

**FABRAZYME[®] (AGALZYDAZA BETA)
W DŁUGOTRWAŁEJ ENZYMATYCZNEJ
TERAPII ZASTĘPCZEJ U CHORYCH
Z POTWIERDZONYM ROZPOZNANIEM
CHOROBY FABRY'EGO**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0

Wykonawca:

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie koncepcji analizy;• Koordynacja prac nad raportem;• Przedstawienie dalszych kierunków analiz;• Opis systemu refundacji technologii;• Kontrola jakości.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia;• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu;• Opis komparatorów.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia;• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opis wytycznych oraz standardów leczenia;• Opis interwencji badanej.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego;• Opis wytycznych oraz standardów leczenia;• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy	10
2. Metodyka analizy	10
3. Problem zdrowotny – choroba Fabry'ego	11
3.1. Populacja docelowa.....	11
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	11
3.3. Epidemiologia	12
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	13
3.5. Patomechanizm	13
3.6. Objawy.....	14
3.6.1. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.....	16
3.6.2. Objawy ze strony układu krążenia.....	17
3.6.3. Objawy ze strony układu moczowego	17
3.7. Rozpoznanie.....	18
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	19
3.9. Leczenie	20
3.9.1. Wytyczne międzynarodowe.....	23
3.9.2. Rekomendacje międzynarodowe	34
3.9.3. Wytyczne i rekomendacje polskie	38

9. Bibliografia.....	55
-----------------------------	-----------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics</i> - Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej
ACP-ASIM	ang. <i>American College of Physicians - American Society of Internal Medicine</i> – Amerykańskie Kolegium Lekarzy - Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARB	antagoniści receptora angiotensyny
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> - Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CEDAC	ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> - kanadyjski komitet ds. tworzenia dokumentacji refundacyjnej
CETF	fr. <i>Le comité d'évaluation du traitement de la maladie de Fabry</i> – komitet oceniający leczenie choroby Fabry'ego
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> – enzymatyczna terapia zastępcza
FSGS	ang. <i>focal segmental glomerulosclerosis</i> – ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych
Gb3	ang. <i>globotriaosylceramide</i> – triheksosyd ceramidu; alternatywnie spotykany w literaturze skrót: CTH
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - wskaźnik filtracji kłębuszkowej
GLA	gen kodujący białko lizosomalnego, tj. alfa galaktozydazy A
HAS	fr. <i>La Haute Autorité de Santé</i> - francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
m.c.	masa ciała
MRI	badanie rezonansem magnetycznym
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - komitet doradztwa korzyści farmaceutycznych, działający w Australii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTAC	ang. <i>Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee</i> - agencja działająca w Nowej Zelandii, wydająca rekomendacje dotyczące leków
r.ż.	rok życia
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
SNRI	ang. <i>serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors</i> – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny

Streszczenie

CEL

Celem raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych agalzydazy beta w dowolnej dawce w długotrwałej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego w wieku od 8 lat.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego, określenie praktyki klinicznej leczenia choroby Fabry'ego na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania, wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme®.

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego.

WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową stanowią chorzy w wieku od 8 lat z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Na podstawie światowych wytycznych leczenia

oraz zagranicznych i polskich rekomendacji stwierdzono, że potencjalnymi interwencjami odpowiednimi do porównania z agalzydazą beta są [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w niniejszym raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych zastosowania dowolnej dawki produktu leczniczego Fabrazyme® (agalzydaza beta) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego w wieku od 8 lat.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/ą:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia choroby Fabry'ego na podstawie światowych i polskich wytycznych oraz rekomendacji;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej, wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme®.

2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia choroby Fabry'ego, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego.

3. Problem zdrowotny – choroba Fabry'ego

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla agalzydazy beta, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Fabrazyme®* [9], stanowią osoby z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego w wieku od 8 lat.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Fabry'ego należy do grupy chorób rzadkich i jest drugą pod względem częstości występowania, wrodzoną wieloukładową chorobą spichrzeniową z grupy sfingolipidoz. Charakteryzuje się ona niedoborem enzymu lizosomalnego alfa galaktozydazy A [17]. Konsekwencją niedoboru enzymu jest odkładanie, zwane też spichrzeniem, jego licznych substratów (m.in. Gb3 – triheksozyd ceramidu) w komórkach organizmu. Prowadzi to do znacznego uszkodzenia tkanek, zwłaszcza naczyń krwionośnych [34].

