi.</p> <p><i>Sila rekomendacji:</i></p> <p><i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że interwencja jest skuteczna</i></p> <p><i>II - sprzeczne dowody i/lub różnica opinii na temat skuteczności interwencji</i></p> <p><i>IIA - siła dowodów/opinii przemawia na korzyść skuteczności interwencji</i></p> <p><i>IIB - siła dowodów/opinii jest dużo mniej znacząca</i></p> <p><i>III - dowody i/lub ogólna zgoda, że interwencja jest nieskuteczna.</i></p>
<p><b>ACMG 2011</b> <b>(USA)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecane jest stosowanie ERT (<b>agalzydazy alfa</b> lub agalzydazy beta).</p> <p>Leczenie i monitorowanie terapii powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych na chorobę Fabry'ego lub inne dziedziczne choroby metaboliczne.</p> <p>U niektórych pacjentów po podaniu ERT wytwarzane są przeciwciała przeciwko enzymowi, które mogą zmniejszać skuteczność terapii oraz powodować niepożądane reakcje na wlew ERT.</p> <p>Konieczne jest dodatkowe leczenie wspomagające (aspiryna i statyny) w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz profilaktyka innych, związanych z ChF, chorób współistniejących.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<p><b>HAS Sante 2010</b> <b>Francja</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wskazaniem do podjęcia leczenia <b>ERT</b> jest klasyczna postać choroby Fabry'ego (brak aktywności enzymu) u mężczyzn powyżej 18 lat, nawet gdy brak jest objawów somatycznych. U kobiet i dzieci z objawami somatycznymi o wdrożeniu terapii enzymozastępczej decyduje indywidualna konsultacja (w zależności od wyników badań laboratoryjnych). Natomiast u kobiet i dzieci bez objawów choroby, powinny być zastosowane działania prewencyjne.</p> <p>Terapia ERT musi być prowadzona pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Fabry'ego lub innych wrodzonych chorób metabolicznych.</p> <p><u>Zalecane postępowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dorosłych mężczyzn (powyżej 18 lat) z klasycznym typem choroby (całkowity brak aktywności alfa galaktozydazy A) należy zaproponować włączenie terapii enzymozastępczej nawet przy braku objawów. Wynika to z istniejącego ryzyka wystąpienia przemijających ataków niedokrwienych, udarów mózgu, zawałów serca, zaburzeń rytmu serca i przewodzenia oraz brak skutecznej i konkretnej terapii zastępczej możliwej do zastosowania w tej populacji. Brak leczenia skutkuje zwiększeniem liczby przypadków schyłkowej niewydolności nerek, powikłań sercowo-naczyniowych i chorób naczyń mózgowych.</li> <li>- u dorosłych heterozygotycznych kobiet objawy kliniczne są z reguły łagodniejsze i występują później niż u mężczyzn. Zaburzenia nerek są rzadsze i łagodniejsze. W tej grupie, choroba powoduje zmniejszenie średniej długości życia o 10 lat. W tej grupie chorych rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeanalizowanie wstępnego stanu klinicznego (stężenie kreatyniny w surowicy, wskaźnik filtracji kłębuszkowej, poziom białkomoczu, echokardiografię), badania powtarzać co 6 miesięcy w okresie 2 lat;</li> <li>• monitoring funkcji nerek (m.in. poszukiwanie zmian naczyniowych w biopsji nerki);</li> <li>• rozpoczęcie terapii enzymozastępczej w przypadku wystąpienia takich objawów klinicznych jak kardiomiopatia, niewydolność nerek, udar mózgu</li> </ul> </li> </ul> <p>- u kobiet i dzieci z objawami niedoboru enzymu, leczenie ERT jest proponowane w oparciu o analizę</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>indywidualnego przypadku;</p> <p>- u kobiet i dzieci z łagodnymi objawami, substytucja enzymatyczna nie powinna być systematyczna (włączana tylko w razie potwierdzonej badaniami konieczności);</p> <p>- u dzieci poniżej 18 lat-brak jest dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii enzymozastępczej w tej grupie chorych (brak badań RCT), brak również informacji czy terapia ERT spowalnia postęp choroby Fabry'ego u dzieci. Brak zaleceń do stosowania u dzieci poniżej 6 roku życia.</p> <p><u>Bieżący stan wiedzy dotyczący populacji pediatrycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak uzasadnienia dla leczenia substytucyjnego u dzieci, u których nie zaobserwowano objawów choroby;</li> <li>• zalecana regularna i wnikliwa obserwacja (szczególnie funkcji nerek, serca i ucha);</li> <li>• za uzasadnione uznaje się włączenia terapii ERT w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bardzo bolesne przełomy Fabry'ego gdy zastosowano już dokanałowo: karbamazepinę, fenytoinę, gabapentynę, amitryptylinę;</li> <li>○ początkowe zmiany w nerkach, sercu;</li> <li>○ zanik słuchu (stwierdzony obiektywnie na podstawie audiogramu);</li> <li>○ udar niedokrwienny.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>

Skróty: ERT - zastępcza terapia enzymatyczna, ChF - choroba Fabry'ego, OUN - ośrodkowy układ nerwowy, RCT - randomizowane badanie kliniczne,

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wg prof. J. Książyka, głównym problemem przy stosowaniu obecnie dostępnych opcji leczenia choroby Fabry'ego jest brak ich skuteczności. Jednocześnie prof. Książyk zwraca uwagę, że w przypadku stosowania Replagalu może wystąpić ten sam problem. W opinii eksperta grupą, która ma największą szansę skorzystania na stosowaniu ocenianej technologii byłiby chorzy na postać klasyczną - nerkową, natomiast to, czy wnioskowana terapia byłaby skuteczna zależałoby indywidualnie od chorego.

Prof. M. Walczak, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, zwraca uwagę, że obecnie w Polsce są dostępne terapie agalzydazą alfa i agalzydazą beta ale ich koszt powoduje, że są poza finansowym zasięgiem chorych w Polsce. W opinii prof. Walczaka na leczeniu wnioskowaną technologią najbardziej skorzystać mogliby chorzy z niewielkim uszkodzeniem narządów i układów.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
<b>Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<i>Bardzo droga terapia, cena przekraczająca możliwości finansowe rodziny chorego. Brak refundacji.</i>	<i>Brak skuteczności.</i>
<b>Potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>Niejednoznaczne kryteria włączenia do terapii (np. chorzy bez objawów choroby) oraz zakończenia terapii (np. brak skuteczności lub mała efektywność zastosowanego leczenia)</i>	<i>Możliwy brak efektu.</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	<i>Niejednoznaczne kryteria włączenia do terapii (np. chorzy bez objawów choroby) oraz zakończenia terapii (np. brak skuteczności lub mała efektywność zastosowanego leczenia)</i>	<i>Nie widzę.</i>
<b>Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy ze stosunkowo niewielkim uszkodzeniem narządów i układów.</i>	<i>Chorzy na postać "klasyczną" - nerkowa, szybko postępująca postać prowadząca do niewydolności nerek.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
<b>Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy ze znaczną niewydolnością krążenia, zaawansowanymi zmianami w OUN (np. po udarach OUN), ciężką schyłkową niewydolnością nerek lub znacznym uszkodzeniem innych narządów i układów.</i>	<i>Indywidualnie zmienne efekty.</i>


### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2018 r., poz. 67), obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne produkty lecznicze.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowany ze środków publicznych wskazał leczenie objawowe. Poniżej przedstawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

**Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Leczenie objawowe (w badaniach klinicznych określane jako placebo)		Biorąc pod uwagę brak finansowania ze środków publicznych terapii opcjonalnych, przyjęcie placebo jako komparatora jest w opinii analityków zasadne. Z danych przedstawionych w analizach wynika, że obecnie praktykę kliniczną w ocenionym wskazaniu stanowi również agalzydaza beta (stosowana w ramach programów charytatywnych) i w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Replagal zostanie ona zastąpiona przez wnioskowany lek. Z tego powodu zasadne jest przedstawienie dodatkowych porównań agalzydazy alfa z agalzydazą beta.

#### Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji uznali wybór komparatora głównego za zasadny, choć jako komparator dodatkowy należałoby również uznać terapię agalzydazą beta. Wybór przez wnioskodawcę BSC jako komparatora pokrywa się z opinią prof. J. Książyka, eksperta ankietowanego przez Agencję, który również wskazał postępowanie objawowe, jako jedyną dostępną obecnie, opcję leczenia choroby Fabry'ego. Natomiast w opinii drugiego eksperta, prof. M. Walczaka, choć bardzo drogie, obecnie w Polsce stosowane są AGA-a i AGA-b w leczeniu choroby Fabry'ego.

Uzupełnienie analizy o komparator dodatkowy uzasadniają informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych, które jako technologie alternatywne, wymieniają terapię ERT agalzydazą beta (produkt leczniczy Fabrazyme) oraz migalastat (Galafold). Lek Fabrazyme jest obecnie zarejestrowany zarówno w UE jak i w USA we wskazaniu tożsamym do ocenianego (długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego), aczkolwiek jego stosowanie ograniczono do pacjentów powyżej 8. roku życia. Z przeglądu wytycznych klinicznych oraz literatury wynika, że agalzydaza beta wykazuje podobną skuteczność kliniczną co agalzydaza alfa, a wyniki badania bezpośrednio porównującego oba leki zostało przedstawione w analizie klinicznej niniejszej AWA. Ponieważ nie jest to jednak lek refundowany w Polsce, a koszty terapii są bardzo wysokie, nie został on wzięty pod uwagę przez wnioskodawcę przy wyborze komparatorów, aczkolwiek warto zwrócić uwagę, że część pacjentów w Polsce korzysta obecnie z leczenia lekiem Fabrazyme w ramach programu charytatywnego.

Drugą technologią alternatywną dla pacjentów z chorobą Fabry'ego jest terapia chaperonowa migalastatem (produkt leczniczy Galafold). Galafold został zarejestrowany w UE w 2016 roku (w USA w 2018 roku) w leczeniu choroby Fabry'ego dorosłych i młodzieży powyżej 16. roku życia. Ponieważ, podobnie jak w przypadku agalzydazy beta, koszty leczenia tym lekiem są duże i nie jest on obecnie refundowany na terenie Polski, nie został wskazany przez wnioskodawcę jako komparator w niniejszej AWA. W 2016 roku migalastat był oceniany w raporcie brytyjskiej agencji NICE. Komitet oceniający rekomendował ten lek jako opcję w leczeniu choroby Fabry'ego obok terapii ERT, pozostawiając decyzję co do wyboru terapii w gestii lekarza oraz pacjenta.



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja			
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkt Replagal – agalzydaza alfa (AGA-a), podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut,</li> <li>Enzymatyczna Terapia Zastępcza: Replagal i Fabrazyme, w przypadku badań bez randomizacji, w których wyniki podano łącznie dla obu leków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkt Replagal lub Fabrazyme podawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania.</li> </ul>	W związku z małą liczbą badań dla AGA-a wnioskodawca w analizie przedstawił również wyniki badań dla agalzydazy beta, uzasadniając to podobnym działaniem obu substancji oraz rzadkim występowaniem choroby. Zdaniem analityków nie jest to zasadne podejście.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak leczenia przyczynowego /placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fabrazyme, migalastat</li> </ul>	Wg analityków Agencji komparatorem dodatkowym powinna być agalzydaza beta. Agalzydaza beta nie jest co prawda aktualnie refundowaną technologią medyczną, jednakże jest stosowana, podobnie jak agalzydaza alfa, w ramach programów charytatywnych i w przypadku refundacji leku Replagal zostanie zastąpiona przez wnioskowany lek.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, wystąpienie specyficznych powikłań narządowych, czas do ich wystąpienia, nasilenie i ocena progresji – powikłania nerkowe, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, ból neuropatyczny i zużycie leków przeciwbólowych, ocena stężenia Gb3 w surowicy i osadzie moczu, ocena spichrzania Gb3 w tkankach, przewodnictwo nerwowe, czucie temperatury i wibracji, wydzielanie potu, jakość życia.</li> <li>Ocena bezpieczeństwa terapii: tolerancja wlewu, zdarzenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakokinetyka i farmakodynamika, czynniki predykcyjne, ocena złogów Gb3 w materiale biopsyjnym jako jedyny oceniany punkt końcowy</li> </ul>	We włączonych badaniach klinicznych oceniano głównie zastępcze punkty końcowe.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	niepożądane, w tym ciężkie, poważne, związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia, immunogenność.		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT – porównanie AGA-a vs brak leczenia, placebo; lub AGA-b vs placebo (leki w prawidłowym dawkowaniu), w populacji <math>\geq 10</math> pacjentów,</li> <li>• Badania bez randomizacji – eksperymentalne, obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru, kart szpitalnych itd. oceniające AGA-a lub ogółem ERT (AGA-a i AGA-b), stosowane dłużej niż 1 rok, w populacji powyżej 100 pacjentów (nie dotyczy badań z grupą kontrolną),</li> <li>• Badania bez randomizacji z grupą kontrolną dla przynajmniej 50 chorych,</li> <li>• Badania w populacji dzieci – nie wprowadzono kryterium ograniczającego na czas trwania leczenia i wielkość próby (brak jakichkolwiek opublikowanych badań w populacji dzieci z ChF liczącej <math>&gt;100</math> pacjentów),</li> <li>• Przeglądy systematyczne oceniające produkt Replagal lub ogółem ERT (AGA-a i AGA-b) opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (tj. od 2008 roku).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT oceniające nieprawidłowe dawkowanie leku,</li> <li>• Wielkość próby <math>&lt;10</math></li> <li>• Badania bez randomizacji oceniające wyłącznie AGA-b (produkt Fabrazyme),</li> <li>• Badania bez randomizacji oceniające populację <math>&lt;100</math> pacjentów (nie dotyczy badań z grupą kontrolną),</li> <li>• Badania bez randomizacji o okresie obserwacji krótszym niż 1 rok,</li> <li>• Opisy przypadków, badania in vitro, badania na zwierzętach,</li> <li>• Badania w populacji dzieci <math>&lt; 7</math>. roku życia otrzymujących ERT,</li> <li>• Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi lub przeglądy systematyczne oceniające tylko AGA-b</li> </ul>	Nie jest jasne dlaczego wnioskodawca przy badaniach RCT rozszerzył kryteria włączenia o inną interwencję (agalzydazę beta) pomimo, iż wskazał że w badaniach kwalifikujących się do przeglądu interwencją powinna być agalzydaza alfa lub Enzymatyczna Terapia Zastępcza – wyłącznie, w przypadku badań bez randomizacji, w których wyniki podano łącznie dla obu leków. Rozszerzenie kryteriów włączenia o agalzydazę beta prowadzi do niespójności PICO.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w języku polskim lub angielskim,</li> <li>• Bez ograniczeń czasowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w innych językach niż w kryteriach włączenia.</li> </ul>	Brak uwag.

Skróty: ChF - choroba Fabry'ego, ERT - enzymatyczna terapia zastępcza, AGA-a - agalzydaza alfa, AGA-b agalzydaza beta, PL - program lekowy, Gb3 - globotriaosyloceramid,

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukano bazy: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), a także abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych (International Conference On Rare Diseases And Orphan Drugs, European Conference on Rare Diseases, Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, International Congress of Inborn Errors of Metabolism and Neonatal Screening, Society of Inherited Metabolic Disorders Annual Meeting oraz Lysosomal Disease Network's WORLD Symposium). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 6 kwietnia 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, natomiast nieprawidłowo w zakresie kwalifikacji odnalezionych badań (do analizy nie włączono badania Goker-Alpan 2016, które zostało odnalezione w ramach kontrolnego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (Replagal, agalsidase alfa) i jednostki chorobowej (choroba Fabry'ego). Wyszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.08.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie Goker-Kaplan 2016 spełniające kryteria włączenia przyjęte przez wnioskodawcę. Badanie zostało uwzględnione w AKL wnioskodawcy w ramach uzupełnień raportu HTA względem wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.



### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (El Dib 2017, El Dib 2016, Pisani 2017, Rombach 2014, Alegria 2012) oraz 5 przeglądów systematycznych bez metaanalizy (Keating 2012, Alfadhel 2011, Caballero 2010, Lidove 2010, Shaefer 2009). Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne uwzględniały badania, w których stosowano zarówno agalzydazę alfa (AGA-a) jak i agalzydazę beta (AGA-b).

