



Rekomendacja nr 97/2018

z dnia 19 października 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2) **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednak należy mieć na uwadze, że mimo zastosowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, technologia lekowa jest nieefektywna kosztowo.

Analiza kliniczna została oparta m.in. na 2 badaniach randomizowanych porównujących zastosowanie agalzydazy alfa z placebo. W wyniki analizy skuteczności odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z nasileniem bólu oraz surogatowych punktów końcowych, takich jak stężenie globotriaosyloceramidu w osoczu czy parametrów odnoszących się do prawidłowego funkcjonowania serca i nerek. Należy jednak mieć na uwadze, że populacja w powyższych badaniach była niewielka oraz nie odpowiadała w pełni populacji zawartej w programie lekowym. Dodatkowo włączono do analizy retrospektywne badania, które powstały na podstawie danych z rejestrów monitorujących dane dotyczące osób chorych na chorobę Fabry’ego. Populacja zawarta w badaniach jest znacznie szersza oraz bardziej liczna niż w badaniach randomizowanych. Wyniki zawarte w tych publikacjach potwierdzają wyniki z badań randomizowanych, jednak należy mieć na uwadze, że są to badania niższej jakości. Zidentyfikowano również badania odnoszące do populacji pediatrycznej, w kontekście skuteczności klinicznej i praktycznej. Badania te również potwierdzają wnioski płynące z badań randomizowanych.



W badaniach dotyczących leczenia agalzydazą alfa nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu Schiffmann 2001 w grupie stosującej agalzydazę alfa, częściej, w porównaniu do grupy stosującej placebo występowały łagodne reakcje związane z wlewem oraz miano przeciwciał IgG 1:2, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. 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 agalzydazą alfa. Trudno jednak wnioskować o negatywnym wpływie leku na zwiększenie częstości występowania powyższych zdarzeń.

Wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie agalzydazy-alfa we wnioskowanym wskazaniu.

W wyniku analizy ekonomicznej odnotowano, że wnioskowana technologia lekowa jest nieopłacalna kosztowo w stosunku do prognozy opłacalności mimo aktualnie uwzględnionego instrumentu dzielenia ryzyka, zatem wymaga on znacznego pogłębienia.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że przy uwzględnieniu aktualnie zaproponowanej ceny leku wystąpi znaczny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego.

Z dwóch odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, jedna była pozytywna oraz jedna negatywna. W negatywnej rekomendacji CADTH 2004 wskazano na niewielką ilość dowodów naukowych oraz znaczne koszty leku zaproponowane przez producenta.

Mając na uwadze powyższe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne osób z chorobą Fabry'ego, Prezes Agencji uważa za zasadne finasowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, znacznego pogłębienia instrumentu podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiol. 3,5 ml, EAN: 5909990999514, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKCYJNA] zł.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek stosowany w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną mutacją genu kodującego enzym lizosomalny alfa-galaktozydazy A, a w efekcie jego niedoborem. Fizjologicznie, enzym ten łączy się z glikosfingolipidami, głównie z globotriaosylceramidem (Gb3), powodując ich rozkład. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach (głównie w nerkach, sercu i mózgu) i płynach ustrojowych. Postępująca akumulacja 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.

Wyróżnia się postać klasyczną choroby oraz postać nie-klasyczną, w której symptomy pojawiają się w późniejszym okresie i dotyczą głównie jednego organu.

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 rozlane zmiany skórne – naczylniaki 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.

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).

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).

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie nie ma w Polsce technologii finansowanych ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Agalzydaza beta (AGA-b) (lek Fabrazyme), zarejestrowana na terenie Unii Europejskiej w leczeniu choroby Fabry'ego, jest obecnie stosowana w Polsce w ramach programów charytatywnych finansowanych przez podmiot odpowiedzialny.

W związku z powyższym, wnioskodawca jako komparator wybrał [redacted] Agencja uznała [redacted], jako głównego komparatora, za zasadny, natomiast terapię agalzydazą beta, za komparator dodatkowy.

Uwzględnienie dodatkowego komparatora uzasadniają wytyczne kliniczne, które jako technologie alternatywne do enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, ang. enzyme replacement therapy) agalzydazą alfa wskazują ERT agalzydazą beta lub terapię migalastatem (Galafold).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Replagal, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (1mg/1ml) zawiera substancję agalzydazę alfa (AGA-a). Produkt jest podawany w postaci infuzji dożylniej.