Do tej pory opisano ponad 300 różnych mutacji punktowych występujących w którymś z siedmiu eksonów tworzących gen GLA (gen kodujący budowę i funkcje enzymatycznego białka lizosomalnego: tj. alfa galaktozydazy A). Mutacje występujące w tym fragmencie odpowiadają za obraz kliniczny schorzenia [11, 17]. Choć mutacje są przekazywane z chromosomem X, choroba nie jest w pełni dziedziczona recesywnie. Obserwuje się ją bowiem nie tylko u hemizygotycznych mężczyzn, ale również u heterozygotycznych kobiet. Bardzo często te same objawy towarzyszą chorującym kobietom i mężczyznom. Najczęściej jednak objawy u kobiet są względem występowania u mężczyzn odsunięte w czasie o około 10 lat [28].

W literaturze opisywany jest szczególnie klasyczny typ choroby Fabry'ego, w którym substrat odkładany jest we wszystkich tkankach organizmu, głównie w komórkach śródbłonna naczyń [36]. Poza tym wymienia się także typy: sercowy [28, 36] i mózgowy [36]. W typie klasycznym notuje się głównie objawy ze strony układu moczowego, układu krążenia oraz ośrodkowego układu nerwowego choć bardzo częste są także symptomy skórne. W typach sercowym, bądź mózgowym objawy występują głównie ze strony serca i ośrodkowego układu nerwowego odpowiednio dla każdego z typów. Spotyka się również przypadki choroby Fabry'ego objawiające się problemami żołądkowo-jelitowymi. Klasyfikacja ta odzwierciedla lokalizację spichrzenia triheksozydu ceramidu (wskazując organ w którym akumulowana jest dominująca część nierozłożonego substratu, co równocześnie najczęściej jest związane z generowaniem najsilniejszych objawów ze strony tego organu). Objawy choroby także bywają pomocne w zaklasyfikowaniu danego przypadku [11].

3.3. Epidemiologia

Zgodnie z wcześniejszym stwierdzeniem, choroba Fabry'ego należy do grupy chorób rzadkich. W Europie do tej grupy zalicza się choroby, które dotyczą nie więcej niż 1 osobę na 2 000 mieszkańców; natomiast w USA przyjmuje się, że choroba jest rzadka jeżeli choruje na nią 1 na 1 250 osób [35].

Obecnie w Europie jest około 20 mln zidentyfikowanych rodzin obciążonych rzadkimi chorobami metabolicznymi [35].

Częstość populacyjna występowania choroby Fabry'ego wynosi 1 na 117 000 (statystyki dotyczą rasy kaukaskiej) [11].

Choroba Fabry'ego dotyczy w naszym kraju najprawdopodobniej kilkuset osób. Do tej pory stwierdzono w Polsce około 30 przypadków [28].

Na podstawie danych z rekomendacji AOTM stwierdzono, że do leczenia agalzydazą beta kwalifikuje się od 24 do 40 pacjentów, chociaż brak jest pewnych danych co do populacji chorych [1]. Natomiast w instytucie "Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w

Warszawie zdiagnozowano 38 chorych z chorobą Fabry'ego [39]. Brak dokładnych danych odnośnie liczby nowo zdiagnozowanych przypadków w ciągu roku.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyną choroby jest punktowa mutacja genu GLA (w locus Xq22) kodującego białko lizosomalne alfa galaktozydazę A. Mutacja ta powoduje niedobór lizosomalnej hydrolazy: alfa galaktozydazy A. Mała aktywność alfa galaktozydazy A prowadzi do gromadzenia się w lizosomach substratów tego enzymu tj. obojętnych glikosfingolipidów, głównie triheksosydu ceramidu (Gb3). Substraty odkładane są w większości tkanek i narządów. Proces ten nazywany jest spichrzeniem, stąd określenie: choroba spichrzeniowa [11, 28].

Istnieją dane wskazujące, że zjawisko to może zachodzić wybiórczo tylko w sercu („wariant sercowy”) [28, 36]. Jednak najczęściej opisywany jest „wariant klasyczny”, tj. taki w którym substrat odkładany jest we wszystkich tkankach organizmu, głównie w komórkach śródbłonna naczyń [36].