Oprócz przeglądów systematycznych wnioskodawca do analizy klinicznej włączył 4 badania kliniczne z randomizacją. Dwa z nich dotyczą porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa AGA-a z placebo (Hughes 2008 i Schiffmann 2001, publikacje z faz przedłużonych: Schiffmann 2003 i Schiffmann 2006), a dwa pozostałe AGA-b z placebo (Banikazemi 2007 i Eng 2001, publikacje z faz przedłużonych: Germain 2007 i Wilcox 2004).

Ponadto wnioskodawca w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnalazł również:

- 11 publikacji prezentujących dane z rejestrów pacjentów z chorobą Fabry'ego, z czego 7 publikacji dotyczyło leczenia agalzydazą alfa pacjentów z rejestru Fabry Outcome Survey (FOS) (Beck 2004, Hoffmann 2005, Mehta 2009, Hughes 2011, Feriozzi 2012, Beck 2015, Beck 2018), a 4 pozostałe dotyczyły leczenia ogólnie terapią ERT;
- 2 publikacje z badań bez randomizacji: Arends 2018 – retrospektywne badanie kohortowe mające na celu porównanie AGA-a vs AGA-b i Goker-Alpan 2015 – otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AGA-a u chorych na ChF wcześniej nieleczonych lub zmieniających terapię z AGA-b.
- 7 publikacji prezentujących wyniki leczenia agalzydazą alfa dzieci z chorobą Fabry'ego (wyniki rejestru FOS – publikacje Ramaswami 2007, Hoffmann 2007a, Ramaswami 2012; wyniki badania klinicznego, niekontrolowanego: TKT023: publikacje Ries 2006, Schiffmann 2010, Schiffmann 2014 oraz badania klinicznego, niekontrolowanego Goker-Alpan 2016).

Dwie z wymienionych powyżej publikacji (Goker-Kaplan 2016 i Arends 2018) zostały włączone do AKL wnioskodawcy po uzupełnieniu analizy względem wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

Ponieważ celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa AGA-a, wyniki z badań w których porównano AGA-b z placebo nie zostaną zaprezentowane w AWA. Pominięto również badania, w których wyniki analizowano łącznie dla AGA-a i AGA-b, ponieważ istnieją badania RCT wyłącznie dla wnioskowanej technologii.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę 2 randomizowanych badań klinicznych, włączonych do AKL wnioskodawcy, dotyczących porównania AGA-a z placebo.

**Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Hughes 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> Transkaryotic Therapies	Prospektywne, RCT, podwójnie zaślepione, badanie prowadzone w schemacie równoległym, hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Grupa AGA-a: dożylnie w dawce 0,2 mg/kg co 2 tygodnie, Grupa PLC: 0,2 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie; <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy, dodatkowo 24-miesięczny okres obserwacji open-label;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone w badaniu oceniającym aktywność alfa-galaktozydazy A i badaniu genotypowym;</li> <li>• hemizygotyczni mężczyźni;</li> <li>• ≥ 18 lat;</li> <li>• zwiększona masa lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stały rozrusznik serca;</li> <li>• przeciwwskazania do biopsji mięśnia sercowego;</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa AGA-a: 7	<u>Pierwszorzędowy:</u> Stężenie Gb3 w mięśniu sercowym; <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomiar masy lewej komory serca w badaniu rezonansu magnetycznego;</li> <li>• pomiar masy lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym;</li> <li>• ocena długości trwania zespołu QRS w EKG (elektrokardiogram);</li> <li>• stężenie Gb3 w osadzie moczu i osoczu;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa PLC: 8	
<b>Schiffmann 2001*</b> <u>Źródło finansowania:</u> Transkaryotic Therapies	Prospektywne badanie RCT, podwójnie zaślepione, w układzie równoległym, hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Grupa AGA-a: dożylnie w dawce 0,2 mg/kg co 2 tygodnie; Grupa PLC: 0,2 mg/kg co 2 tygodnie Pacjenci podczas trwania badania dodatkowo stosowali leczenie przeciwbólowe (karbamazepina, gabapentyna, fenytoina, lamotrygina, nor-tryptylina, amitryptylina) oraz ACEI oraz ARB; <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy, w wydłużonej fazie okres obserwacji wyniósł: 4-4,5 roku;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba Fabry'ego potwierdzona w badaniu deficytu aktywności alfa-galaktozydazy A;</li> <li>hemizygotyczni mężczyźni;</li> <li>≥ 18 lat;</li> <li>obecność bólu neuropatycznego;</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>potrzeba dializowania lub stan po przeszczepieniu nerki;</li> <li>uczestnictwo w innym badaniu;</li> <li>resztkowa aktywność enzymu &gt; 15%;</li> <li>leczenie warfaryną;</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa AGA-a: 14 Grupa PLC: 12	<u>Pierwszorzędowy:</u> Ocena bólu neuropatycznego za pomocą kwestionariusza oceny bólu (z ang. Brief Pain Inventory, BPI); <u>Pozostałe:</u> Patologia nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek prawidłowych kłębuszków nerkowych;</li> <li>odsetek kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium;</li> <li>odsetek kłębuszków nerkowych z ogniskowym szkliwieniem;</li> <li>odsetek kłębuszków nerkowych o typie obsolescent (zmartwiający).</li> </ul> Funkcjonowanie nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>klirens inuliny;</li> <li>klirens kreatyniny.</li> </ul> Analiza Gb3: <ul style="list-style-type: none"> <li>w osoczu;</li> <li>w moczu;</li> <li>w nerkach (tkanka biopsyjna).</li> </ul> Zmiany w EKG (długość trwania zespołu QRS). Zmiana masy ciała. Bezpieczeństwo.

\*pozostałe publikacje do badania Schiffmann 2001: Schiffmann 2006, Schiffmann 2003

Skróty: RCT - badanie randomizowane, AGA-a – agalzydaza alfa, PLC – placebo, ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB antagoniści receptora angiotensynowego, Gb3 – globotriaosyloceramid, BPI – krótki inwentarz bólu (mierzy stopień nasilenia dolegliwości bólowych), QRS – fragmentu zapisu elektrokardiograficznego, EKG – elektrokardiogram.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań Hughes 2008 i Schiffmann 2001 znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 6, 7, i 8 AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono skrócony opis poszczególnych punktów końcowych istotnych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 12. Opis istotnych punktów końcowych w analizowanym wskazaniu

Punkt końcowy	Poprawa
<b>Ocena czynności nerek</b>	
<b>Współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)</b>	U osób zdrowych, które nie mają chorych nerek, wartość wskaźnika eGFR powinna być większa od 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . Im niższa wartość eGFR, tym bardziej zaawansowana postać niewydolności nerek.
<b>Odsetek prawidłowych kłębuszków nerkowych</b>	Zmniejszenie liczby prawidłowych kłębuszków nerkowych może świadczyć o niewydolności nerek.
<b>Odsetek kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium</b>	Wzrost liczby kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium jest związany z nasileniem procesów chorobowych.
<b>Odsetek kłębuszków nerkowych z ogniskowym segmentalnym szkliwieniem</b>	Wzrost liczby kłębuszków nerkowych z ogniskowym segmentalnym szkliwieniem jest związany z nasileniem procesów chorobowych.
<b>Odsetek kłębuszków nerkowych o typie zmartwiający</b>	Wzrost liczby kłębuszków nerkowych o typie zmartwiający jest związany z nasileniem procesów chorobowych.
<b>Ocena parametrów sercowych</b>	
<b>Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI)</b>	Jednym z powikłań ChF jest przerost lewej komory serca (LVH). Spadek wskaźnika

Punkt końcowy	Poprawa
	LVMI wskazuje na zmniejszenie przerostu i poprawę stanu pacjentów.
Masa lewej komory serca (LVM)	Podobnie jak w przypadku LVMI, zmniejszenie wartości oznacza zmniejszenie przerostu.
Zmiana czasu trwania zespołu QRS (fragmentu zapisu EKG)	Norma czasu trwania całego zespołu QRS mieści się w granicach od 0,06 s do 0,10 s.
<b>Ocena bólu</b>	
Ocena bólu neuropatycznego wg kwestionariusza BPI (Brief Pain Inventory, skrócony inwentarz bólu)	Ocena w skali od 0 do 10, gdzie wyższa wartość oznacza silniejszy ból.
<b>Pozostałe punkty końcowe</b>	
Ocena stężenia globotriaosyloceramidu (Gb3) w osoczu lub w osadzie moczu	Stężenie Gb3 wyraźnie wzrasta w przypadku choroby Fabry'ego. Obniżenie parametru oznacza poprawę.
Ocena stężenia lyso-Gb3	Pomiar deacetylowanej formy Gb3 jest łatwiejszy w porównaniu ze standardowym Gb3. Poziom tego parametru wzrasta w przypadku ChF. Obniżenie parametru oznacza poprawę.
Ocena spichrzania globotriaosyloceramidu (Gb3)	Oceny dokonuje się poprzez biopsję narządów zmienionych chorobowo.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego oraz skali Jadada. Jakość badań bez grupy kontrolnej oceniono skalą NICE, natomiast badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono skalą NOS.

Zarówno w badaniu Hughes 2008 jak i Schiffmann 2001 brak jest dokładnego opisu metody randomizacji, co wg wnioskodawcy jak i analityków Agencji, skutkuje niejasnym ryzykiem w domenie „metoda randomizacji”. Dodatkowo wnioskodawca ocenił ryzyko w badaniu Hughes 2008 jako niejasne w domenie "Inny czynnik", z powodu niejasnego powiązania autorów badania z firmami, które sponsorowały badanie. Wg analityków Agencji ryzyko to jest wysokie, ponieważ z informacji podanych w publikacji wynika, że sponsor badania był zaangażowany w analizę wyników badania, natomiast badacze otrzymywali granty od producenta leku. W pozostałych domenach, w obu ocenianych badaniach, zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji, ocenili ryzyko popełnienia błędu systematycznego jako niskie.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Hughes 2008	Schiffmann 2001
Metoda randomizacji	niejasne	niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Inny czynnik	wysokie	niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 14 AKL wnioskodawcy):

- W badaniach Hughes 2008 i Schiffmann 2001 populacja biorąca udział w badaniu była niewielka (odpowiednio 15 i 26 pacjentów), co jest związane z rzadkim występowaniem ocenianego schorzenia.
- Istnieje mało danych dotyczących skuteczności AGA-a w populacji pediatrycznej, a mało liczne grupy w badaniach dodatkowo utrudniają ocenę istotności statystycznej wyników.
- Tylko w dwóch badaniach opracowanych na podstawie rejestrów przeprowadzono analizę porównawczą z kohortą nie otrzymującą terapii ERT, co ogranicza możliwość porównawczej oceny AGA-a i braku leczenia poza badaniami RCT.

- Znacząca część wyników w badaniach dotyczy zastępczych punktów końcowych (stężenie Gb3 lub spichrzanie Gb3), ewentualnie oceny czynności nerek czy parametrów sercowych, natomiast ograniczone są dane odnośnie oceny śmiertelności lub istotnych klinicznie punktów końcowych.
- "W próbie Beck 2015 jako grupę kontrolną uwzględniono kohorty z kilku innych badań, gdyż kohorta nieleczone z rejestru FOS w niewielkim stopniu spełniała przyjęte kryteria włączenia ERT – z uwagi na ten fakt, porównawczą ocenę wykonano dla znacznie mniejszej populacji, niż ogólnie uwzględnieni w próbie choroby z rejestru FOS" (strona 228 AKL wnioskodawcy).
- „Badanie Beck 2018 przedstawiało najnowsze dane z rejestru FOS, jednak oceniono w nim tylko częstość występowania klinicznie istotnego zdarzenia, więc wyniki innych punktów końcowych dla największej kohorty ocenionej w ramach rejestru FOS nie są obecnie dostępne” (strona 228 AKL wnioskodawcy).

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Populację w badaniach Hughes 2008 i Schiffmann 2001 stanowią [redacted], tym samym brak jest wyników z badań RCT dotyczących stosowania terapii AGA-a w całkowitej populacji kwalifikującej się do programu lekowego ([redacted]).
- Do badania Ramaswami 2007 włączano dzieci poniżej 7. roku życia, [redacted].
- Badania opracowane na podstawie rejestru FOS były finansowane przez firmę Shire HGT (producenta leku Replagal).

### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- W badaniach opracowanych na podstawie rejestrów część pacjentów została uwzględniona jednocześnie w kilku publikacjach, co ogranicza wzajemne porównanie.
- W badaniach z grupą kontrolną opracowanych na podstawie rejestru istniała pewna heterogeniczność między kohortami leczonych/nieleczonych chorych mogąca przekładać się na wyniki końcowe porównania – niemniej jednak, wykonano dodatkowe analizy wrażliwości oceniające wpływ tych różnic na wynik.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wartości standardowego odchylenia niektórych punktów końcowych wnioskodawca odczytywał z wykresu, a pozostałe wartości SD obliczał we własnym zakresie, co może wpływać na dokładność obliczeń.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

##### **Populacja osób dorosłych**

##### **Skuteczność kliniczna – porównanie AGA-a z placebo**

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanych badań klinicznych Hughes 2008 i Schiffmann 2001 dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (AGA-a) w populacji docelowej. Dla badania Schiffmann 2001, tam gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki w dłuższym okresie obserwacji zawarte w publikacjach Schiffmann 2003 (okres obserwacji 3 lata) i Schiffmann 2006 (4,5 roku). Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

##### **Przeżycie**

W badaniach Hughes 2008 i Schiffmann 2001 nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

##### **Jakość życia**

W badaniach Hughes 2008 i Schiffmann 2001 nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

## Istotne kliniczne punkty związane z przebiegiem choroby

### Ocena bólu

W badaniu Schiffmann oceniano skalę bólu neuropatycznego za pomocą skróconego kwestionariusza BPI. W grupie pacjentów leczonych agalzydazą alfa odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję we wszystkich podskalach BPI w porównaniu do grupy placebo.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności - ocena natężenia bólu wg BPI (wyniki badania Schiffmann 2001)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej, średnia		MD* (95% CI)
		AGA-a (N=14)	PLC (N=12)	
BPI, ocena najsilniejszego natężenia bólu bez stosowania leków przeciwbólowych	6	-1,99	-0,49	<b>-2,56 (-4,51; -0,61)</b> p = 0,0099
BPI, typowe natężenie bólu		-1,1	-0,7	<b>-2,00 (-3,66; -0,34)</b> p = 0,0179
BPI, ocena wpływu bólu na funkcjonowanie		-1,1	-0,6	<b>2,10 (-3,92; -0,28)</b> p = 0,0236

Skróty: BPI - krótki inwentarz bólu (mierzy stopień nasilenia dolegliwości bólowych), AGA-a - agalzydaza alfa, PLC - placebo

\* obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

### Pozostałe punkty końcowe

#### Ocena czynności nerek

Ocenę funkcji nerek przedstawiono jedynie w publikacji Schiffmann 2001. Po 6 miesiącach terapii AGA-a i placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia: schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy. Ponadto w badaniu wykazano statystycznie istotną przewagę AGA-a w porównaniu z placebo pod względem zwiększenia klirensu kreatyniny po 6 miesiącach terapii. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem zmniejszenia klirensu inuliny, choć spadek poziomu inuliny był mniejszy w grupie AGA-a w porównaniu do grupy placebo.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - ocena czynności nerek (wyniki badania Schiffmann 2001)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	AGA-a (N=13)	PLC (N=11)	MD (95% CI)^
		Średnia [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ](SD*)		
Zmiana względem wartości początkowej - klirens kreatyniny	6	2,10 (12,26)	-16,10 (20,56)	<b>18,20 (4,91; 31,49)</b> p = 0,007
Zmiana względem wartości początkowej - klirens inuliny		-6,20 (11,18)	-19,50 (23,61)	13,30 (-1,1; 27,7) p = 0,07

Skróty: SD - odchylenie standardowe, AGA-a - agalzydaza alfa, PLC - placebo, MD - średnia różnic

\* obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

^ obliczenia analityków Agencji

Dodatkowo w trakcie przedłużonej fazy badania Schiffmann 2001, w której wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu byli leczeni agalzydazą alfa, po 4 latach odnotowano spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) z 88,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Im niższy poziom tego parametru tym bardziej zaawansowana niewydolność nerek.

#### Ocena histopatologii nerek

Ocenę tego punktu końcowego wykonano jedynie w badaniu Schiffmann 2001. W grupie pacjentów leczonych AGA-a w porównaniu do grupy placebo, istotnie statystycznie zwiększył się odsetek prawidłowych kłębuszków nerkowych, a także zmniejszył się odsetek nieprawidłowych kłębuszków z poszerzeniem mezangium po 6 miesiącach terapii.