Mechanizm działania leku, polega na katalizowaniu hydrolizy Gb3. Leczenie powoduje zmniejszenie gromadzenia Gb3 m.in. w komórkach śródbłonna i śródmiąższowych.

Wnioskowane wskazanie: „Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego” odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu produktu leczniczego Replagal, lecz wnioskowany program lekowy „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)”

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:

- w populacji dorosłych z chorobą Fabry'ego w oparciu o 2 randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. randomized clinical trial), prospektywne, podwójnie zaślepienie porównujące ocenianą interwencję z placebo (PLC):
 - Hughes 2008 – okres obserwacji: 6 miesięcy + 24 miesiące okres obserwacji open-label; interwencja w grupie badawczej: AGA-a, interwencja w grupie kontrolnej: PLC; liczba pacjentów: grupa badawcza: 7 osób, grupa kontrolna: 8 pacjentów;
 - Schiffmann 2001 – okres obserwacji: 6 miesięcy + 4-4,5 roku okres obserwacji; interwencja w grupie badawczej: AGA-a, interwencja w grupie kontrolnej: PLC; liczba pacjentów: grupa badawcza: 14 osób, grupa kontrolna: 12 pacjentów;
- W populacji pediatrycznej z chorobą Fabry'ego:
 - TKT023 (publikacja Ries 2006) – okres obserwacji: 6 miesięcy; kliniczne badanie otwarte, prospektywne; badanie miało na celu ocenę terapii AGA-a u dzieci z chorobą Fabry'ego; liczba dzieci: 24; ocena NICE: 6/8;
 - TKT029 (publikacje: Schiffmann 2010, Schiffmann 2014) – faza wydłużona badania TKT 023; okres obserwacji: 4 i 6,5 lat; liczba dzieci: 17 po 4 latach oraz 11 po 6,5 latach; ocena NICE: 6/8;

ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego:

- w populacji pacjentów mieszanej grupy wiekowej (średnie wieku pacjentów w poszczególnych publikacjach wynosiły od 34 do 54 lat) w oparciu o:
 - 7 publikacje na podstawie rejestrów: Beck 2004 (ocena NICE: 5/8), Hoffman 2005 (ocena NICE: 5/8), Mehta 2009 (ocena NICE: 6/8), Hughes 2011 (ocena NICE: 6/8), Feriozzi 2012 (ocena NICE: 6/8), Beck 2015, Beck 2018 (ocena NICE: 6/8) – liczebność populacji: od 545 do ponad 2 tys.; okresy obserwacji: od 2 do 5 lat.
- w populacji pediatrycznej z chorobą Fabry'ego w oparciu o:

- 3 publikacje na podstawie rejestru FOS: Ramaswami 2007 (ocena NICE: 6/8), Hoffmann 2007a (ocena NICE: 6/8), Ramaswami 2012 (ocena NICE: 6/8); liczba dzieci: od 13 do 98; okres obserwacji: od 23 tygodni do 24 miesięcy;

Do powyższej oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego wykorzystano rejestry:

- FOS (Fabry Outcome Survey) – europejski rejestr pacjentów z chorobą Fabry’ego, którzy otrzymują ERT lub są kandydatami do leczenia AGA-a. Rejestr funkcjonuje od 2001 roku;
- Holenderski rejestr chorych – powstał w celu monitorowania naturalnego przebiegu choroby Fabry’ego oraz wyników leczenia ERT;
- CFDI (Canadian Fabry Disease Initiative) – kanadyjski rejestr pacjentów z chorobą Fabry’ego, który powstał w celu długoterminowej oceny chorych z chorobą Fabry’ego. Rejestr funkcjonuje od 2006 roku;

Dodatkowe porównanie AGA-a a AGA-b:

- Badanie Arends 2018 – badanie porównujące skuteczność agalzydazy alfa i agalzydazy beta. Wielośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe. Chorzy otrzymywali agalzydazę alfa (N=248) i agalzydazę beta (N=139); mediana okresu obserwacji: 4,9 lat (zakres: 0,8-14,4).