Stopień spadku aktywności enzymu, który różni się w zależności od występującej mutacji, decyduje o tym jak wcześnie i jak silne objawy pojawią się u konkretnej osoby [28]. Ciężkość przebiegu choroby zależna jest więc od aktywności alfa galaktozydazy w osoczu. Im aktywność enzymu niższa, tym cięższe objawy choroby [34].

3.5. Patomechanizm

W prawidłowo funkcjonującej komórce lizosomy odpowiadają za rozkład i trawienie. Pełnienie tych funkcji jest możliwe dzięki obecnym wewnątrz lizosomu enzymom trawiennym. Białka enzymatyczne odpowiednio wyznakowane i przygotowane łączą się z substratem i warunkują jego prawidłowy rozkład. Proces ten prowadzi do rozkładu substratu w celu jego ponownego wykorzystania lub wydalenia z organizmu [33].

Glikosfingolipidy, które są lipidami zawierającymi sfingozynę i fragment węglowodanowy występują na zewnętrznej powierzchni błon komórkowych i pełnią funkcje receptorowe. W tej zróżnicowanej grupie wyróżnia się 3 podgrupy: cerebrozydy, globozydy i gangliozydy. Cerebrozydy występują głównie w tkance nerwowej (głównie w mózgu) oraz we krwi. Gangliozydy w znacznych ilościach spotykane są w substancji szarej mózgowia [38]. Natomiast niektóre globozydy jako lipidy błonowe występujące na powierzchni erytrocytów mogą pełnić rolę antygenów grupowych krwi [21].

U osób z potwierdzoną chorobą Fabry'ego w wyniku jednej z 300 mutacji zaburzone zostają procesy rozkładu cząsteczek glikosfingolipidów. W wyniku tego dochodzi do postępującej, wewnątrzkomórkowej lizosomalnej akumulacji glikosfingolipidów z terminalnymi resztami α -galaktozylowymi, w tym głównie Gb3 [17].

Serce jest jednym z narządów, w których dochodzi do zwiększonego spichrzenia, co w konsekwencji prowadzi często do przerostu mięśnia sercowego. Sposób akumulacji złogów w mięśniu sercowym jest charakterystyczny dla choroby Fabry'ego, gdyż odkładają się one głównie w przestrzeni wewnątrzkomórkowej kardiomiocytów, a w mniejszej ilości w tkance śródmiąższowej [28].

Charakterystyczny przebieg spichrzenia zanotowano również w narządach układu moczowego. Patomechanizm zmian w nerkach związany jest z akumulacją Gb3 w naczyniach nerkowych i komórkach śródbłonna włóscinek kłębuszkowych oraz w podocytach (komórkach blaszki trzewnej torebki kłębuszka nerkowego) i komórkach mezangialnych (element budowy ciałka nerkowego, rodzaj tkanki łącznej zlokalizowany pomiędzy naczyniami). W miarę odkładania się obojętnych glikosfingolipidów pojawiają się wtórne zmiany zapalne powodujące: zmniejszenie przepływu krwi, upośledzenie zdolności do zagęszczania moczu i nieodwracalne uszkodzenie nefronu [17].

3.6. Objawy

Wszystkie procesy patologiczne, zachodzące w organizmie chorego są wynikiem braku aktywności enzymatycznej alfa galaktozydazy A. Gromadzenie się w

komórkach glikosfingolipidów prowadzi powoli do dysfunkcji komórek, a w następstwie całych układów [11]. Do najważniejszych objawów choroby Fabry'ego zaliczamy:

- ból i zmęczenie – to jedne z pierwszych objawów. Ból pojawia się z reguły przy zmianie pogody, stresie, zmęczeniu, podczas wysiłku fizycznego i stanu podgorączkowego. Wyróżnia się dwa rodzaje objawów bólowych:

- akroparestezje (ból dłoni i stóp pojawiający się okresowo w czasie dnia, najczęściej przybiera formę pieczenia oraz świądu lub mrowienia a nawet stałego dyskomfortu) [17, 34],

- „przełomy Fabry'ego” (ataki silnego bólu stóp i dłoni, odczuwanego jako ból: rozdzierający, łamiący, palący, promieniujący do pozostałych części kończyn; które mogą trwać od kilku minut do kilku dni) [17].