Leczenie AGA-a spowodowało również istotne statystycznie zwiększenie odsetka nieprawidłowych kłębuszków z ogniskowym segmentalnym szkliwieniem w porównaniu do leczenia PLC. W obu grupach odnotowano wzrost odsetka nieprawidłowych kłębuszków nerkowych o typie zmartwiającym, jednak wzrost ten był większy w grupie PLC, a zmiany między grupami nie były istotne statystycznie.



**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - ocena histopatologii nerek (wyniki badania Schiffmann 2001)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD*)		MD (95% CI)^
		AGA-a (N=12)	PLC (N=9)	
Odsetek prawidłowych kłębuszków nerkowych	6	8,1 (15,24)	-16 (22,8)	<b>24,1 (7,85; 40,35)</b> p = 0,004
Odsetek kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium		-12,5 (17,32)	16,5 (23,1)	<b>-29,00 (-46,25; -11,75)</b> p = 0,001
Odsetek kłębuszków nerkowych z ogniskowym segmentalnym szkliwieniem		4,0 (7,27)	-3,0 (4,8)	<b>7,00 (1,51; 12,49)</b> p = 0,012
Odsetek kłębuszków nerkowych o typie zmartwiający		0,4 (17,32)	2,5 (10,2)	-2,10 (-14,85; 10,65) p = 0,747

Skróty: SD - odchylenie standardowe, AGA-a - agalzydaza alfa, PLC - placebo, MD - średnia różnica

\* obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

^ obliczenia analityków Agencji

### Ocena parametrów sercowych

W badaniu Hughes 2008 odnotowano zmniejszenie masy lewej komory serca w grupie pacjentów leczonych AGA-a w porównaniu do grupy PLC, mierzonej zarówno za pomocą badania echokardiograficznego jak i rezonansu magnetycznego, ale istotną statystycznie zmianę odnotowano tylko w przypadku badania MRI.

Średnia zmiana długości trwania zespołu QRS nie różniła się istotnie statystycznie między analizowanymi grupami zarówno w badaniu Hughes 2008, jak i w badaniu Schiffmann 2001.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - ocena parametrów sercowych**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Badanie	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD*)				MD (95% CI)^
			AGA-a	N	PLC	N	
Ocena masy LV wg badania echokardiograficznego [g]	6	Hughes 2008	-20,40 (66,63)	7	21,50 (57,70)	8	-41,9 (-104,77; 20,97) p > 0,191
Ocena masy LV wg badania MRI [g]		Hughes 2008	-11,5 (29,53)	7	21,8 (15,6)	7	<b>-33,30 (-58,04; -8,56)</b> p = 0,008
Zmiana czasu trwania zespołu QRS [ms]		Schiffmann 2001	-2,4 (14,59)	14	3,6 (4,05)	12	-6,00 (-14,55; 2,55) p = 0,169
		Hughes 2008	-12,9 (11,8)	7	4,0	8	p = 0,8**

Skróty: SD - odchylenie standardowe, MRI - rezonans magnetyczny, AGA-a - agalzydaza alfa, PLC - placebo, LV - lewa komora serca, QRS - fragmentu zapisu elektrokardiograficznego, MD - średnia różnica

\* obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

\*\* nie podano wartości MD w publikacji

^ obliczenia analityków Agencji

### Ocena stężenia Gb3

Zarówno w badaniu Hughes 2008 jak i w badaniu Schiffmann 2001 stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję stężenia Gb3 w osoczu w grupie stosującej AGA-a w porównaniu z grupą stosującą placebo. Również poziom Gb3 w osadzie moczu zmniejszył się istotnie statystycznie bardziej w grupie pacjentów leczonych AGA-a w porównaniu do grupy PLC. Natomiast różnica w redukcji stężenia Gb3 w biopsji nerki w badaniu Schiffmann 2001 nie była istotna statystycznie pomiędzy obiema grupami. W badaniu Hughes 2008 różnica w zmianach stężenia Gb3 w mięśniu serca również nie osiągnęła istotności statystycznej.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - ocena stężenia globotriaosyloceramidu**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Badanie	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD*)				MD (95% CI)^
			AGA-a	N	PLC	N	
Gb3 w osoczu [nmol/ml]	6	Schiffmann 2001	-6,56 (2,81)	14	-0,77 (1,59)	11	<b>-5,79 (-7,65; -3,93), p &lt;0,001</b>
		Hughes 2008	-6,22 (2,78)	7	0,55 (0,99)**	8	<b>-6,77 (-8,82; -4,72) p &lt;0,001</b>
Gb3 w osadzie moczu [nmol/g kreatyniny]		Schiffmann 2001	-686 (1115,01)	14	333 (1326,65)	11	<b>-1019,00 (-1975,77; -62,2), p = 0,037</b>
Gb3 w osadzie moczu [nmol/24 godz.]		Hughes 2008	-1052 (1209,11)	7	-25 (429,92^)**	8	<b>-1027,00 (-1919,58; -134,42) p = 0,024</b>
Gb3 w bioptacie nerki [nmol/mg tkanki]		Schiffmann 2001	-4,0 (7,3)	11	-0,9 (5,4)	9	-3,10 (-8,85; 2,65), p = 0,29
Stężenie Gb3 w mięśniu serca [nmol/μg białka]		Hughes 2008	-0,13 (0,39)	6	0,05 (0,23)	8	-0,18 (-0,5; 0,14) p = 0,278

Skróty: SD - odchylenie standardowe, MRI - rezonans magnetyczny, AGA-a - agalzydaza alfa, PLC - placebo, Gb3 - globotriaosyloceramid, MD - średnia różnica

\* obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

\*\* w grupie PLC po rozpoczęciu terapii AGA-a stwierdzono istotną redukcję stężenia Gb3 w osoczu (-7,3 [SD: 1,1] nmol/ml, p <0,001 vs wartość wyjściowa), która utrzymała się przez cały okres otwartej fazy wydłużonej oraz znamiennej średnią redukcję Gb3 w osadzie moczu (52% zmniejszenie w 51. tygodniu, p = 0,081 vs placebo).

^ obliczenia analityków Agencji

Wyniki badania Schiffmann 2001 po 2 latach od rozpoczęcia leczenia (6 miesięcy fazy RCT i 18 miesięcy fazy otwartej, podczas której wszyscy pacjenci byli leczeni agalzydazą alfa) wskazują, że u 18 z 25 pacjentów odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia Gb3 zarówno w osoczu jak i w osadzie moczu w odniesieniu do początku leczenia.

W pozostałych punktach końcowych ocenianych wśród pacjentów z badania Schiffmann 2001, takich jak: ocena zmiany masy ciała, ocena stosowania leków przeciwbólowych, ocena czucia ciepła i zimna, ocena przewodnictwa nerwowego oraz ocena wydzielania potu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### **Skuteczność praktyczna – porównanie AGA-a z brakiem leczenia oraz dodatkowo wyniki badań niekontrolowanych**

Oprócz badań randomizowanych wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego również badania retrospektywne, opracowane na podstawie rejestrów medycznych: europejskiego FOS (Fabry Outcome Survey), holenderskiego oraz kanadyjskiego CFDI (Canadian Fabry Disease Initiative). Włączone do tych badań populacje były stosunkowo duże (od 545 do ponad 2 tys.), a okres obserwacji obejmował od 3 do 5 lat. W niniejszej AWA zaprezentowano jedynie wyniki tych badań, które dotyczyły pacjentów leczonych agalzydazą alfa.

### **Przeżycie całkowite**

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej uwzględniających populację osób dorosłych nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

### **Jakość życia**

Wyniki odnośnie jakości życia przedstawiono jedynie w badaniach bez grupy kontrolnej, prezentujących wyniki danych z europejskiego rejestru FOS.

W publikacjach Beck 2004 i Hoffmann 2005, dla kohorty 59 pacjentów, w pierwszym roku leczenia agalzydazą alfa raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów z 0,64 do 0,74 wg wskaźnika użyteczności kwestionariusza EQ-5D, i poprawa ta utrzymywała się do końca drugiego roku terapii. Wynik ten nie różnił się istotnie w porównaniu z referencyjnym wynikiem EQ-5D dla wybranej populacji osób zdrowych w Wielkiej Brytanii.

W publikacji Mehta 2009 po 5 latach terapii AGA-a odnotowano istotną statystycznie poprawę wskaźnika użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D o 0,07 w stosunku do wartości referencyjnej wśród 51 badanych pacjentów.

W publikacji Hughes 2011 przedstawiono ocenę jakości życia wg wskaźnika EQ-5D i wg wskaźnika EQ z wizualną skalą analogową (VAS). Zarówno wśród mężczyzn (odpowiednio 37 i 30 pacjentów) i kobiet (23 i 20 pacjentek) odnotowano poprawę jakości życia, jednak zmiany nie były istotne statystycznie.

Dokładne wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia**

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	EQ-5D	EQ-5D różnica względem normy (zmiana względem wartości wyjściowej)
Beck 2004/Hoffmann 2005	24	Poprawa wyniku z 0,64 (SD: 0,32) do 0,74 (SD: 0,26) po roku leczenia (N = 59)	Brak różnic względem wyniku EQ-5D uzyskanego w referencyjnej grupie osób z UK
Mehta 2009	60	b.d.	1 rok (N = 41): <b>0,09 (SD: 0,25); p = 0,0247</b> 2 rok (N = 48): <b>0,11 (SD: 0,23); p = 0,0026</b> 3 rok (N = 44): 0,06 (SD: 0,24); NS 5 rok (N = 51): <b>0,07 (SD: 0,25); p = 0,0483</b>
Hughes 2011	6	EQ-5D, po 4 latach terapii: u kobiet (N = 23) poprawa wyniku z 0,61 (SD: 0,4) do 0,69 (SD: 0,3); p = 0,055; u mężczyzn (N = 37) poprawa wyniku z 0,63 (SD: 0,3) do 0,72 (SD: 0,2), p=0,079 EQ VAS, po 4 latach terapii: u kobiet (N = 20) wzrost z 66,8 (SD: 26,3) do 73,6 (SD: 19,0), p=0,246; u mężczyzn (N = 30) wzrost z 67,7 (21,7) do 71,1 (SD: 17,6), p=0,346	

Skróty: NS - wartość nieistotna statystycznie, SD - odchylenie standardowe

### Istotne kliniczne punkty związane z przebiegiem choroby

#### Czas do wystąpienia istotnego zdarzenia w przebiegu choroby

W publikacji Beck 2015 dane dotyczące pacjentów leczonych AGA-a retrospektywnie porównano z grupą kontrolną pacjentów nieleczonych. Grupa ta została wybrana w taki sposób, by zminimalizować różnice w charakterystykach populacji. Wśród pacjentów włączonych do badania Beck 2015 prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej komplikacji związanej z chorobą po 24 miesiącach leczenia agalzydazą alfa wyniosło 16% i było znacznie niższe niż w grupie nieleczonych pacjentów w badaniu Banikazemi 2007. Zarówno mediana wieku w momencie wystąpienia pierwszego powikłania choroby jak i mediana przeżycia były wyższe w grupie AGA-a w porównaniu z grupą kontrolną z badania Schiffmann 2009. Definicje komplikacji choroby użyte w poszczególnych porównaniach przedstawiono na str. 127 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego powikłania**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	AGA-a	N	Grupa kontrolna	N
Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej komplikacji choroby po 2 latach terapii, % (SE)	Beck 2015 (N=79) vs Banikazemi 2007 (N=31)	24 vs 17	16% (4,7%)	79	45% (b.d.)	31
Mediana wieku w momencie pierwszej komplikacji, lata	Beck 2015 (N=677) vs Schiffmann 2009 (N=477)	24 vs mediana: 64	Mężczyźni 48 (95% CI: 44,2; 50,4) Kobiety 56,9 (95% CI: 54,1; 59,9)	677	Mężczyźni ok. 41 lat Kobiety ok. 53 lat	447
Mediana przeżycia, lata	Beck 2015 (N=677) vs Schiffmann 2009 (N=279)	24 vs mediana: 64	Mężczyźni 77,5	677	Mężczyźni 60	279

Występowanie istotnych klinicznie powikłań choroby zostało przedstawione ponadto w dwóch badaniach niekontrolowanych opracowanych na podstawie rejestrów medycznych: Beck 2018 (kryteria zakwalifikowania zdarzenia jako istotnego zostały poszerzone w porównaniu do analizy Beck 2015, stąd obserwowana liczba



chorych ze zdarzeniem była wyższa niż we wcześniejszych analizach) oraz Mehta 2009. W badaniu Mehta 2009 odnotowano, iż istotne zdarzenia podczas terapii AGA-a występowały częściej w grupie pacjentów z przerostem lewej komory serca niż w grupie pacjentów bez hipertrofii, natomiast w badaniu Beck 2018 oprócz wyników dla ogółu badanych przedstawionych w tabeli poniżej, raportowano również osobne wyniki dla mężczyzn i kobiet. Wynika z nich, że podczas terapii AGA-a rzadziej stwierdzano zdarzenia u mężczyzn niż u kobiet.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności - odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego podczas terapii AGA-a (wyniki badania Beck 2018)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n/N (%), (95% CI)
Jakiegokolwiek zdarzenie	Mediana 3 lata (zakres 0-14 lat)	326/677 (48,2%) (44,4%; 51,9%)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe		587/677 (85,4%) (82,7%; 88,0%)
Zdarzenia kardiologiczne		378/677 (55,8%) (52,0%; 59,6%)
Zdarzenia nerkowe		614/677 (90,7%) (88,5%; 92,9%)

#### Ocena nasilenia bólu

Nasilenie bólu oceniano w 4 badaniach bez grupy kontrolnej za pomocą kwestionariusza BPI. W badaniu Beck 2004 zaobserwowano poprawę dolegliwości bólowych oraz zmniejszenie ich wpływu na codzienne funkcjonowanie 314 pacjentów. Po dwóch latach terapii AGA-a poprawa względem wartości wyjściowej w podskalach BPI oceniających "typowy ból" oraz "ból odczuwany w danej chwili" była istotna statystycznie.

Wśród 41 pacjentów opisanych w publikacji Hoffmann 2005 po roku terapii AGA-a odnotowano poprawę względem wartości wyjściowej w domenach "typowy ból", "aktualny ból" oraz "najgorszy ból", ale nie była to poprawa istotna statystycznie. Po dwóch latach terapii ocena dotyczyła 20 pacjentów, a poprawa wyników w tych trzech domenach była istotna statystycznie.

W publikacji Mehta 2009 przedstawiono ocenę BPI w domenach "średni ból" oraz "najgorszy ból". Poprawa względem wartości wyjściowej w tych domenach już po 2 latach leczenia AGA-a (45 pacjentów) osiągnęła istotność statystyczną i utrzymała się do 5 roku terapii (53 pacjentów).

Wśród 46 pacjentów z badania Hughes 2011 nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany w ocenie bólu.

#### Pozostałe punkty końcowe

##### Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie była oceniana wśród pacjentów włączonych do badania Mehta 2009. W trakcie 5-letniego leczenia terapią AGA-a pacjenci uzyskiwali stabilizację w zakresie większości ocenianych parametrów kardiologicznych, nefrologicznych a także związanych z jakością życia oraz nasilenia bólu. W 5 roku leczenia odnotowano jedynie pogorszenie takich parametrów jak: zmniejszenie przerostu lewej komory serca (LVM) czy odwracalności wskaźnika kurczliwości środkowej warstwy mięśnia sercowego (MFS).

##### Progresja nefropatii

W badaniu Beck 2015 przedstawiono porównanie zmian wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) u chorych leczonych AGA-a względem chorych nieleczonych z badania Schiffmann 2009. Wyniki wskazują, że wśród pacjentów leczonych AGA-a zmiany wskaźnika były mniejsze niż w grupie nieleczonych, co wskazuje na korzystny efekt leczenia AGA-a. Spadek wartości eGFR był również mniejszy wśród kobiet niż u mężczyzn. Również wyniki stężenia białka w moczu były korzystniejsze w grupie pacjentów leczonych AGA-a w porównaniu do pacjentów nieleczonych

Zmiany wskaźnika eGFR były także przedmiotem oceny w badaniach bez grupy kontrolnej (Mehta 2009, Feriozzi 2012 i Hughes 2011). Średni spadek tego parametru wśród pacjentów leczonych AGA-a był wyraźnie większy jedynie w badaniu Mehta 2009 w porównaniu z wynikami badania Beck 2015.