Ocena jakości badań randomizowanych została wykonana za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego: W badaniach Hughes 2008 oraz Schiffmann 2001, ze względu na brak dokładnego opisu metody randomizacji, uznano ryzyko popełnienia błędu metody randomizacji za niejasne. Ponadto uznano, że w odniesieniu do badania Hughes 2008 w domenie „inny czynnik” ryzyko popełnienia błędu jest wysokie, ponieważ z informacji podanych w publikacji wynika, że sponsor badania był zaangażowany w analizę wyników badania, a badacze otrzymywali granty od producenta leku. Wnioskodawca w ramach powyższej domeny uznał ryzyko za niejasne. W ramach pozostałych domen ryzyko popełnienia błędu uznano za niskie.

W analizie klinicznej zastosowano następujące kwestionariusze oraz skale:

- BPI (krótki inwentarz bólu, ang. Brief Pain Inventory) – służy do pomiaru stopnia nasilenia dolegliwości bólowych. Narzędzie do oceny nasilenia bólu i jego wpływu na życie pacjenta. Wyższy wynik świadczy o silniejszym bólu.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametr:

- MD (ang. mean difference) – średnia różnic.

Skuteczność kliniczna

Wyniki w populacji dorosłych

W porównaniu AGA-a vs PLC na podstawie badań randomizowanych istotny klinicznie punkt końcowy: poziom bólu neuropatycznego uzyskał istotność statystyczną jedynie w badaniu Schiffmann 2001. W 6-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice średnich wyników kwestionariusza w stosunku do wartości początkowych na korzyść grupy stosującej AGA-a w porównaniu do grupy stosującej PLC w ramach podskal kwestionariusza BPI:

- Ocena najsilniejszego natężenia bólu bez stosowania leków przeciwbólowych: MD=-2,56 (95% CI:-4,51;-0,61);
- Typowe natężenie bólu: MD=-2,00 (95% CI:-3,66;-0,34);
- Ocena wpływu bólu na funkcjonowanie: MD=2,10 (95% CI:-3,92;0,28).

Ponadto, w 6-miesięcznych okresach obserwacji odnotowano również istotne statystycznie wyniki w ramach:

- czynności nerek (badanie Schiffmann 2001):

- średnia różnic w ramach klirensu kreatyniny na korzyść grupy stosującej AGA-a w porównaniu do grupy stosującej PLC: MD=18,20 ml/min/1,73m² (95% CI: 4,91; 31,49);
- oceny histopatologicznej nerek (badanie Schiffmann 2001):
 - średnia różnic na korzyść grupy stosującej AGA-a w porównaniu do PLC w ramach:
 - odsetka prawidłowych kłębuszków nerkowych: MD= 24,1 (95% CI: 7,85; 40,35);
 - odsetka kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium: MD= -29,00 (95% CI: (-46,25; -11,75));
 - odsetka kłębuszków nerkowych z ogniskowym segmentalnym szklwieniem: MD=7,00 (95% CI: 1,51;12,49);
- oceny parametrów sercowych (badanie Hughes 2008 i Schiffmann 2001):
 - Średnia różnic na korzyść grupy stosującej AGA-a w porównaniu do PLC w ramach oceny masy lewej komory serca wg badania MRI (rezonansu magnetycznego): MD= -33,30 g (95% CI: -58,04; 8,56);
- oceny stężenia Gb3 (Hughes 2008 i Schiffmann 2001):
 - średnia różnic na korzyść grupy stosującej AGA-a w porównaniu do PLC w ramach:
 - stężenia Gb3 w osoczu:
 - w badaniu Schiffmann 2001 – MD: -5,79 nmol/ml (95% CI: -7,65; -3,93);
 - w badaniu Hughes 2008 – MD: -6,77 nmol/ml (95% CI: -8,82; -4,72);
 - stężenie Gb3 w osadzie moczu:
 - w badaniu Schiffmann 2001 – MD: -1019,00 nmol/g kreatyniny (95% CI: -1975,77; -62,2);
 - w badaniu Hughes 2008 – MD: -1027,00 nmol/24 godz. (95% CI: -1919,58; -134,42);

Dodatkowo po 2 latach od rozpoczęcia badania Schiffmann 2001 u 18 spośród 25 pacjentów odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia Gb3 w osoczu oraz osadzie moczu w porównaniu do wartości początkowych.