Objawy te są wynikiem procesów spichrzenia w komórkach układu nerwowego i słabną wraz z upływającym czasem (wiekiem chorego i postępem choroby) [28].

- zaburzenia termoregulacji ciała – u chorych obserwuje się charakterystyczne upośledzenie wydzielania potu (stąd słaba tolerancja wysokich temperatur i gorączki) łączone z zajęciem przez chorobę autonomicznego układu nerwowego [28, 34];
- wysypkę skórą (angiokeratoma) – drobne, rogowaciejące naczyniaki skóry widoczne są najczęściej w okolicach pępka oraz tam, gdzie skóra narażona jest na stałe rozciąganie (zagięcia stawowe) [34]. Zmiany skórne pojawiają się więc zwykle na skórze bioder, ud i krocza, a ich liczba i wielkość zwykle rośnie w miarę starzenia się chorych [28];
- zwyrodnienia w rogówce oka – zwane dystrofią rogówki (*cornea verticillata*), wywołane procesem spichrzenia w naczyniach krwionośnych, rzadko zaburzają widzenie [28];

- problemy ze strony układu pokarmowego – stwierdzane u około 40% chorych: kurczowe bóle brzucha, biegunki i wymioty poposiłkowe oraz nudności i wzdęcia [28]. Objawy te mogą być związane z zajęciem przez chorobę układu autonomicznego [34];
- niewydolność nerek, białkomocz;
- powikłania sercowe: powiększenie serca, niewydolność serca, arytmia, niewydolność zastawek sercowych, zawały serca;
- zawroty głowy;
- omdlenia;
- podwyższoną częstość występowania udarów mózgu;
- zaburzenia emocjonalne [11, 34].

W naturalnej historii choroby u każdej osoby, u której potwierdzono chorobę Fabry'ego, z reguły stwierdza się charakterystyczny dla tego schorzenia postępujący przebieg. Nieleczona choroba Fabry'ego, w klasycznej formie, prawdopodobnie w mechanizmie rozległej waskulopatii (patologiczne zmiany naczyń krwionośnych), prowadzi do uszkodzenia w pierwszej kolejności: nerek, serca oraz ośrodkowego układu nerwowego. Zwykle objawami klinicznymi choroby Fabry'ego u heterozygotycznych kobiet są zaburzenia neurologiczne i sercowe, a dopiero w późniejszym stadium, choroby nerek. Objawy neurologiczne pojawiają się wśród kobiet najczęściej w okresie dojrzewania (w wieku około 17 lat), a dopiero przeciętnie 20 lat później dołączają się powikłania sercowe i nerkowe [34].

Specyficzne objawy ze strony wymienionych powyżej układów zostały opisane w poniższych podrozdziałach.

3.6.1. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego

W ramach tej grupy objawów wymienia się zwykle: hipertermię, spadek tolerancji skrajnych temperatur otoczenia, zaburzenia wydzielania potu (od hipohydrozy aż do

anhydrozy), szумы w uszach, zachwiania równowagi. Obserwowane są również: przemijające napady niedokrwienia mózgu, przedwczesne udary i bóle oraz zawroty głowy [33]. Objawy neurologiczne często utrudniają diagnozę i mogą doprowadzić do błędnego rozpoznania stwardnienia rozsianego [17].

3.6.2. Objawy ze strony układu krążenia

Najważniejszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są incydenty sercowo-naczyniowe: ostre — udar mózgu, zawał serca, migotanie komór oraz przewlekłe jak np. postępująca niewydolność serca. Są one odpowiedzialne za krótki czas przeżycia chorych, który w wypadku mężczyzn wynosi obecnie średnio 45–50 lat [28]. Zwłaszcza choroba wieńcowa oraz ostre niedokrwienie mięśnia sercowego, podobnie jak zaburzenia krążenia mózgowego, mogą prowadzić do przedwczesnego zgonu [34].

Głównym objawem kardiologicznym tego schorzenia jest przerost mięśnia sercowego, upodabniający je do kardiomiopatii przerostowej. Morfologiczno-funkcjonalne nieprawidłowości dotyczące serca, rozwijające się w chorobie Fabry'ego, można podzielić na następujące grupy:

- przerost mięśnia sercowego (kardiomiopatia) bez zawężenia (często) lub z zawężaniem toru wypływu z lewej komory (rzadko);
- upośledzenie czynności rozkurczowej i skurczowej serca;
- zaburzenia rytmu i przewodnictwa;
- dysfunkcja śródbłonna w krążeniu wieńcowym;
- wady zastawkowe – niedomykalność [17, 28].