W badaniach Hughes 2011 oraz Feriozzi 2012 przedstawiono dane odnośnie zawartości białka w osadzie moczu u pacjentów leczonych AGA-a. W pierwszym badaniu podano, że mediana wyjściowego stężenia białka

nie uległa istotnej zmianie po 4 latach leczenia, natomiast w drugim badaniu u mężczyzn raportowano wzrost tego parametru, a u kobiet, w większości, spadek.

#### Progresja kardiomiopatii

W badaniach Beck 2015 (z grupą kontrolną), Mehta 2009 oraz Hughes 2011 progresję kardiomiopatii oceniano miarą uśrednionego wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI). Wśród mężczyzn z badania Beck 2015 raportowano istotne zwiększenie LVMI po 5 latach leczenia AGA-a, jednak zmiana ta była mniejsza niż w grupie kontrolnej, złożonej z nieleczonych pacjentów z badania Kampmann 2008. Podobnie u kobiet, zmiany LVMI były mniejsze niż w grupie nieleczonych.

W badaniu Mehta 2009, wśród chorych z obecną wyjściowo hipertrofią lewej komory serca (LVH) w każdym roku leczenia odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika LVMI w porównaniu do poziomu wyjściowego. W grupie pacjentów bez LVH zmniejszenie nie było już tak znaczne. W badaniu Hughes 2011 odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie LVMI w grupie kobiet leczonych AGA-a, natomiast w grupie mężczyzn zmiany nie były istotne statystycznie.

#### **Skuteczność praktyczna – porównanie AGA-a vs AGA-b**

W analizie przedstawiono również wyniki badania Arends 2018 porównującego skuteczność agalzydazy alfa i agalzydazy beta. Badanie Arends 2018 to wieloośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe, łączące dane z 3 europejskich ośrodków klinicznych z danymi z ośrodków w Kanadzie. Chorzy otrzymywali agalzydazę alfa (N=248) i agalzydazę beta (N=139) przez okres o medianie 4,9 lat (zakres: 0,8-14,4).

#### **Przeżycie**

W badaniu Arends 2018 nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

#### **Jakość życia**

W badaniu Arends 2018 nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

#### **Istotne kliniczne punkty związane z przebiegiem choroby**

##### Czas do wystąpienia zdarzenia klinicznego

Wśród pacjentów włączonych do badania Arends 2018 istotne zdarzenia kliniczne występowały z podobną częstością u pacjentów leczonych AGA-a i AGA-b: 26% vs 27%. Częstość tych zdarzeń pomiędzy grupami była podobna również gdy uwzględniono czynniki stratyfikacji (płeć, fenotyp) i dopasowanie do wieku w momencie rozpoczęcia ERT i wyjściowego eGFR (HR=0,96; 95%CI: 0,59; 1,57; p=0,87).

**Tabela 22. Porównanie AGA-a vs AGA-b - częstość występowania zdarzeń klinicznych (wyniki badania Arends 2018)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [lata]	AGA-a n/N (%)	AGA-b n/N (%)	RR (95% CI)*
Wystąpienie zdarzenia nerkowego, sercowego lub mózgowego	Mediana: 4,9	65/248 (26)	38/139 (27)	0,96 (0,68; 1,35) p=0,809

\* wynik obliczony przez analityków Agencji

#### **Pozostałe punkty końcowe**

##### Ocena czynności nerek

Ocenę poziomu wskaźnika eGFR przeprowadzono wśród 337 pacjentów. Wyniki wykazały brak istotnych statystycznie różnic zarówno wśród pacjentów z wyjściowym poziomem eGFR $\geq$ 60 jak i wśród pacjentów z eGFR<60. Na wyniki nie wpływało używanie inhibitorów konwertazy angiotensyny czy blokerów receptora angiotensynowego.

**Tabela 23. Porównanie AGA-a vs AGA-b - ocena tempa utraty czynności nerek (wyniki badania Arends 2018)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [lata]	Subpopulacja	MD (95% CI)
Różnica spadku eGFR AGA-a vs AGA-b [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]	Mediana: 4,9	pacjenci z wyjściowym eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-0,12 (-0,76; 0,51) p=0,70
		pacjenci z wyjściowym eGFR<60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-0,85 (-2,31; 0,62) p=0,26

Punkt końcowy	Czas obserwacji [lata]	Subpopulacja	MD (95% CI)
		wyjściowe stosowanie ACEi/ARB i/lub obecność proteinurii	NS

Skróty: ARB - blokery receptora angiotensynowego, ACEi- inhibitory konwertazy angiotensyny, eGFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej, NS - zmiana nieistotna statystycznie

### Objawy sercowe

Długoterminową ocenę wskaźnika LVMI przeprowadzono dla 278 chorych. Pacjenci z wyjściowym LVMI powyżej górnej granicy normy, ale mniejszym niż 75 g/m<sup>2,7</sup> leczeni AGA-a osiągnęli mniejszy spadek wartości wskaźnika LVMI w pierwszym roku terapii, ale różnica nie była istotna statystycznie. Podobnie wśród ogółu populacji badanej nie wystąpiły istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

**Tabela 24. Porównanie AGA-a vs AGA-b - ocena zmian LVMI (wyniki badania Arends 2018)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [lata]	Subpopulacja	MD (95% CI)
Różnica spadku LVMI AGA-a vs AGA-b [g/m <sup>2,7</sup> ]	Mediana: 4,9	Populacja ogólna	-2,26 (-5,39; 0,87) p=0,15
		75 g/m <sup>2,7</sup> >LVMI<GGN	-3,31 (-6,84; 0,23) p=0,07

Skróty: LVMI - wskaźnik masy lewej komory serca, GGN - górna granica normy

Odsetek pacjentów, u których po 1. roku leczenia odnotowano spadek LVMI był istotnie statystycznie mniejszy w grupie leczonych AGA-a w porównaniu do grupy leczonych AGA-b.

**Tabela 25. Porównanie AGA-a vs AGA-b - odsetek chorych z redukcją LVMI po 1 roku terapii (wyniki badania Arends 2018)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [lata]	AGA-a	AGA-b	OR (95% CI)
Spadek LVMI	Mediana: 4,9	62%	79%	<b>2,27 (1,11; 4,86)</b> p=0,03

Skróty: LVMI - wskaźnik masy lewej komory serca

### Stężenie lyso-Gb3 w osoczu

Wyniki oceny stężenia lyso-Gb3 w osoczu w badaniu Arends 2018 dostępne były dla 153 chorych. Przy uwzględnieniu dopasowania względem początkowego stężenia lyso-Gb3 oraz płci i fenotypu, redukcja stężenia lyso-Gb3 u mężczyzn z klasycznym fenotypem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie leczonych AGA-a niż w grupie leczonych AGA-b. Podobne wyniki uzyskano w grupie kobiet i mężczyzn z nieklasycznym fenotypem.

**Tabela 26. Porównanie AGA-a vs AGA-b - ocena zmian stężenia lyso-Gb3 (wyniki badania Arends 2018)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [lata]	Subpopulacja	MD (95% CI)
Różnica spadku lyso-Gb3 [nmol/l/rok]	Mediana: 4,9	Mężczyźni z klasycznym fenotypem	0,83 p=0,08
		Mężczyźni z nieklasycznym fenotypem	0,03 p=0,94
		Mężczyźni z klasycznym fenotypem, z uwzględnieniem dopasowania na początkowe stężenie lyso-Gb3 (płeć i fenotyp)	<b>-18,06 (-25,81; -10,03)</b> p<0,001
		Kobiety i mężczyźni z nieklasycznym fenotypem	<b>-1,07 (-2,04; -0,11)</b> p=0,03

Skróty: lyso-Gb3 - deacetylowana forma Gb3

### Ocena obecności przeciwciał przeciw lekowi

Iloraz szans pojawienia się przeciwciał utrzymujących się w czasie był istotnie statystycznie mniejszy u pacjentów leczonych AGA-a niż u chorych leczonych AGA-b. Podobny wynik uzyskano w przypadku wystąpienia przeciwciał dla pierwszego pomiaru.

**Tabela 27. Porównanie AGA-a vs AGA-b - szansa wystąpienia przeciwciał przeciwko lekowi (wyniki badania Arends 2018)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [lata]	Subpopulacja	AGA-a n/N (%)	AGA-b n/N (%)	OR (95% CI)
Szansa wystąpienia przeciwciał	Mediana: 4,9	Mężczyźni z klasycznym fenotypem (z wykluczeniem chorych ze zmienną odpowiedzią w czasie)	11/39 (28)	22/42 (52)	<b>2,8 (1,02; 7,88)</b> <b>p=0,041</b>
		Mężczyźni z klasycznym fenotypem (pierwszy pomiar obecności przeciwciał)	b.d.	b.d.	<b>3,14</b> <b>p=0,011</b>

### Populacja dziecięca

Ze względu na brak wysokiej jakości dowodów skuteczności klinicznej w populacji pediatrycznej wnioskodawca zdecydował się włączyć do analizy 7 publikacji prezentujących wyniki skuteczności agalzydazy alfa w populacji dzieci od 7 do 18 roku życia. Trzy publikacje prezentują dane z europejskiego rejestru chorych FOS (Ramaswami 2007, Hoffmann 2007a, Ramaswami 2012), a 3 przedstawiają wyniki prospektywnego badania klinicznego, niekontrolowanego TKT023 (Ries 2006, Schiffmann 2010 i Schiffmann 2014). Wszystkie badania zostały ocenione przez wnioskodawcę w skali NICE i otrzymały po 6 punktów (na 8 możliwych).

### Przeżycie całkowite

W badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

### Jakość życia

W badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

### Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

#### Ocena bólu

Nasilenie bólu podczas terapii AGA-a oraz jego wpływ na codzienną aktywność oceniano w badaniach Ramaswami 2007, Hoffmann 2007a, TKT023 za pomocą skróconej wersji kwestionariusza BPI. W każdym z badań raportowano zmniejszenie dolegliwości bólowych względem wartości wyjściowych, a redukcja ta osiągnęła istotność statystyczną wśród pacjentów z badania Hoffmann 2007a (ocena po 12 i 24 mies. leczenia AGA-a) oraz w trakcie wydłużonej fazy badania TKT023 (publikacja Schiffmann 2010; ocena po 1 roku terapii AGA-a).

Dodatkowo w badaniu TKT023 po 25 tygodniach leczenia u 11 dzieci stosujących leki przeciwdrgawkowe udało się zredukować ich dawkę albo całkowicie zakończyć ich stosowanie.

W badaniu Ramaswami 2012 podano, że po 2 latach leczenia AGA-a, u pacjentów zmniejszyła się częstość występowania bólów brzucha oraz innych zaburzeń żołądkowych, ale zmiana nie była istotna statystycznie.

### Pozostałe punkty końcowe

#### Ocena objawów nerkowych

W badaniu Ramaswami 2007 wskaźnik eGFR utrzymywał się w zakresie normy przez cały okres leczenia AGA-a. Autorzy badania przyznali jednak, że 6-miesięczny okres obserwacji był za krótki do wiarygodnej oceny tego wskaźnika. W próbie TKT023 w trakcie terapii AGA-a u 29,2% pacjentów stwierdzono hiperfiltrację, jednak po 6 miesiącach leczenia wartość wskaźnika eGFR wróciła do normy.

W badaniu Ramaswami 2012 po 2-letnim leczeniu AGA-a nieznacznie zwiększyło się występowanie u pacjentów proteinurii, natomiast częstość występowania mikroalbuminurii pozostała na podobnym poziomie. W badaniu TKT023 u 1 pacjenta na początku okresu obserwacji poziom albuminy w moczu nieznacznie się obniżył, natomiast po 6,5 roku leczenia u żadnego chorego nie stwierdzono proteinurii.

#### Objawy sercowe

Wśród pacjentów z badania TKT023 zarówno na początku terapii AGA-a, po 6 miesiącach leczenia, jak i w trakcie wydłużonej fazy obserwacyjnej średnia wartość wskaźnika LVMi pozostawała w granicach normy. U trzech pacjentów, u których wartość tego wskaźnika sięgała górnej granicy normy zaobserwowano 15% spadek po 25 tygodniach leczenia. Również średnie wartości frakcji wyrzutowej były w zakresie normy przez

cały okres leczenia AGA-a w tym badaniu, a wartości parametrów EKG utrzymywały się na prawidłowym poziomie aż do zakończenia 4-letniej obserwacji.

W badaniu Ramaswami 2012 wartości LVMi na początku leczenia mieściły się w granicach normy, a niewielki spadek odnotowano po 2 latach terapii.

#### Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego

W badaniu TKT023 przedstawiono ocenę zmienności rytmu zatokowego serca (HRV). Odnotowano poprawę zmienności rytmu serca zarówno u chłopców jak i u dziewczynek (w 4-letnim okresie obserwacji), choć tylko u chłopców poprawa ta osiągnęła istotność statystyczną. Zmiany pozostałych parametrów nie były istotne statystycznie.

#### Ocena pocenia

W badaniach Ramaswami 2007, TKT023 (oraz w jego fazie wydłużonej TKT029) badano objętości wydzielanego potu w trakcie terapii AGA-a. U większości chorych w tych badaniach po 25-tygodniowym okresie leczenia odnotowano poprawę, czyli zwiększenie ilości wydzielanego potu, jednak zmiany nie były istotne statystycznie.

#### Ocena stężenia Gb3

Wśród pacjentów z badań Ramaswami 2007 i TKT023 (a także jego przedłużonej fazy TKT029) obserwowano zmniejszanie stężenia Gb3 zarówno w osoczu jak i w osadzie moczu na poszczególnych etapach leczenia AGA-a. W badaniu TKT023 oraz TKT029 podano, że spadek tego parametru po 25 tygodniach leczenia był istotny statystycznie.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Badania RCT**

##### Zgony

W żadnym z badań randomizowanych dotyczących leczenia AGA-a nie raportowano zgonów.

##### Zdarzenia niepożądane

W badaniu Schiffmann 2001 wśród pacjentów leczonych AGA-a dużo częściej niż w grupie PLC występowały łagodne reakcje związane z wlewem oraz miano przeciwciał IgG 1:2, ale różnie między grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. Po 6 miesiącach terapii AGA-a i placebo nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia: schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy i niskiego miana przeciwciał IgG (1:10).

W fazie przedłużonej badania Schiffmann 2001 profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych AGA-a był zgodny z naturalnym przebiegiem choroby i większość z nich nie była związana z zastosowanym leczeniem. Podczas 4-4,5 roku obserwacji pacjentów w powyższym badaniu najczęściej odnotowywano: reakcje związane z wlewem (52% pacjentów), zdarzenia naczyniowo-mózgowe lub przemijający atak niedokrwienności (16% pacjentów).

**Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (badanie Schiffmann 2001)**

Zdarzenie niepożądane	AGA-a n/N (%)*	PLC n/N (%)*	RR (95% CI)*
Schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializy otrzewnowej (w czasie badania, jak podczas ostatniej wizyty)	0/14 (0)	1/11 (9,1)	0,27 (0,01; 5,97) p = 0,405
Łagodne reakcje związane z wlewem (głównie dreszcze w ciągu 45 minut od podania)*	8/14 (57,1)	0/11 (0)	13,60 (0,87; 212,59) p = 0,063
Niskie miano (około 1:10) przeciwciał IgG**	3/14 (21,4)	0/11 (0)	5,60 (0,32; 98,21) p = 0,238
Miano przeciwciał IgG około 1:2	9/14 (64,3)	0/11 (0)	15,20 (0,98; 235,55) p = 0,052

\* ustępowały po zastosowaniu leków antyhistaminowych i niskich dawek kortykosteroidów; wszyscy pacjenci, u których stwierdzono takie AEs kontynuowali przyjmowanie leku ze zredukowaną szybkością wlewu – kolejne reakcje związane z wlewem były ogólnie łagodniejsze niż reakcje początkowe

\*\* nie stwierdzono, aby niskie miano miało istotnie kliniczny wpływ na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa; obecność przeciwciał nie była również skorelowana z częstością reakcji związanych z wlewem

Wśród pacjentów włączonych do badania Hughes 2008 w ciągu 6 miesięcy terapii nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wlewy AGA-a były dobrze tolerowane, jedynie u 3 pacjentów stwierdzono przeciwciała IgG przeciwko AGA-a, a 1 pacjent doświadczył reakcji związanej z wlewem.

## Badania na podstawie rejestrów medycznych

### Zgony

W badaniu Mehta 2009 raportowano 32 zgony ogółem, ale żaden z nich nie był związany z leczeniem.