Nie odnotowano wyników istotnych statystycznie w odniesieniu do:

- schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy oraz klirensu inuliny (spadek był mniejszy w grupie AGA-a);
- odsetka kłębuszków nerkowych o typie zmartwiającym (w obu grupach odnotowano wzrost);
- oceny masy lewej komory wg badania echokardiograficznego oraz zmiany czasu trwania zespołu QRS;
- stężenia Gb3 w bioptacie nerki oraz stężenia Gb3 w mięśniu serca.

Wyniki w populacji pediatrycznej

Nasilenie bólu podczas terapii AGA-a oraz jego wpływ na codzienną aktywność oceniano w badaniach TKTO23 za pomocą skróconej wersji kwestionariusza BPI. Odnotowano zmniejszenie dolegliwości bólowych względem wartości wyjściowych. Dodatkowo po 25 tygodniach leczenia u 11 dzieci

stosujących leki przeciwdrgawkowe udało się zredukować ich dawkę albo całkowicie zakończyć ich stosowanie.

Skuteczność praktyczna

Badania uwzględnione w ramach oceny skuteczności praktycznej, potwierdzają wnioski z badań randomizowanych.

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dot. istotnych klinicznie punktów końcowych, które nie występowały w badaniach RCT.

Wyniki w populacji mieszanej

Jakość życia

Odnotowano różnice istotne statystycznie:

- W publikacjach Beck 2004 i Hoffmann 2005, istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących AGA-a, z 0,64 do 0,785 według kwestionariusza EQ-5D. Poprawę odnotowano w 1 roku i utrzymała się ona do 2 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, istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących AGA-a o 0,07 wg w stosunku do wartości referencyjnej wg kwestionariusza EQ-5D;

Podobną skuteczność interwencji wykazano:

- W publikacji Hughes 2011 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie wg kwestionariusza EQ-5D i wg wskaźnika EQ z wizualną skalą analogową (VAS).

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. Zestawienie wyników wykazało, że:

- Wśród pacjentów włączonych do badania Beck 2015 prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej komplikacji związanej z chorobą po 24 miesiącach leczenia AGA-a wyniosło 16% i było niższe niż w grupie nieleczonych pacjentów w badaniu Banikazemi 2007.
- Mediana wieku w momencie wystąpienia pierwszego powikłania choroby (mężczyźni: 48 lat vs 41 lat; kobiety 56,9 lat vs 53 lata) jak i mediana przeżycia u mężczyzn (77,5 lat vs 60 lat) były wyższe w grupie AGA-a w porównaniu z grupą kontrolną z badania Schiffmann 2009.

Wyniki w populacji pediatrycznej

Nasilenie bólu podczas terapii AGA-a oraz jego wpływ na codzienną aktywność oceniano w badaniach Ramaswami 2007, Hoffmann 2007a, za pomocą skróconej wersji kwestionariusza BPI. W każdym z badań raportowano zmniejszenie dolegliwości bólowych względem wartości wyjściowych.

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.

Dodatkowe porównanie AGA-a a AGA-b

Arends 2018

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy AGA-a a AGA-b, na korzyść AGA-b dla punktów końcowych:

- Ocena obecności przeciwciał przeciw lekowi, około 3 krotnie wyższa szansa wystąpienia przeciwciał w subpopulacjach:

- Mężczyźni z klasycznym fenotypem (z wykluczeniem chorych ze zmienną odpowiedzią w czasie): OR=2,8 (95% CI:1,02; 7,88);
- Mężczyźni z klasycznym fenotypem (pierwszy pomiar obecności przeciwciał): OR=3,14(bd).

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy AGA-a a AGA-b, na korzyść AGA-b dla punktów końcowych:

- Objawy sercowe – ponad 2-krotna szansa spadku wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI): OR=2,27 (95% CI:1,11; 4,86);
- Stężenie lyso-Gb3 w osoczu w subpopulacjach:
 - Mężczyźni z klasycznym fenotypem, z uwzględnieniem dopasowania na początkowe stężenie lyso-Gb3 (płeć i fenotyp) – różnica średnich niższa w grupie AGA-a: MD=-18,06 (95% C:-25,81; -10,03);
 - Kobiety i mężczyźni z nieklasycznym fenotypem – różnica średnich niższa w grupie AGA-a MD =-1,07 (95% CI:-2,04; -0,11).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych:

- Czas do wystąpienia zdarzenia klinicznego - Istotny klinicznie punkt końcowy;
- Wystąpienie zdarzenia nerkowego, sercowego lub mózgowego;
- Ocena czynności nerek - Różnica spadku eGFR AGA-a vs AGA-b;
- Objawy sercowe - Różnica spadku LVMI AGA-a vs AGA-b [g/m²].