3.6.3. Objawy ze strony układu moczowego

Objawy kliniczne uszkodzenia nerek bywają niespecyficzne i mogą przez długi czas pozostawać niezauważone prowadząc w końcu do niewydolności nerek [34]. Około 30. roku życia stwierdza się związany ze spichrzeniem białkomocz, zwykle

niewielkiego stopnia, ale często z towarzyszącym krwinkomoczem. Uszkodzenie nerek: białkomocz, zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek i progresja glomerulopatii sprawiają, że przeciętnie po 8-10 latach rozwija się niewydolność nerek [17, 28].

Mikroskop świetlny w preparacie pobranym z nerki osoby z potwierdzoną chorobą Fabry'ego pozwala wykryć:

- powiększenie, obrzęk i wakuolizację komórek nabłonka kłębuszków (podocytów);
- dodatkowe wakuole białkowo-lipidowe (nawet w skrawkach nieutrwalonych);
- FSGS (ang. *focal segmental glomerulosclerosis* – ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych) i globalne stwardnienie kłębuszków nerkowych, jako objaw zaawansowanej choroby spichrzeniowej [17].

3.7. Rozpoznanie

Najczęściej chorobę rozpoznaje się w 3. i 4. dekadzie życia, kiedy pojawiają się objawy niewydolności serca, zaburzenia rytmu serca, objawy neurologiczne oraz oczne i dochodzi do zajęcia nerek z postępującym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej [17]. Do postawienia diagnozy może dojść również w wieku szkolnym, na podstawie obserwowanych u dziecka akroparestezji czy zaburzeń termoregulacji [11]. Jednak objawy te często na tym etapie życia bywają ignorowane lub źle interpretowane.

W celu postawienia prawidłowej diagnozy konieczna może być konsultacja okulistyczna (badania rogówki w celu potwierdzenia obecności złogów), kardiologa (badania obrazowe układu sercowo-naczyniowego) oraz genetyka (konsultacja genetyczna i omówienie aspektu genetycznego choroby).

W większości przypadków pierwsze objawy kliniczne (objawy bólowe, zmęczenie, charakterystyczna wysypka) są wystarczające do postawienia diagnozy. Jedynie w wyjątkowych przypadkach stosuje się diagnostykę laboratoryjną. Jeżeli jest to

wskazane najczęściej przeprowadza się testy aktywności enzymatycznej alfa galaktozydazy (badanie to wykonuje się jedynie u mężczyzn) [11]. Diagnostyka w tym przypadku polega na oznaczeniu stężenia alfa galaktozydazy A w osoczu bądź w surowicy krwi lub zbadaniu aktywności enzymu w leukocytach. Warto zauważyć, że u około 20% chorych mężczyzn aktywność enzymu jest nieoznaczalna. Natomiast u 40% heterozygotycznych kobiet aktywność enzymu mieści się w zakresie wartości referencyjnych. Dlatego też u kobiet wiarygodną metodą diagnostyczną jest wykrycie mutacji odpowiedzialnej za niedobór aktywności alfa galaktozydazy A [28].

U mężczyzn badania genetyczne zaleca się, by potwierdzić rozpoznanie choroby Fabry'ego oparte na oznaczaniu aktywności alfa galaktozydazy A [28]. W przypadku badań genetycznych – określa się następujące parametry:

- nosicielstwo mutacji u matki chorego oraz najbliższych członków rodziny (rodzeństwa, przy czym dotyczy to głównie sióstr);
- charakter mutacji (należy wykluczyć mutację typu *de novo* – gdyż zawsze istnieje kilka procent szans, iż obecna u chorego mutacja jest zmianą spontaniczną, nieodziedziczoną, nowopowstałą w trakcie rozwoju embrionalnego) [11].

Ponadto, pomocny może być pomiar stężenia Gb3 w surowicy, które wyraźnie wzrasta w przypadku rozwoju choroby [28].