### Zdarzenia niepożądane

W badaniu Beck 2004 u ok. 12% pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, ale żadne z nich nie zostało zakwalifikowane jako związane z leczeniem. Ponadto ok. 12% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane związane z infuzjami. W badaniu Mehta 2009 u ok. 34% pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane, z czego u 12,6% zakwalifikowano je jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W badaniu najczęściej zgłaszano reakcje związane z wlewem leku. Dokładne informacje z tych badań podano w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (badania Beck 2004, Mehta 2009)**

Zdarzenie niepożądane	Beck 2004 n/N (%)	Mehta 2009 n/N (%)
AEs ogółem	b.d.	188/555 (33,9)
AEs związane z leczeniem	b.d.	70/555 (12,6)
Ciężkie AEs	38/314 (12,1)	b.d.
Zakończenie terapii ERT	1/314 (0,3)	5/555 (0,9)
Reakcje związane z wlewem	37/314 (11,8)	35/555 (6,3)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe, gorączka	b.d.	12/555 (2,2)
Zawroty głowy, przejściowy atak niedokrwienności	b.d.	11/555 (2,0)
Ból głowy, nudności	b.d.	10/555 (1,8)
Zmęczenie	b.d.	9/555 (1,6)
Bóle brzucha, duszności, bóle w klatce piersiowej, biegunka	b.d.	8/555 (1,4)
Wymioty, przewlekła niewydolność nerek	b.d.	6/555 (1,1)
Ból pleców, obrzęk, nerwobóle	b.d.	5/555 (0,9)
Zapalenie tkanki łącznej, lęk, depresja, bezsenność, parestezje, upośledzenie słuchu, migotanie przedsionków, bradykardia, zaczerwienienie, dysfagia, wysypka, proteinuria, upośledzenie czynności nerek, dreszcze	b.d.	4/555 (0,7)

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane, ERT - enzymatyczna terapia zastępcza

W badaniu Hughes 2011 przedstawiono zmiany częstości występowania poszczególnych objawów choroby w stosunku do wartości wyjściowych. Po 4 latach terapii AGA-a zarówno u kobiet jak i u mężczyzn o blisko 25% zwiększyło się występowanie depresji, znacznie częściej występowało również nadciśnienie, upośledzenie słuchu rogówka wirowata oraz trudności w oddychaniu/duszności. Natomiast rzadziej występowały: zawroty głowy, przewlekły ból, zaparcia, zaburzenia przewodnictwa, napady gorączki oraz brak potliwości.

**Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (badanie Hughes 2011).**

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania u kobiet			Częstość występowania u mężczyzn		
	N	Wyjściowo	Po 4 latach	N	Wyjściowo	Po 4 latach
Angiokeratoma	41	87,8%	90,2%	106	92,5%	96,2%



Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania u kobiet			Częstość występowania u mężczyzn		
	N	Wyjściowo	Po 4 latach	N	Wyjściowo	Po 4 latach
Rogówka wirowata	47	76,6%	89,4%	84	65,5%	76,2%
Napady bólu	50	74%	74%	95	72,6%	68,4%
Zawroty głowy	38	68,4%	52,6%	72	45,8%	43,1%
Depresja	28	67,9%	92,9%	42	64,3%	88,1%
Zmęczenie	41	61%	63,4%	81	51,9%	59,3%
Palpitacje	40	57,5%	47,5%	75	26,7%	34,7%
Nadciśnienie	26	53,8%	69,2%	34	64,7%	73,5%
Dzwonienie w uszach	37	51,4%	56,8%	76	59,2%	59,2%
Przewlekły ból	54	50%	48,2%	106	67,9%	57,5%
Upośledzenie słuchu	38	47,4%	68,4%	79	54,4%	76%
Ból brzucha	39	43,6%	43,6%	76	61,8%	59,2%
Zaparcia	37	43,2%	35,1%	64	17,2%	12,5%
Zaburzenia przewodnictwa	40	37,5%	32,5%	73	31,5%	21,9%
Zmniejszona potliwość	47	34%	29,8%	97	45,4%	59,8%
Trudności w oddychaniu/duszność	42	33,3%	47,6%	76	26,3%	35,5%
Biegunka	38	31,6%	26,3%	77	61%	62,3%
Ból całego ciała	32	28,1%	21,9%	55	34,5%	36,4%
Nudności	39	23,1%	28,2%	70	34,3%	32,9%
Nadmierna potliwość	46	21,7%	21,7%	89	1,1%	2,2%
Arytmia	38	21,1%	10,5%	76	27,6%	32,9%
Dusznicza	40	20%	22,5%	76	9,2%	9,2%
Artropatia	31	19,4%	12,9%	54	3,7%	3,7%
Wymioty	39	15,4%	15,4%	67	22,4%	20,9%
Napady gorączki	34	11,8%	2,9%	71	19,7%	15,5%
Brak potliwości	45	11,1%	4,4%	93	24,7%	19,4%
Objawy podobne do chromania przestankowego	32	6,3%	3,1%	54	13%	14,8%

### Badania w populacji pediatrycznej

#### Zgony

W badaniach nie odnotowano zgonów.

#### Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach Ramaswami 2007, Ramaswami 2012, TKT023 i TKT029 przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu Ramaswami 2007 wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły bez następstw, natomiast w badaniach TKT023 i TKT029 większość zdarzeń była o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej – zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane	Ramaswami 2007 [okres obserw. 23 tyg.] n/N (%)	Ramaswami 2012 [okres obserw. 24 mies.] n/N (%)	TKT023 (Ries 2006) [okres obserw. 6 mies.] n/N (%)	TKT029 (Schiffmann 2010) [okres obserw. 4 lata] n/N (%)
<b>AEs ogółem</b>	11/13 (85)	40/98 (41)	23/24 (96)	24/24 (100)
<b>AEs prawdopodobnie związane z leczeniem</b>	5/13 (39)	23/98 (24)	nie związane z AGA-a	możliwe: 11/24 (46) prawdopodobne: 4/24 (17)

Zdarzenie niepożądane	Ramaswami 2007 [okres obserw. 23 tyg.] n/N (%)	Ramaswami 2012 [okres obserw. 24 mies.] n/N (%)	TKT023 (Ries 2006) [okres obserw. 6 mies.] n/N (%)	TKT029 (Schiffmann 2010) [okres obserw. 4 lata] n/N (%)
Ciężkie AEs	3/13 (23)	b.d.	4/24 (17)	b.d.
Zakończenie leczenia z powodu AEs	b.d.	3/98 (3)	0 (0)	0 (0)
Reakcje związane z wlewem	4/13 (31)	b.d.	7/24 (29)	b.d.
Mikroudar	b.d.	b.d.	1/24 (4)	b.d.

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane

W publikacji Schiffmann 2010 przedstawiono zdarzenia niepożądane z 1 etapu fazy wydłużonej badania TKT029, które zakwalifikowano jako możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem AGA-a. Najczęściej były to: zaburzenia układu nerwowego, bóle w klatce piersiowej, gorączka, dreszcze oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

**Tabela 32. Analiza bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej – badanie TKT029 (badanie Schiffmann 2010)**

Zdarzenie niepożądane	Możliwie związane z leczeniem n/N (%)	Prawdopodobnie związane z leczeniem n/N (%)
Ogółem	11/24 (45,8)	4/24 (16,7)
Zaburzenia ogólne	8/24 (33,3)	4/24 (16,7)
Zaburzenia układu nerwowego	5/24 (20,8)	2/24 (8,3)
Ból w klatce piersiowej	5/24 (20,8)	0/24 (0,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4/24 (16,7)	0/24 (0,0)
Ból głowy	3/24 (12,5)	2/24 (8,3)
Zawroty głowy	3/24 (12,5)	0/24 (0,0)
Duszności	3/24 (12,5)	0/24 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe	2/24 (8,3)	1/24 (4,2)
Uderzenia gorąca	2/24 (8,3)	1/24 (4,2)
Kaszel	2/24 (8,3)	0/24 (0,0)
Gorączka	2/24 (8,3)	4/24 (16,7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1/24 (4,2)	2/24 (8,3)
Nudności	1/24 (4,2)	2/24 (8,3)
Dreszcze	1/24 (4,2)	4/24 (16,7)

W badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej podawano również informacje odnośnie występowania przeciwciał przeciwko agalzydazie alfa w surowicy. Przeciwciała IgG odnotowano u pojedynczych pacjentów w każdym z badań, poza badaniem Ramaswami 2012, w którym stwierdzono je u 2 pacjentów. U jednego pacjenta z badania TKT029 wykryto przeciwciała IgM, natomiast przeciwciał IgE nie wykryto u żadnego z badanych.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.



#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Replagal:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Replagal (zgłaszanych bardzo często  $\geq 1/10$ ) należą: ból głowy, nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, dreszcze, gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, zmęczenie.

Działania niepożądane występujące często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ] to: obrzęki obwodowe, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból neuropatyczny, drżenie, hypersomnia, niedoczulica, parestezje, pogorszony odruch rogówki, wzmożone łzawienie, nasilony szum w uszach, tachykardia, kołatanie serca, nadciśnienie, kaszel, chrypka, zespół cieśni gardłowej, duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nasilona wydzielina w gardle, wyciek wodnisty z nosa, biegunka, wymioty, bóle brzucha/dyskomfort, trądzik, wysypka rumieniowa, świąd, wyprysk, sinica marmurkowata, uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kośćca, bóle mięśniowe, ból pleców, bóle kończyn, obrzęk obwodowy, ból stawów, obrzęki stawów, nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, astenia, bóle w klatce piersiowej, uczucie ucisku w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, wysypka w miejscu podania, złe samopoczucie.

W ChPL Replagal w ramach części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania agalzydazy alfa poruszano następujące kwestie:

- u 13,7% dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych występowały objawy nadwrażliwości typu alergicznego związane z wlewem. U czterech z 17 (23,5%) pacjentów pediatrycznych w wieku  $\geq 7$  lat włączonych do badań klinicznych wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie okresu leczenia obejmującego 4,5 roku (średni czas trwania leczenia wynosi około 4 lat). U trzech z 8 (37,5%) pacjentów pediatrycznych w wieku  $< 7$  lat wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,2 roku. Najczęstszymi objawami były: dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, zaczerwienienie twarzy i zmęczenie. Ciężkie reakcje na wlew występowały niezbyt często: zgłaszano objawy takie jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności/wymioty, obrzęk angioneurotyczny z uczuciem ucisku w gardle, świst oddechowy i opuchnięcie języka. Początek występowania objawów związanych z infuzją miał miejsce najczęściej 2-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia produktem Replagal, jednak sporadycznie zgłaszano również późniejszy początek występowania objawów (po roku).
- zgłaszano reakcje nadwrażliwości podczas terapią lekiem Replagal. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości lub anafilaktyczne, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Replagal i podjąć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych leczenia w nagłych przypadkach.
- podobnie jak w przypadkach innych produktów leczniczych zawierających białko, u pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko białkom. U około 24% mężczyzn leczonych produktem Replagal zaobserwowano niskie miano powstających przeciwciał IgG.

Według ChPL Replagal dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Replagal w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu narażonego na działanie produktu podczas organogenezy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania tego produktu leczniczego kobietom w ciąży.

##### URPLWMIPB

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPLWMIPB.

##### EMA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

##### FDA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej FDA.

##### Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 19 września 2018 r. odnaleziono dane na temat 1093 zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia preparatem Replagal (agalzydaza alfa). Najczęstsze zdarzenia dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (373); urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (244); zaburzeń układu nerwowego (242) oraz zaburzeń serca (173).

#### Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również wyszukiwania zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 632 zgłoszeniach. Najczęstsze zgłoszenia dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (223); zaburzeń układu nerwowego (175); zaburzeń serca (129) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (118).

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej i praktycznej stosowania leku Replagal w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego względem placebo oraz na prośbę analityków Agencji również względem agalzydazy beta. Obecnie w Polsce żadna z dostępnych opcji leczenia przyczynowego tej choroby nie jest refundowana, z tego względu jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy przyjęto brak leczenia przyczynowego/placebo. W związku z uwagami analityków Agencji zawartymi w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, jako dodatkowy komparator uwzględniono terapię agalzydazą beta, która, choć nierefundowana, jest w Polsce stosowana w ramach producenckich programów charytatywnych.

Ze względu na małą liczbę odnalezionych badań wysokiej jakości dotyczących skuteczności klinicznej agalzydazy alfa, oraz niewielką populację w tych badaniach, wnioskodawca zdecydował się przedstawić również wyniki badań dotyczących stosowania agalzydazy beta (jako terapii równoważnej dla wnioskowanej) oraz wyniki dotyczące stosowania ogólnie enzymatycznej terapii zastępczej ERT (czyli połączonych wyników skuteczności agalzydazy alfa i agalzydazy beta). Wnioskodawca uzasadnia takie podejście małą ilością danych dla AGA-a co utrudnia ocenę wnioskowanego leku w pełnej populacji pacjentów oraz faktem, że analogiczne podejście zostało zaakceptowane przez NICE w 2016 roku. Zdaniem analityków należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że raport NICE 2016 dotyczył innego problemu decyzyjnego, tj. porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) obejmującą zarówno AGA-a jak i AGA-b.

W wyniku wyszukiwania do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 10 przeglądów systematycznych, 4 badania randomizowane (2 dotyczące AGA-a i 2 dotyczące AGA-b), 11 badań opracowanych na podstawie rejestrów medycznych, 2 badania bez randomizacji oraz 7 publikacji dotyczących leczenia dzieci z chorobą Fabry'ego. W ramach niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić jedynie wyniki badań dotyczących porównania AGA-a vs placebo oraz AGA-a vs AGA-b.

#### Porównanie AGA-a vs PLC

Jednym z podstawowych problemów chorych z ChF, leczonych objawowo, są ataki silnego bólu i w zakresie tego punktu końcowego wykazano, że terapia agalzydazą alfa jest skutecznym lekiem zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Wyniki badań RCT wykazały istotną statystycznie przewagę agalzydazy alfa w porównaniu z placebo w zakresie redukcji nasilenia bólu. Ponadto istotnie statystycznie korzystniejsze były wyniki odnośnie zwiększania klirensu kreatyniny, zwiększania występowania prawidłowych kłębuszków nerkowych, zmniejszania liczby kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium, redukcji masy lewej komory serca oraz spadku stężenia Gb3 w osoczu i w osadzie moczu.

Wyniki badań opartych na rejestrach medycznych również wskazują na korzystne efekty leczenia agalzydazą alfa w zakresie stabilizacji większości ocenianych parametrów kardiologicznych, nefrologicznych, a także związanych z nasileniem bólu. W zakresie oceny jakości życia odnotowano istotną statystycznie poprawę dla kohorty 59 pacjentów z badania Hoffmann 2005 w pierwszym roku leczenia, a poprawa ta utrzymywała się do końca drugiego roku terapii. Wśród pacjentów leczonych AGA-a w badaniu Mehta 2009 odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika LVMI, natomiast w badaniach Beck 2004, Hoffmann 2005 oraz Mehta 2009 istotną statystycznie poprawę w odczuwaniu dolegliwości bólowych. W badaniach dotyczących populacji dziecięcej w większości parametrów nie zaobserwowano istotnych zmian, jedynie w zakresie odczuwania bólu, w każdym badaniu raportowano spadek jego nasilenia.

W badaniach dotyczących leczenia agalzydazą alfa nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do placebo, występowały łagodne reakcje związane z wlewem oraz miano przeciwciał IgG 1:2. Odnośnie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki badań opracowanych na podstawie rejestrów medycznych wskazują na znaczne zwiększenie występowania depresji, nadciśnienia, upośledzenia słuchu, rogówki wirowatej i duszności u pacjentów po 4-letnim leczeniu AGA-a. Trudno jednak wnioskować o negatywnym wpływie leku na większą częstość występowania tych zdarzeń, ponieważ brak jest takich danych w badaniach grupą kontrolną.

#### Porównanie AGA-a vs AGA-b

W badaniu Arends 2018, opartym na rejestrach medycznych, odsetek pacjentów, u których po pierwszym roku leczenia odnotowano spadek LVMI był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych AGA-a w porównaniu do grupy AGA-b. Podobnie redukcja stężenia lyso-Gb3 u mężczyzn z klasycznym fenotypem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie AGA-a niż wśród pacjentów leczonych AGA-b. Natomiast wśród pacjentów leczonych AGA-a istotnie statystycznie mniejsza, w porównaniu z leczonymi AGA-b, była szansa na pojawienie się przeciwciał przeciw agalzydazie. W pozostałych parametrach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami stosującymi AGA-a i AGA-b. W ramach oceny bezpieczeństwa agalzydazy alfa względem agalzydazy beta wykazano podobny profil bezpieczeństwa obu enzymów.