Bezpieczeństwo kliniczne

Wyniki w populacji dorosłych

Schiffmann 2001

W 6-miesięcznym okresie obserwacji, nie odnotowano wyników istotnych statystycznie między badanymi grupami, w odniesieniu do: schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy oraz niskiego miana przeciwciał IgG (1:10).

Nie odnotowano również wyników istotnych statystycznie w odniesieniu do łagodnych reakcji związanych z wlewem oraz mianem przeciwciał IgG 1:2, jednak były one częściej odnotowywane w grupie stosującej AGA-a.

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. Najczęściej odnotowywano: reakcje związane z wlewem (52% pacjentów), zdarzenia naczyniowo-mózgowe lub przemijający atak niedokrwienny (16% pacjentów).

Hughes 2008

W 6-miesięcznym okresie obserwacji, 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.

Wyniki w populacji pediatrycznej

W badaniach TKT023 i TKT029 większość zdarzeń niepożądanych była o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

W publikacji Schiffmann 2010 przedstawiono zdarzenia niepożądane z 1 etapu fazy wydłużonej badania TKT029, które zakwalifikowano jako możliwie 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.

U jednego pacjenta z badania TKT029 wykryto przeciwciała IgM, natomiast przeciwciał IgE nie wykryto u żadnego z badanych.

Bezpieczeństwo praktyczne

Wyniki w populacji mieszanej

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

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 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.

Wyniki w populacji pediatrycznej

W badaniu Ramaswami 2007 wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły bez następstw, natomiast

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.

Dodatkowe porównanie AGA-a a AGA-b

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla porównania AGA-a vs AGA-b.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Replagal, wskazują na zdarzenia niepożądane zgłaszanych:

- bardzo często [$\geq 1/10$] należą: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, dreszcze, gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, zmęczenie;
- często [$\geq 1/100$ do $< 1/10$] to: obrzęki obwodowe, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból neuropatyczny, drżenie, hipersomnia, 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.

Nie odnaleziono materiałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency), Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration).

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).

Dokonano również wyszukiwania zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR (adverse drug reactions reports). 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).

Ograniczenia

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 [REDAKTOWANO], zatem wyników nie można odnosić do całkowitej populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego.

Na wiarygodność analizy wpływają ponadto następujące aspekty:

- Publikacje opracowane z danych rejestrów, są opracowaniami zawierającymi dane medyczne tych samych pacjentów.

Ponadto na niepewność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących skuteczności AGA-a w populacji pediatrycznej;
- Do badania Ramaswami 2007 włączano dzieci poniżej 7. roku życia, [REDAKTOWANO];
- Badania opracowane na podstawie rejestru FOS były finansowane przez firmę Shire HGT (producenta leku Replagal);
- Wartości standardowego odchylenia niektórych punktów końcowych wnioskodawca odczytywał z wykresu, a pozostałe wartości SD obliczał we własnym zakresie, co może wpływać na dokładność obliczeń;
- Większość wyników odnotowanych w badaniach, dotyczy surogatowych punktów końcowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANO]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto dożywni horyzont czasowy. W analizie porównano wnioskowaną technologię lekową (agalzydaza alfa) z BSC (tj. terapia przeciwbólowa, przewlekła dializoterapia, przeszczep serca).

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty leku, jego podania, monitorowania leczenia oraz przebiegu choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz jednostkowych powikłań.

Wyniki analizy ekonomicznej, skorygowane przez Agencję w celu dostosowania do założeń programu lekowego wskazują, że stosowanie AGA-a w porównaniu do BSC generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:

- [redacted] – bez RSS;
- [redacted] – z RSS.

Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wnioskowana interwencja jest zatem skuteczniejsza i droższa od komparatora.

Wyniki analizy progowej wskazują, że cena zbytu netto leku, przy której ICUR byłby równy progowi opłacalności, wynosi [redacted].