Podobne wyniki, dotyczące porównania AGA-a i AGA-b przedstawiono w AWA Fabrazyme 2013. Porównanie skuteczności obu leków wykazało przewagę AGA-b jedynie w odniesieniu do stężenia Gb3 oraz lyso-Gb3 w osoczu w 3 miesięcznym okresie obserwacji. Jednocześnie z uwagi na to, iż różnice występowały w surogatowych punktach końcowych autorzy analizy nie wnioskowali o wyższej skuteczności którejkolwiek terapii.

Jako główne ograniczenia analizy klinicznej należy wymienić brak wysokiej jakości dowodów porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Do analizy włączono 2 badania randomizowane, przeprowadzone na małej populacji (łącznie 41 pacjentów). Do badań tych [redacted], zatem wyników nie można odnosić do całkowitej populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego. Wnioskodawca zdecydował się uzupełnić te wyniki badaniami niższej jakości oraz badaniami z agalzydazą beta jako interwencją. Równoważność agalzydazy alfa i agalzydazy beta nie została potwierdzona w analizie, aczkolwiek w kanadyjskich wytycznych klinicznych Sirrs 2017 odnaleziono informację, iż wyniki badań wskazują na podobną skuteczność kliniczną obu terapii ERT. Wyniki badań randomizowanych dla AGA-b oraz wnioski płynące z przeglądów systematycznych potwierdzają, że leczenie AGA-b jest również skuteczniejsze w porównaniu do stosowania placebo natomiast nie można potwierdzić potencjalnej wyższości którejkolwiek terapii ERT. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki odnalezionych badań w większości odnoszą się do zastępczych punktów końcowych takich jak spichrzanie Gb3, natomiast brakuje wiarygodnych danych dotyczących śmiertelności oraz innych istotnych klinicznie punktów końcowych.

Wyniki badań wtórnych, odnalezionych przez wnioskodawcę, wskazują na co najmniej umiarkowaną skuteczność agalzydazy alfa w zakresie rozpatrywanych punktów końcowych. W przeglądzie El-Dib 2017 wykazano, iż AGA-a uzyskiwała lepsze wyniki niż AGA-b w zakresie powikłań nerkowych, natomiast gorsze w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych. W przeglądzie Pisani 2017 wnioskowano, że zmiana terapii AGA-b na AGA-a nie wpływa w istotny sposób na ocenę objawów nerkowych, natomiast skutkuje istotną statystycznie redukcją wskaźnika masy lewej komory serca. Warto jednak zwrócić uwagę, że istotne klinicznie poprawy raportowane w przeglądach systematycznych występują głównie u chorych w początkowej fazie choroby, a populacje w badaniach włączonych do przeglądów są najczęściej bardzo małe.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego w ramach wnioskowanego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. agalzydazę alfa porównano z brakiem aktywnego leczenia (tj. z najlepszym leczeniem objawowym takim jak: terapia przeciwbólowa, przewlekła dializoterapia, przeszczep serca).

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta), która ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy) jest tożsama z perspektywą NFZ.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (60 lat).

##### Dyskontowanie

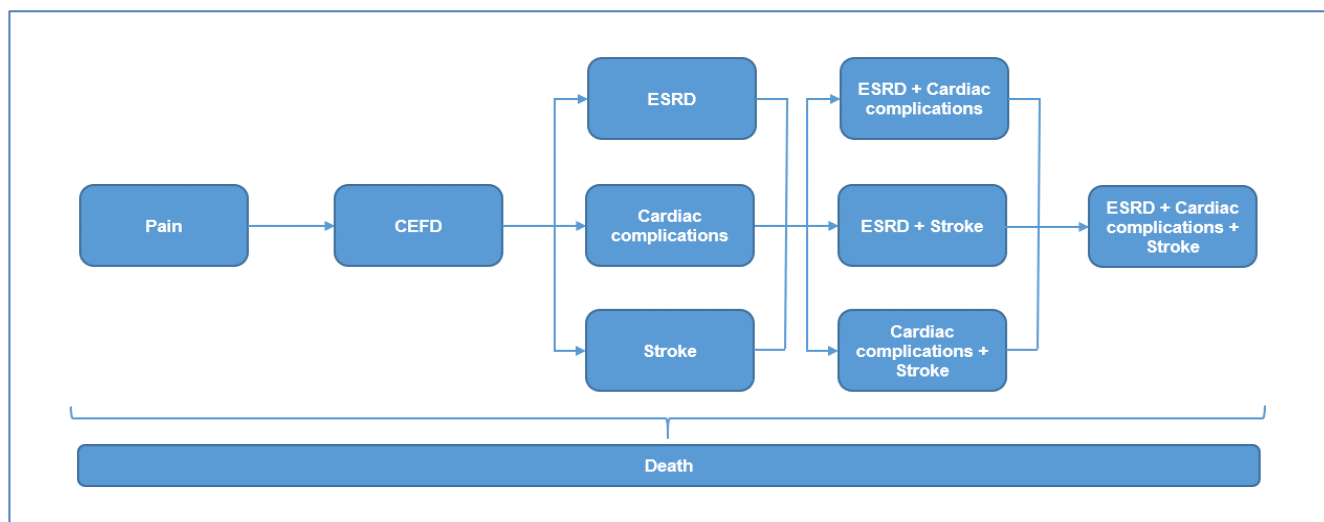
5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

W AE wykorzystano model globalny wnioskodawcy wykonany w programie Microsoft Excel i dostosowany do warunków polskich. W strukturze modelu odzwierciedlono postępujący charakter choroby Fabry'ego, poprzez przyjęcie założenia, że w każdym cyklu (6 miesięcy) pacjent może pozostać w danym stanie zdrowia, przejść do stanu odpowiadającego postępującej chorobie lub umrzeć.

W modelu uwzględniono 6 „prostych” stanów zdrowia i 4 stany „złożone” – powikłania wielorakie obejmujące jednocześnie 2 lub 3 powikłania „proste”. Pacjenci mogą wejść do modelu w dowolnym stanie zdrowia za wyjątkiem śmierci, aczkolwiek w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w jednym ze stanów „prostych”. Szczegółowy rozkład wyjściowy pacjentów został przedstawiony w AE wnioskodawcy (s. 36). Przejście pomiędzy stanami możliwe jest zgodnie ze schematem przedstawionym na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy)



Skróty: CEFD – kliniczne objawy choroby Fabry’ego (ang. clinically evident Fabry disease), ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease), CC – komplikacje sercowe (ang. cardiac complications,)

Wśród stanów „prostych” wyróżniono:

- Ból neuropatyczny (pain) – nie wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie od stanu „Ból neuropatyczny”, u części pacjentów diagnozowane są wyjściowo poważniejsze powikłania.
- Kliniczne objawy choroby Fabry’ego (CEFD) – charakteryzuje się uszkodzeniem substancji białej, hipertrofią lewej komory i przewlekłą chorobą nerek (stadia 1-4).
- Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) – obejmuje 5. stadium choroby nerek.
- Powikłania sercowe (cardiac complications) – charakteryzuje się migotaniem przedsionków, zaburzeniami rytmu serca wymagającymi hospitalizacji, wszczepieniem rozrusznika serca, zawałem serca, przezskórną interwencją wieńcową, wszczepieniem defibrylatora serca, pomostowaniem aortalno-wieńcowym.
- Udar (stroke)
- Zgon (death) – do tego stanu możliwe jest przejście z każdego innego stanu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały zaczerpnięte z publikacji Rombach 2013, w której wykorzystano dane z holenderskiego rejestru pacjentek i pacjentów z chorobą Fabry’ego (116 dorosłych i 26 dzieci, z czego leczenie ERT – agalydazą alfa lub agalzydazą beta rozpoczęto u 75 chorych). Przyjęto, że prawdopodobieństwa są stałe w czasie (tj. nie zmieniają się wraz ze starzeniem się chorego).

W celu wyznaczenia wpływu zastosowania ERT na przebieg choroby, obliczono medianę czasu leczenia z zastosowaniem ERT w każdym stanie chorobowym oraz iloraz szans (OR, ang. odds ratio), odpowiadający tej medianie. Obliczony iloraz szans posłużył wyznaczeniu redukcji ryzyka (RRR, ang. relative risk reduction). Prawdopodobieństwo roczne wystąpienia danego zdarzenia w przypadku stosowania ERT zostało obliczone jako roczne prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia u chorego nieleczonego pomnożone przez wartość  $(1 - RRR)$ , a następnie przeliczone na prawdopodobieństwo 6-miesięczne (tj. zgodne z długością uwzględnionego w modelu cyklu). Macierz przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach 39-42.

Uwzględniono prawdopodobieństwo przerwania leczenia z dowolnej przyczyny wynoszące 0,05%. Wartość ta została przyjęta analogicznie, jak w modelu NICE 2016 (na podstawie badań RCT i opinii ekspertów). Uwzględniono również prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ATTRACT (migalastat vs ERT) takich jak: ból głowy, grypa, duszność, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, nieżył żołądka.



W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego w żadnym momencie modelu nie może być wyższe niż prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.

Zastosowano również współczynnik kalibrujący, który zapewnia, że obliczona w modelu przewidywana dalsza długość życia pacjentów z chorobą Fabry'ego (przy uwzględnieniu prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych komplikacji oraz prawdopodobieństwa zgonu) nie będzie wyższa niż to wynika z danych epidemiologicznych. Współczynnik ten uwzględniono zarówno w ramieniu ERT (2,25) jak i w ramieniu BSC (1,21)

### **Uwzględnione koszty**

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

#### Koszt agalzydazy alfa

Koszt leku przyjęto na podstawie danych z wniosku refundacyjnego, a dawkowanie na podstawie ChPL (0,2 mg/kg masy ciała). Średnią masę ciała pacjenta (74,1 kg) przyjęto na podstawie badania ATTRACT, a więc analogicznie do modelu NICE 2016.

#### Koszt podania agalzydazy alfa

Produkt leczniczy Replagal dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór należy podawać we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. Jednostkowy koszt podania agalzydazy alfa (w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu) przyjęto na poziomie 108,16 zł. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym AGA-a będzie podawana w ramach hospitalizacji jednodniowej.

#### Koszt monitorowania leczenia/przebiegu choroby

Przyjęto, że przy kwalifikacji do programu lekowego oraz przy każdorazowej ocenie skuteczności leczenia agalzydazą alfa rozliczana zostaje procedura „kwalifikacja do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacja jego skuteczności”, której jednostkowy koszt świadczenia wynosi 338,00zł.

Zgodnie z treścią wnioskowanego PL przyjęto, że

W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające ww. zmianę. Zostały one opisane w rozdziale 5.3.4 AWA.

Roczny ryczał za diagnostykę ( ) przyjęto na poziomie

Ze względu na brak danych przyjęto, że schemat oraz koszt monitorowania przebiegu choroby w ramieniu BSC będzie kształtował się na poziomie kosztu monitorowania w programie lekowym dla agalzydazy alfa. W analizie wrażliwości rozważano zerowy koszt monitorowania w ramieniu BSC.

#### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat leczenia (dawkowanie leków oraz liczba wizyt ambulatoryjnych) przyjęto w oparciu o zużycie zasobów z analizy NICE 2016 (badanie ATTRACT). Koszt leków przyjęto na podstawie informacji znalezionych w Internecie (Medycyna Praktyczna) lub na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 lutego 2018 w przypadku leków refundowanych (amoksycylina, omeprazol+esomeprazol). Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadających na jednego pacjenta w skali roku oszacowano na 46,20 zł.

#### Koszt jednostkowy powikłań

Poniższa tabela przedstawia, przyjęte w niniejszej analizie ekonomicznej, oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych. Udział poszczególnych symptomów choroby w danym stanie modelu określono w oparciu o NICE 2016 (na podstawie badania ATTRACT).

Tabela 33. Oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych.

Stan modelu	Symptomy / powikłania związane z chorobą Fabry'ego	Udział powikłania w danym stanie modelu	Koszt jednorazowy (pierwsze 6 miesięcy leczenia powikłania)	Koszt w dalszym przebiegu komplikacji	Źródło danych dotyczących kosztów
CEFD	uszkodzenie substancji białej	50,90%	1 785,06 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.
	hipertrofia lewej komory	48,70%	2 953,54 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.
	przewlekła choroba nerek (stadia 1-4)	0,30%	2 139,07 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP L83 - Przewlekła niewydolność nerek
ESRD	przewlekła choroba nerek (stadium 5)	100,00%	77 741,85 zł / rok	75 035,73 zł / rok	AWA Jardiance 2017
CC	migotanie przedsionków	18,40%	971,46 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez powikłań
	zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji	1,20%	971,46 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez powikłań
	wszczepienie rozrusznika serca	32,00%	6 393,36 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E31 Wszczepienie/ wymiana rozrusznika jednojamowego
	zawał serca	27,90%	11 861,55 zł /epizod	2 959,49 zł / rok	AWA Jardiance 2017
	przełknięta interwencja wieńcowa	0,10%	11 062,46 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E23 angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu DES
	wszczepienie defibrylatora serca	0,60%	25 110,94 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E34 Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego
	pomostowanie aortalno-wieńcowe	1,40%	23 356,29 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E06 Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez powikłań
Udar	udar	100,00%	17 357,52 zł /epizod	5 256,43 zł /rok	AWA Jardiance 2017

Skróty: CEFD – kliniczne objawy choroby Fabry'ego (ang. clinically evident Fabry disease), ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease), CC – komplikacje sercowe (ang. cardiac complications.)

### Użyteczności stanów zdrowia

Spośród publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, dwie prace zawierały użyteczności ściśle odpowiadające stanom chorobowym wyróżnionym w modelu: Arends 2018 oraz Rombach 2013. W modelu uwzględniono dane z Arends 2018, ponieważ badanie to było przeprowadzone na większej populacji niż Rombach 2013. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia to:

- Ból neuropatyczny: 0,725
- Kliniczne objawy choroby Fabry'ego (CEFD): 0,783
- Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD): 0,705
- Powikłania sercowe: 0,732



- Powikłanie mózgowo-naczyniowe: 0,705
- Powikłania wielorakie: 0,530

Przedstawiona analiza uwzględnia również obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (-0,00026) na podstawie publikacji Turner 2003 (grypa) oraz Sullivan 2011 (pozostałe zdarzenia niepożądane).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	AGA-a	BSC	AGA-a	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	13,53	11,21	13,53	11,21
Efekt inkrementalny [QALY]	2,32		2,32	
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AGA-a w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AGA-a vs BSC wyniósł [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariantcie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (134 514 zł/QALY).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Analiza jednokierunkowa

We wszystkich testowanych wariantach ICUR przekroczył próg opłacalności.

Największa rozpiętość wartości ICUR przy uwzględnieniu RSS następowwała przy zmianie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

<sup>1</sup> 134 514 zł/QALY

- [redacted];

Poniżej przedstawiono wykres tornado obrazujący zmianę wyniku analizy w zależności od wprowadzonych wartości poszczególnych parametrów. Na wykresie zaznaczono minimalną ([redacted] zł /QALY) i maksymalną ([redacted] zł/QALY) wartość współczynnika ICUR w wariancie z RSS.

#### Rysunek 2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS



W wariancie bez RSS wnioskowanie odnośnie parametrów modelu, które w największym stopniu wpływają na wynik analizy ekonomicznej jest takie samo jak w wariancie z RSS, przy czym minimalny ICUR w wariancie bez RSS wynosi [redacted] zł /QALY) a maksymalny [redacted] zł/QALY.

#### Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (2 000 symulacji) można stwierdzić, że prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiązać się będzie z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych wynosi około 10%.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%.

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

## Rysunek 3. Wykres scatter plot. Analiza PSA w wariancie z RSS



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	CUA przeprowadzono dla porównania AGA-a vs BSC, które jest zasadnym komparatorem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy (60 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Uzasadniono, że w stanie ESRD przyjęto użyteczność, jak dla powikłań sercowo-naczyniowych (0,705) zamiast wartości wynikającej z Arends 2018 (0,828) ponieważ wartość z Arends 2018 była nierealistycznie wysoka. W opinii Agencji nie uzasadniono wystarczająco dlaczego w stanie ESRD przyjęto akurat wartość dla powikłań sercowych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza została wykonana techniką użyteczności kosztów, ponieważ w AKL wykazano istotną statystycznie przewagę AGA-a nad BSC w zakresie zwiększania klirensu kreatyniny, redukcji nasilenia bólu, zwiększania występowania prawidłowych kłębuszków nerkowych, zmniejszenia liczby kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium, redukcji masy lewej komory serca oraz spadku stężenia Gb3 w osoczu i w osadzie moczu w populacji dorosłych mężczyzn (badania RCT). W badaniach dotyczących populacji dziecięcej obserwowano spadek nasilenia odczuwanego bólu względem wartości wyjściowych (aczkolwiek były to badania jednoramienne). Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętej techniki analitycznej. Wątpliwości analityków budzi jednak uwzględnienie danych wejściowych dla AGA-a na podstawie publikacji Rombach 2013 obejmującej zarówno pacjentów leczonych agalzydazą alfa jak i agalzydazą beta. Wnioskodawca uzasadnia takie podejście faktem, że istnieje niewielka ilość dowodów dla AGA-a, a uwzględnienie wyłącznie danych dla AGA-a nie pozwoliłoby ocenić wnioskowanego leku w pełnej populacji pacjentów. Wnioskodawca uzasadnia to również faktem, że analogiczne podejście zostało zaakceptowane przez NICE w 2016 roku. W opinii Agencji warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że raport NICE 2016 dotyczył innego problemu decyzyjnego, tj. porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) obejmującą zarówno AGA-a jak i AGA-b.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenie modelu stanowi uwzględnienie większości danych wejściowych (prawdopodobieństwo przejść między stanami, prawdopodobieństwo przerwania leczenia, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych, użyteczności) łącznie dla AGA-a i AGA-b, co opisano w rozdziale powyżej. Ograniczenie modelu stanowi również

W stanie „schyłkowa niewydolność nerek” (ESRD), zamiast wartości użyteczności wynikającej z Arends 2018 (0,828) przyjęto użyteczność, jak dla powikłań sercowo-naczyniowych (0,705). Uzasadniono to nierealistycznie wysoką wartością użyteczności w Arends 2018. W opinii Agencji nie uzasadniono wystarczająco dlaczego w stanie ESRD przyjęto akurat wartość dla powikłań sercowych (0,705). Jest to wartość niższa niż w stanie „brak wpływu choroby na narządy” w Arends 2018: 0,851, a także niższa niż to wynika z drugiej publikacji oceniającej stany zdrowia analogiczne do uwzględnionych w modelu, tj. Rombach 2013: 0,744 i może powodować niedoszacowanie ICUR. Jednocześnie w analizie wrażliwości testowano dolną i górną granicę przedziału ufności dla tego parametru (0,67; 0,99), a wynik analizy dla górnej granicy przedziału ufności ( ) w wariancie z RSS i zł/QALY w wariancie bez RSS) był jedynie nieznacznie wyższy (+1%) od wyniku analizy podstawowej.

Największą zmienność wyniku AE odnotowano przy zastosowaniu alternatywnych wartości współczynników kalibrujących dla BSC i dla ERT, ale także podczas modyfikacji średniego wieku początkowego pacjentów ( ). Warto zwrócić uwagę, że w AWA Fabrazyme 2013 założono,

W AWA Fabrazyme 2013 założono też prostszą strukturę niż w obecnie ocenianym modelu, tj. [REDACTED]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez weryfikację poprawności wprowadzonych formuł i analizę kodu VBA, testowanie wpływu na wynik zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Załączony do analizy raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej nie wykazał błędów w funkcjonowaniu modelu.

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania AGA-a w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego. W przeglądzie odnaleziono 3 analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia do analizy (Cannock 2006, Rambach 2013, NICE 2016), a wyniki (lata życia skorygowane o jakość) niniejszej analizy były najbardziej zbliżone do wyników NICE 2016. Jednocześnie w modelu NICE uwzględniono obniżenie użyteczności wynikające z drogi podania terapii ERT (ponieważ ERT porównywano z podawanym doustnie migalastatem) i nie przeprowadzono kalibracji modelu względem oczekiwanych długości życia wynikających z danych epidemiologicznych. W analizie Connock 2006 przyjęto arbitralnie, że stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej całkowicie powstrzymuje postęp choroby Fabry'ego, przez co wyniki zdrowotne z niniejszej analizy były znacząco niższe niż w Connock 2006. W Connock 2006 również nie przeprowadzono kalibracji modelu. Analiza Rambach 2013 szacowała wyniki zdrowotne w odmienny sposób (od momentu narodzin do zgonu) niż w AE Replagal (od momentu rozpoczęcia leczenia AGA-a do zgonu), co uniemożliwia porównanie wyników tych analiz.

Przeprowadzono również walidację zewnętrzną polegającą na porównaniu wymodelowanej oczekiwanej całkowitej długości życia z oczekiwaną całkowitą długością życia w publikacjach: Waldek 2009 dla ERT oraz MacDermot 2011(M) i MacDermot 2011(F) w naturalnym przebiegu choroby. Ponieważ wymodelowana oczekiwana długość życia pacjentów z chorobą Fabry'ego była znacząco wyższa od oczekiwanej przeciętnej całkowitej długości życia wg. publikacji Waldek 2009 (na co zwracał uwagę NICE w ocenie migalastatu w porównaniu do ERT) w aktualnie ocenianym modelu zastosowano dodatkowo współczynnik kalibrujący prawdopodobieństwa przejść między stanami. Ostateczne wyniki modelowania są zbieżne z danymi epidemiologicznymi, jednak nie przeprowadzono porównania wyników modelowania z danymi klinicznymi pochodzącymi z rejestrów klinicznych choroby Fabry'ego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy oszacowali wynik analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu [REDACTED]. W opinii Agencji obliczenia te powinny być traktowane jako wariant podstawowy analizy.

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej – obliczenia własne Agencji

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	AGA-a	BSC	AGA-a	BSC
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	13,53	11,21	13,53	11,21
Efekt inkrementalny [QALY]	2,32		2,32	

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	AGA-a	BSC	AGA-a	BSC
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie AGA-a w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AGA-a vs BSC wyniósł [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ponadto wartości te są wyższe niż w wariancie podstawowym wnioskodawcy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

## 5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR dla porównania AGA-a vs BSC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS.

Jako wynik analizy podstawowej należy jednak traktować wynik obliczeń własnych Agencji, w których zaktualizowano częstość monitorowania skuteczności leczenia zgodnie z zapisami uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia wersji programu lekowego. Zgodnie z oszacowaniami Agencji ICUR dla porównania AGA-a vs BSC wyniósł [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariancie bez RSS. Niezależnie od wariantu analizy wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie 134 514 zł/QALY), a wyniki probabilistycznej analizy wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii lekowej względem BSC wynosi 0%.

Główne ograniczenie analizy odnosi się do uwzględnienia danych dotyczących skuteczności AGA-a i AGA-b, podczas gdy w analizie należałoby uwzględnić dane wyłącznie dla AGA-a. Ograniczenie analizy stanowi także fakt, że struktura modelu nie odzwierciedla w pełni populacji wnioskowanej.

<sup>2</sup> 134 514 zł/QALY

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem przedłożonej AWB jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa), stosowanego w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest zbliżona do perspektywy NFZ i z tego powodu została pominięta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w leczeniu choroby Fabry'ego;
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ leku Replagal zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę, spośród wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja



## Koszty

Uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj. uwzględniono koszt:

- stosowania agalzydazy alfa (na podstawie wniosku refundacyjnego);
- podania leku (świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”);
- monitorowania leczenia (w przypadku zastosowania agalzydazy w ramach świadczenia „kwalifikacja do leczenia chorób ultraradzkich oraz weryfikacja jego skuteczności” oraz rocznego ryczału za diagnostykę zarówno w ramieniu AGA-a jak i BSC);
- leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	■	■	■	■

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Replagal wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS wyniosą ok. ■ zł w pierwszym roku, ok. ■ zł w drugim roku, ok. ■ zł w trzecim roku i ok. ■ zł w czwartym roku refundacji. Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniosą w kolejnych latach ok. ■ zł, ■ zł, ■ zł i ■ zł.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]							
	bez RSS				z RSS			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]							
	bez RSS				z RSS			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz nowy</b>								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■

\*Obejmują koszty podania wnioskowanego leku, koszty działań niepożądanych, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia powikłań

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. 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	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie w pełni wyjaśniono dlaczego w wariantach podstawowym analizy [redacted] będzie stosowało wnioskowany lek w przypadku objęcia go refundacją. Wnioskodawca w uzasadnieniu powołał się na opinię lekarzy prowadzących pacjentów w ramach programów charytatywnych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL wnioskodawcy wskazano BSC jako jedyny komparator, podczas gdy w AWB [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie ma możliwości porównania założeń wnioskodawcy z danymi NFZ dotyczącymi liczby pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego (kod ICD-10: E75.211), ponieważ zgodnie z pismem znak DGL.4501.138.2018 2018.31729.LS przekazanym przez NFZ do MZ dnia 5.06.2018 system informatyczny NFZ pozwala na gromadzenie danych opisanych pięciodzianowym kodem ICD-10, tj. w tym przypadku kodem E75.2 – inne sfingolipidozy (a więc szerszym niż wnioskowane wskazanie).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zadeklarowane we wniosku wielkości dostaw leku są spójne z założeniami scenariusza podstawowego wnioskodawcy i jednocześnie niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania obliczonego na podstawie scenariusza maksymalnego analizy wrażliwości.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W szczególności dotyczy to uwzględnionych w modelu danych dotyczących prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami na podstawie holenderskiego rejestru pacjentów Rombach 2013 leczonych zarówno agalzydazą alfa jak i agalzydazą beta, co szczegółowo zostało omówione w rozdziale 5 AWA. Ograniczenie modelu stanowi również uwzględnienie w nim kosztów monitorowania skuteczności leczenia agalzydazą alfa

które powoduje niedoszacowanie kosztów leczenia wnioskowaną technologią. W rozdziale 6.3.3 przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji, w których uwzględniono monitorowanie zgodnie z uzgodnioną treścią wnioskowanego PL.

Przy obliczaniu populacji docelowej uwzględniono

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne w scenariuszach skrajnych z perspektywy NFZ**

Wariant	Bez RSS [mln zł]				Z RSS [mln zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz podstawowy								
Scenariusz minimalny								
Scenariusz maksymalny								

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wykazała konieczność zmiany danych dotyczących częstotliwości monitorowania skuteczności leczenia agalzydazą alfa w ramach wnioskowanego PL. W obliczeniach własnych uwzględniono, że monitorowanie skuteczności W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych oraz różnicę między scenariuszem podstawowym, a obliczeniami własnymi Agencji

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że uwzględnienie monitorowania leczenia skutkuje wzrostem wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ o około w II-IV roku horyzontu czasowego analizy zarówno w wariantcie bez RSS jak i w wariantcie z RSS.

**Tabela 41. Wyniki obliczeń własnych – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ**

Wariant	Bez RSS [mln zł]				Z RSS [mln zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz podstawowy								
Ocena skuteczności leczenia co 6 miesięcy								
Różnica między obliczeniami własnymi Agencji, a scenariuszem podstawowym								

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Replagal (agalzydaza alfa) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o ok. zł w pierwszym roku, ok. zł w drugim roku, ok. zł w trzecim roku i ok. zł w czwartym roku refundacji. Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniosą w kolejnych latach ok. zł, zł, zł i zł.

W 2013 roku w Agencji oceniano analizy dla agalzydazy beta (AWA Fabrazyme 2013), gdzie populację docelową oszacowano w wariancie prawdopodobnym na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z wprowadzenia do refundacji odpowiedników biopodobnych dla leku Mabthera (rytuksymab). W związku z zapisami ustawy refundacyjnej urzędowa cena zbytu limitowej dawki dobowej odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny za LDD jedyne leku refundowanego w danym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Replagal we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej dla wariantu podstawowego bez uwzględnienia RSS.

**Tabela 42. Wyniki analizy racjonalizacyjnej**

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [mln zł]
Koszty inkrementalne – wariant podstawowy bez RSS	
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	-248
Różnica	

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego PL w podziale na poszczególne części tego programu. Ponieważ w 2013 roku oceniany był w Agencji lek Fabrazyme (agalzydaza beta) w chorobie Fabry'ego, tam gdzie to zasadne porównano zapisy obecnie wnioskowanego PL z programem ocenianym w 2013 roku. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, nie otrzymano uwag od ekspertów klinicznych do wnioskowanego PL.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór  $\alpha$ -galaktozydazy A), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.09.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Replagal, agalsidase. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację – walijską AWMSG 2007 oraz 1 rekomendację negatywną – kanadyjską CADTH 2004. W rekomendacji AWMSG 2007 wskazano, iż przegląd badań klinicznych wskazuje na poprawę wszystkich badanych parametrów po zastosowaniu wnioskowanej terapii. Natomiast CADTH w 2004 roku zwróciła uwagę na brak wiarygodnych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność terapii.

Dodatkowo odnaleziono informację, że terapia ERT jest obecnie finansowana w leczeniu ChF w Australii w ramach Programu Lekowego Ratującego Życie. Dostępne są dwa leki: agalzydaza alfa oraz agalzydaza beta.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

**Tabela 43 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla Replagalu w leczeniu choroby Fabry'ego**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>AWMSG 2007 (Walia)</b>	Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego.	<u>Stanowisko:</u> Replagal (agalzydaza alfa) jest rekomendowany do użycia w ramach NHS Wales (Walijskiej Narodowej Służby Zdrowia). <u>Uzasadnienie:</u> Przeglądy badań klinicznych wskazują na poprawę wszystkich badanych parametrów po zastosowaniu agalzydazy alfa w porównaniu do placebo.
<b>CADTH 2004 (Kanada)</b>		<u>Stanowisko:</u> Replagal (agalzydaza alfa) nie powinien być refundowany. <u>Uzasadnienie:</u> Pomimo poprawy niektórych surogatów po zastosowaniu agalzydazy alfa brak jest wiarygodnych badań randomizowanych opisujących poprawę istotnych klinicznie parametrów.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Bez ograniczeń	Nie
Belgia	100%	Zdiagnozowana choroba Fabry'ego + jedno z powikłań: zaburzona funkcja nerek, dializy lub przeszczep; kardiomiopatia; ból neuropatyczny; zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	Brak danych	zespół ekspertów decyduje o zasadności terapii	Tak
<b>Cypr</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	Bez ograniczeń	Nie
Dania	100%	Bez ograniczeń	Nie
<b>Estonia</b>	100%	Zespół ekspertów decyduje o zasadności terapii	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Bez ograniczeń	Nie
Francja	100%	Bez ograniczeń	Nie
<b>Grecja</b>	100%	Zgoda płatnika na rozpoczęcie terapii, prośba o zgodę wznawiana co miesiąc	Nie
Hiszpania	100%	Bez ograniczeń	Nie
Holandia	100%	Na podstawie kryteriów włączenia/wyłączenia na poziomie szpitala + zgoda na finansowanie na poziomie centralnym	Tak
Irlandia	100%	Bez ograniczeń	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	100%	Bez ograniczeń	Nie
<b>Litwa</b>	100%	Indywidualna zgoda MZ	Tak
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	100%	Indywidualna zgoda MZ	Tak
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Bez ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Indywidualna zgoda MZ	Nie
<b>Portugalia</b>	100%	Bez ograniczeń	Nie
<b>Rumunia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowenia</b>	100%	Bez ograniczeń	Nie
Szwajcaria	100%	Bez ograniczeń	Nie
Szwecja	100%	Bez ograniczeń	Nie
<b>Węgry</b>	100%	Bez ograniczeń	Nie
Wie ka Brytania	100%	Na podstawie kryteriów określonych przez NHS	Nie
Włochy	100%	Bez ograniczeń	Nie

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUTOSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 08.08.2018). Za kraje

o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Replagal jest obecnie refundowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 8 krajach o poziomie PKB zbliżonym do Polski. Poziom refundacji w 23 z 24 krajów wynosi 100%, jedynie w przypadku Chorwacji wnioskodawca nie podał danych.