W analizie wrażliwości wykazano, że we wszystkich testowanych wariantach ICUR przekroczył próg opłacalności.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia gorszych efektów klinicznych w przypadku stosowania wnioskowanej technologii lekowej, w miejsce komparatora, wynosi 10%.

Ograniczenia

Największym ograniczeniem analizy wpływającym na jej wiarygodność jest fakt uwzględnienia danych wejściowych w postaci prawdopodobieństwa przejść między stanami, dla AGA-a na podstawie publikacji Rombach 2013 obejmującej zarówno pacjentów leczonych agalzydazą alfa jak i agalzydazą beta.

Ponadto na wiarygodność wnioskowania w oparciu przedstawione wyniki wpływają:

- [redacted];
- [redacted]

- uwzględnienie w stanie „schyłkowa niewydolność nerek” (ESRD) wartości użyteczności jak dla powikłań sercowo-naczyniowych (0,705), zamiast wartości użyteczności wynikającej z publikacji Arends 2018 (0,828). Uwzględnienie innej wartości wpływa na ostateczny wynik obliczonego wskaźnika ICUR.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)

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

W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji z uwagi na brak refundowanego komparatora w postaci leczenia przyczynowego, analogicznego do ocenianej technologii medycznej.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ ze względu na brak współpłacenia pacjenta, perspektywa wspólna jest zbliżona do perspektywy płatnika publicznego.

W analizie przyjęto 4 letni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których produkt leczniczy Replagal może być zastosowany w kolejnych latach wynosić będzie:

- pacjentów w 1 roku;
- pacjentów w 2 roku;
- pacjentów w 3 roku;
- pacjentów w 4 roku.

W ramach analizy uwzględniono koszty leku wnioskowanego, podania leku, monitorowania leczenia oraz leczenie zdarzeń niepożądanych i powikłań.

Zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawca oszacował, że finansowanie leku Replagal spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS) w pierwszym roku;
- [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS) w drugim roku;
- [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS) w trzecim roku;
- [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS) w czwartym roku.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika publicznego mogą sięgnąć [redacted] zł w scenariuszu maksymalnym.

Ograniczenia

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.

Na wiarygodność analizy wpływa:

- Nie w pełni wyjaśniony fakt, dlaczego w wariancie podstawowym analizy [redacted] będzie stosowało wnioskowany lek w przypadku objęcia go refundacją.

Na niepewność analizy wpływa:

- brak możliwości porównania założeń wnioskodawcy z danymi NFZ dotyczącymi liczby pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego, ponieważ 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).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Pomimo uwzględnienia propozycji instrumentu podziału ryzyka przez wnioskodawcę, nie wpływa on znacząco na wyniki analiz w wariancie z uwzględnieniem RSS - technologia nie jest efektywna kosztowo a obciążenie budżetu płatnika nie zmniejsza się w istotny sposób. Tym samym ryzyko finansowe związane z pozytywną decyzją refundacyjną pozostaje wysokie i zasadne byłoby pogłębienie propozycji przez wnioskodawcę.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedstawiana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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 (limitowa dawka dobową (limit daily dose)) jednego leku refundowanego w danym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności na poziomie 248 mln zł, co będzie wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Replagal we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Fabry'ego:

- Sirrs 2017 – Kanada;
- Politei 2015 – międzynarodowi eksperci;
- EFWG 2015 (European Fabry Working Group) – Europa;
- ACMG 2011 (American College of Medical Genetics) – USA;
- HAS 2010 (Haute Autorité de Santé) – Francja.

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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, w odniesieniu do leku Replagal, odnaleziono 2 rekomendacje:

- AWMSG 2007 (All Wales Medicines Strategy Group) – Walia;
- CADTH 2004 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) – Kanada.

Pozytywna rekomendacja AWMSG 2007 wskazuje na poprawę badanych parametrów po zastosowaniu terapii w porównaniu do placebo. Negatywna rekomendacja CADTH 2004 wskazuje na brak wiarygodnych badań randomizowanych opisujących poprawę istotnych klinicznie parametrów.

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.903.2018.11.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa), koncentrat do sprządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiol. 3,5 ml EAN 5909990999514 we wskazaniu: we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny leku Replagal (agalzydaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10 E75.2)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny leku Replagal (agalzydaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10 E75.2)”
2. Raport nr OT.4331.30.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)”