Często występują ograniczenia w refundacji wnioskowanej terapii. W przypadku Chorwacji i Estonii o zasadności refundacji decyduje zespół ekspertów. Na Litwie, Łotwie oraz w Norwegii indywidualną decyzję dotyczącą refundacji wydaje minister zdrowia. W Belgii warunkiem refundacji jest zdiagnozowanie choroby Fabry'ego z jednym z powikłań. W Grecji wymagana jest zgoda płatnika na rozpoczęcie terapii z comiesięcznym wznawianiem prośby o zgodę. W Holandii decyzja refundacyjna wydawana jest na podstawie kryteriów włączania/wyłączania oraz zgody na finansowanie na poziomie centralnym. W Wielkiej Brytanii zgodę na refundację uzyskuje się na podstawie kryteriów określonych przez NHS. W 4 krajach – Chorwacji, Holandii, Litwie i Łotwie wprowadzono instrumenty dzielenia ryzyka.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.07.2018 r., znak PLR.4600.903.2018.11.PB (data wpływu do AOTMiT 31.07.2018 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 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Replagal, agalzydaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiol. 3,5 ml, EAN: 5909990999514

w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)".

Lek Replagal był oceniany w Agencji w chorobie Fabry'ego w 2009 roku, jednak prace nad tym zleceniem zostały zakończone z mocy art. 77 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji. W 2009 oraz w 2013 roku w AOTM oceniany był produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu zdrowotnego w analogicznym, do obecnie ocenianego, wskazaniu. Zarówno w 2009 jak i 2013 roku Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTM były negatywne ze względu na brak wystarczających dowodów klinicznych oraz bardzo wysoką ceną leku, wielokrotnie przewyższającą próg efektywności kosztowej w Polsce.

### Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego jest genetyczną chorobą rzadką spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Wyróżnia się postać klasyczną choroby (brak aktywności enzymu) oraz postać nieklasyczną, w której symptomy pojawiają się w późniejszym okresie i dotyczą głównie jednego organu.

Główne objawy pojawiające się w wieku młodzieńczym to zaburzenia neurologiczne, charakterystyczne rozsiane zmiany skórne, objawy oczne, postępujące upośledzenie słuchu. W wieku dorosłym dołączają się objawy ze strony serca, objawy uszkodzenia nerek. Najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są jednak incydenty sercowo-naczyniowe, które są odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów z chorobą Fabry'ego (45–50 lat u mężczyzn i 50-60 lat u kobiet). Nasilenie objawów zależy również od stopnia niedoboru enzymu.

Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby, a leczenie przyczynowe na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej, czyli podawaniu rekombinowanego analogu naturalnego enzymu. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu alfa-galaktozydazy A: agalzydaza alfa (Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme). Od 2016 roku na terenie UE została zarejestrowana w leczeniu choroby Fabry'ego terapia chaperonowa migalastatem (produkt leczniczy Galafold), jednak jest ona zarejestrowana do stosowania wyłącznie u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego i wrażliwą mutacją.

### Alternatywne technologie medyczne

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej i praktycznej stosowania leku Replagal we wnioskowanym wskazaniu względem placebo oraz, na prośbę analityków Agencji, również względem agalzydazy beta. Wyniki badań RCT jak i opartych na rejestrach medycznych wskazują na korzystniejsze efekty leczenia agalzydazą alfa w zakresie stabilizacji większości ocenianych parametrów kardiologicznych, nefrologicznych, a także związanych z nasileniem bólu w porównaniu do placebo. Brak jest natomiast dowodów potwierdzających wyższą skuteczność kliniczną którejkolwiek terapii ERT (AGA-a czy AGA-b).

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, przeprowadzone na małej populacji (łącznie 41 pacjentów). Do badań tych włączono [redacted] zatem wyników nie można odnosić do całkowitej populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki

odnalezionych badań w większości odnoszą się do zastępczych punktów końcowych takich jak spichrzanie Gb3, natomiast brakuje wiarygodnych danych dotyczących śmiertelności oraz innych istotnych klinicznie punktów końcowych.

Wyniki badań RCT, w 6-miesięcznym okresie obserwacji, wykazały istotną statystycznie przewagę agalzydazy alfa w porównaniu z placebo w zakresie redukcji nasilenia bólu. Ponadto istotnie statystycznie korzystniejsze w porównaniu z PLC były wyniki odnośnie: zwiększania klirensu kreatyniny, zwiększania występowania prawidłowych kłębuszków nerkowych, zmniejszania liczby kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium, redukcji masy lewej komory serca oraz spadku stężenia Gb3 w osoczu i w osadzie moczu.

W badaniach opartych na rejestrach medycznych, wśród pacjentów leczonych AGA-a w badaniu Mehta 2009 odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika LVMi, natomiast w badaniach Beck 2004, Hoffmann 2005 oraz Mehta 2009 istotną statystycznie poprawę w odczuwaniu dolegliwości bólowych względem wartości wyjściowych. W zakresie oceny jakości życia odnotowano istotną statystycznie poprawę u 59 pacjentów z badania Hoffmann 2005 w pierwszym roku leczenia, a poprawa ta utrzymywała się do końca drugiego roku terapii.

Wyniki badań wtórnych, odnalezionych przez wnioskodawcę, również wskazują na co najmniej umiarkowaną skuteczność agalzydazy alfa w zakresie rozpatrywanych punktów końcowych, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, iż istotne klinicznie poprawa występuje głównie u pacjentów w początkowym stadium choroby, a populacje w badaniach włączonych do przeglądów są małe.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniach dotyczących leczenia agalzydazą alfa nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do placebo, występowały łagodne reakcje związane z wlewem oraz miano przeciwciał IgG 1:2. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Należy zwrócić uwagę, iż wyniki badań opracowanych na podstawie rejestrów medycznych wskazują na znaczne zwiększenie występowania depresji, nadciśnienia, upośledzenia słuchu, rogówki wirowatej i duszności u pacjentów po 4-letnim leczeniu AGA-a. Trudno jednak wnioskować o negatywnym wpływie leku na większą częstość występowania tych zdarzeń, ponieważ brak jest takich danych w badaniach grupą kontrolną.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR dla porównania AGA-a vs BSC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS. Jako wynik analizy podstawowej należy jednak traktować wynik obliczeń własnych Agencji ([redacted] zł/QALY w wariancie z RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariancie bez RSS), w których zaktualizowano częstość monitorowania skuteczności leczenia zgodnie z zapisami uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia wersji programu lekowego. We wszystkich wariantach analizy wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie 134 514 zł/QALY).

Główne ograniczenie analizy odnosi się do uwzględnienia danych dotyczących skuteczności AGA-a i AGA-b, podczas gdy w analizie należałoby uwzględnić dane wyłącznie dla AGA-a. Ograniczenie analizy stanowi także fakt, że struktura modelu nie odzwierciedla w pełni populacji wnioskowanej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Replagal (agalzydaza alfa) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o ok. [redacted] zł w pierwszym roku, ok. [redacted] zł w drugim roku, ok. [redacted] zł w trzecim roku i ok. [redacted] zł w czwartym roku refundacji. Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniosą w kolejnych latach ok. [redacted] zł, [redacted] zł, [redacted] zł i [redacted] zł.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

  
  
**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację – walijską AWMSG 2007 oraz 1 rekomendację negatywną – kanadyjską CADTH 2004. Rekomendację pozytywną uzasadniono lepszymi wynikami badań klinicznych agalzydazy alfa w porównaniu do placebo, natomiast w rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak badań randomizowanych potwierdzających skuteczność wnioskowanej terapii.

**Uwagi dodatkowe**

W 2016 roku na terenie UE (a w 2018 w USA) w leczeniu choroby Fabry'ego został zarejestrowany migalastat (produkt leczniczy Galafold). Jest on farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form AGA-a, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. W związku z tym, że dotyczy tylko niektórych mutacji, nie jest on skuteczny u wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego. W 2016 roku w raporcie NICE migalastat został zarekomendowany w leczeniu choroby Fabry'ego jako opcja terapeutyczna alternatywna w stosunku do terapii ERT (wybór terapii pozostawiono do decyzji lekarza i pacjenta).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (<b>§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W rozdziale 11 analizy klinicznej przedstawiono informację, że badanie NCT01363492 obecnie jest w toku, podczas gdy wyniki wspomnianego badania zostały przedstawione w publikacji Goker-Kaplan et al. 2016 (An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naïve to enzyme replacement therapy. Drug Des Devel Ther. 2016 May 25;10:1771-81), która nie została uwzględniona w AKL.</p>	TAK	Uwzględniono.
<p>2. Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera:</p> <p>a. zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (<b>§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia</b>)</p> <p>b. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (<b>§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia</b>)</p> <p>c. oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (<b>§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Do wyznaczenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu analizie ekonomicznej zostały wykorzystane dane z holenderskiego rejestru pacjentów Rombach 2013 leczonych zarówno agalzydazą alfa jak i agalzydazą beta. Jednocześnie w analizie nie wykazano, że skuteczność agalzydazy alfa jest taka sama jak skuteczność agalzydazy beta. W niniejszym modelu należałoby wykorzystać dane od pacjentów leczonych jedynie agalzydazą alfa.</p>	NIE	Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko, że wykorzystanie danych dla AGA-b jest zasadne i pozwala ocenić skuteczność wnioskowanej technologii w pełnej populacji docelowej. Uwagi Agencji przedstawiono w odpowiednich rozdziałach AWA.
<p>3. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4, (<b>§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a. Nie wyjaśniono przyjęcia średniego wieku wejścia do modelu. W analizie wnioskodawcy przyjęto średni wiek wejścia do modelu jako 36 lata, podczas gdy średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania choroby Fabry'ego na podstawie międzynarodowego rejestru Fabry Registry wynosi 26,4 lata u mężczyzn i 33,9 lat u kobiet;</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>b. <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 200px; height: 1.2em; vertical-align: middle;"></span></p>	?	Przeprowadzono dodatkowy wariant analizy wrażliwości, który wskazuje, że parametr ten nie ma dużego wpływu na wynik analizy.



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[Redacted]		
<p>c. w analizie wnioskodawcy przyjęto schemat leczenia działań niepożądanych na podstawie analizy NICE 2016. W opinii Agencji wyjaśnienie założeń analizy poprzez odwołanie się do założeń innej analizy (bez wyjaśnienia jakie to były założenia i odniesienia ich do warunków polskich) jest niewystarczające.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (<b>§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a. [Redacted];</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>b. Nie wyjaśniono przyjęcia średniego wieku wejścia do modelu. W analizie wnioskodawcy przyjęto średni wiek wejścia do modelu jako 36 lat, podczas gdy średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania choroby Fabry'ego na podstawie międzynarodowego rejestru Fabry Registry wynosi 26,4 lata u mężczyzn i 33,9 lat u kobiet.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>5. Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (<b>§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza nie zawiera wariantu oszacowania zakładającego większe zużycie leku ze względu na konieczność utylizacji niewykorzystanej zawartości fiolki.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>6. Dokument elektroniczny dołączony do analizy wpływu na budżet nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (<b>§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Model nie umożliwia łatwej weryfikacji wyników wariantów 5-10 analizy wrażliwości.</p>	?	Wyjaśniono w jaki sposób uzyskać wyniki analizy wrażliwości.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Informacje wstępne:

- Nie podano informacji o konflikcie interesów/ źródle finansowania opisywanych rekomendacji wykorzystanych w analizie.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie podano kompetencji niezbędnych do zastosowania ocenianej technologii.

### Analiza kliniczna:

- Wnioskodawca w przedstawionej analizie klinicznej oprócz badań dla pacjentów leczonych agalzydazą alfa uwzględni również wyniki badań dla populacji leczonej agalzydazą beta, co nie jest zgodne z przedłożonym wnioskiem

### Analiza ekonomiczna:

- Nie załączono uzasadnienia ceny
- Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE pochodzą z badania uwzględnionego w AKL wnioskodawcy, jednak obejmują dane zarówno dla AGA-a jak i AGA-b, co nie jest w pełni uzasadnione. Do tego zagadnienia odniesiono się w odpowiednich rozdziałach AWA.

### Analiza wpływu na budżet:

- Nie w pełni uzasadniono założenia dotyczące przejęcia rynku

## 14. Źródła

### Badania pierwotne

- Arends 2018** Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. February 2018. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104863.
- Beck 2004** Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(12):838-844
- Beck 2015** Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West M, Wijatyk A, Giugliani R. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3:21-27
- Beck 2018** Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, Giugliani R. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 14:31-35
- Feriozzi 2012** Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(1):60-69
- Goker-Alpan 2015** Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien Y-HH, Weinreb N, Wijatyk A, Chang P, Martin R. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naïve or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. *JIMD Rep*. 2015;23:7-15. doi:10.1007/8904\_2015\_422
- Goker-Alpan 2016** Goker-Alpan et al. 2016 (An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naive to enzyme replacement therapy. *Drug des Devel Ther*. 2016 May 25; 10:1771-81)
- Hoffmann 2005** Hoffmann B, Garcia De Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: Data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42(3):247-252
- Hoffmann 2007a** Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy - A retrospective analysis from the Fabry outcome survey. *Clin J Pain* 2007; 23(6):535-542
- Hughes 2008** Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart (british cardiac society)* 2008; 94(2):153-158
- Hughes 2011** Hughes DA, Barba Romero MA, Hollak CE, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab* 2011; 103(3):207-214
- Linthorst 2004** Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004; 66(4):1589-1595
- Mehta 2009** Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374(9706):1986-1996
- Ramaswami 2007** Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, Santus F, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007; 96(1):122-127
- Ramaswami 2012** Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet* 2012; 81(5):485-490
- Ries 2006** Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006; 118(3):924-932

- Rombach 2013** Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 19;8:29.
- Schiffmann 2001** Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE and Brady RO (2001) Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 285:2743-2749.
- Schiffmann 2010** Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, Quirk JM, Zirzow GC, Borowski M, Loveday K, Anderson T, Gillespie F, Oliver KL, Jeffries NO, Doo E, Liang TJ, Kreps C, Gunter K, Frei K, Crutchfield K, Selden RF, Brady RO. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(1):365-370.
- Schiffmann 2014** Schiffmann R, Pastores GM, Lien YH, Castaneda V, Chang P, Martin R, Wijatyk A. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:169

#### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ACMG 2011** Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, et al. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *ACMG Standards and Guidelines, Genetics in Medicine.* Volume 13, Number 5, May 2011.
- Australijski Program Rządowy 2015** Australian Government Department of Health. Life saving Drugs Programme (LSDP) guidelines and application form for subsidised treatment for Fabry disease. January 2015.
- AWMSG 2007** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report. Agalsidase  $\alpha$  (Replagal®) Shire Human Genetic Therapies. Advice No: 1107 – October 2007.
- CADTH 2004** Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Agalsidase  $\alpha$  (Replagal™- Transkaryotic Therapies Inc.). November 24, 2004.
- EFWG 2015** Biegstraaten et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015)
- Has Sante 2010** Haute Autorite de Sante. Guide – affection de longue duree. Maladie de Fabry. Protocole national de diagnostic et de soins. Novembre 2010
- Politei 2015** Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 22 (2016) 568-576.
- Sirrs 2017** Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017

#### Pozostałe publikacje

- AWA Fabrazyme 2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydazy beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry'ego. Analiza Weryfikacyjna. 2.08.2013 Warszawa
- ChPL Replagal** Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Replagal
- ChPL Fabrazyme** Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Fabrazyme
- ChPL Galafold** Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Galafold
- EPAR Replagal** Raport EMA dotyczący produktu Replagal. Dostęp 20.09.2018
- Raport 2018 SRChF** Raport Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Czerwiec 2018
- NICE 2016** Migalastat for treating Fabry disease. Published: 22 February 2017
- Vedder 2008** Anouk C. Vedder, Frank Breunig, Wilma E. Donker-Koopman, Kevin Mills, Elisabeth Young, Bryan Winchester, Ineke J.M. Ten Berge, Johanna E.M. Groener, Johannes M.F.G. Aerts, Christoph Wanner, Carla E.M. Hollak. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: Effects on antibody formation and GL-3.
- Bielak 2017** Joanna Bielak, Elżbieta Czyżyk, Agnieszka Ługowska, Anna Tyłki-Szymańska. Choroba Fabry'ego u członków jednej rodziny - trudności diagnostyczne związane z polimorfizmem genowym.
- Wesołek-Kamińska 2009** Beata Wesołek Kamińska, Ewa Emich-Widera, Justyna Surmik. Choroba Fabry'ego jako problem wielospecjalistyczny

**Kucharczyk-Foltyn  
2011** Aneta Kucharczyk-Foltyn. Manifestacja kardiologiczna choroby Fabry'ego — droga do rozpoznania. Opis przypadku. 2011. CardioMedica — Poradnia Kardiologiczna, Busko-Zdrój

## 15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, ██████████, Kraków 2018

Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, ██████████, Kraków 2018

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, ██████████, Kraków 2018

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet płatnika razem z analizą racjonalizacyjną dla leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, ██████████, Kraków 2018

Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Replagal (agalzydaza alfa) zgodnie z uwagami AOTMiT. 3