Innym badaniem potwierdzającym lub wykluczającym chorobę Fabry'ego jest inwazyjna biopsja mięśnia sercowego, w której stwierdza się złogi glikosfingolipidów w kardiomiocytach. Podobne znaczenie diagnostyczne może mieć również biopsja nerki [28].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

W przypadku chorób genetycznych czynnikiem ryzyka, jeżeli w ogóle można tak tą kwestię rozpatrywać, jest obecność mutacji genetycznej. Choroba Fabry'ego wywołana jest mutacją punktową genu GLA (locus Xq22) kodującego enzym alfa galaktozydazę. Mutacja ma charakter zmiany recesywnej sprzężonej z

chromosomem płci (X). Chorują głównie mężczyźni, choć uważa się, że do manifestacji klinicznej choroby może dojść nawet u 30% heterozygotycznych kobiet [17]. Dokładny opis dziedziczenia przedstawia się następująco:

- W przypadku matki, która jest nosicielką mutacji (a więc posiada jedną prawidłową kopię genu i jedną zmutowaną) prawdopodobieństwo przekazania mutacji córkom wynosi 50%. Podobnie jest w przypadku chłopców, z tą różnicą, iż u nich odziedziczenie mutacji jest równoznaczne z chorobą;
- Jeżeli choruje ojciec (a więc posiada tylko zmutowaną kopię genu) wszystkim swoim córkom przekaże zmutowaną sekwencję, natomiast wszyscy jego synowie będą zdrowi (jako, że chłopcy, po ojcu dziedziczą tylko chromosom Y) [11].

Średnia długość życia mężczyzn z potwierdzoną chorobą Fabry'ego wynosi ok. 45 do 50 lat. Kobiety z objawową chorobą Fabry'ego żyją średnio 10 lat dłużej niż chorzy mężczyźni [17].

3.9. Leczenie

Leczenie choroby Fabry'ego jest dwukierunkowe. Chorzy leczeni są przyczynowo oraz objawowo. W ramach leczenia przyczynowego stosowana jest substytucja alfa galaktozydazy, której niedobór jest przyczyną choroby, z kolei leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby [1, 17]. Obie terapie mogą być stosowane niezależnie od siebie jednak zazwyczaj stosowanie terapii enzymatycznej jest uzupełniane leczeniem objawowym [25].

Terapia enzymatyczna

W chwili obecnej w Unii Europejskiej zarejestrowane są dwa preparaty zawierające alfa galaktozydazę A: agalzydaza alfa (Replagal®) i agalzydaza beta (Fabrazyme®). Leczenie ma na celu usunięcie istniejących już u chorego złogów spichrzeniowych, jak również zapobieganie powstawaniu nowych [11].

Badania kliniczne wykazały, że enzymatyczna terapia zastępcza jest bezpieczna, zmniejsza liczbę złogów glikosfingolipidów w tkankach, spowalnia postęp choroby a w części przypadków ogranicza objawy. W trakcie terapii odnotowywano zmniejszenie dolegliwości ze strony kończyn, zahamowanie pogarszania się czynności nerek, cofanie się przerostu mięśnia sercowego oraz ustąpienie objawów ze strony przewodu pokarmowego [17].

Konieczne jest, aby chorzy objęci leczeniem farmakologicznym (a więc wszystkie zdiagnozowane przypadki) pozostawali w ciągłym kontakcie z lekarzem prowadzącym. Terapia odbywa się w warunkach ambulatoryjnych – preparaty podawane są w postaci wlewów w dwutygodniowych odstępach czasowych. Ze względu na fakt, iż u niektórych chorych obserwuje się objawy, które przypominają alergię, szczególnie w początkowych etapach leczenia, konieczna jest obserwacja. Chorzy wymagają również okresowych kontroli neurologicznych i kardiologicznych [11].

Leczenie objawowe (brak substytucji enzymatycznej)

Pojawienie się terapii enzymatycznej spowodowało zwiększenie świadomości tej choroby u lekarzy i w związku z tym choroba w większości przypadków diagnozowana jest we wczesnym stadium zaawansowania. Istnieje jednak grupa chorych, u których choroba jest diagnozowana w zaawansowanym stadium. U tych chorych, terapia enzymatyczna pozwala jedynie na osiągnięcie stabilizacji choroby, jednakże normalizacja funkcjonowania poszczególnych narządów nie jest już możliwa i niezbędnym jest stosowanie leczenia objawowego już istniejących zmian w narządach [37].

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące leczenia objawowego (leki inne niż terapia enzymatyczna) w podziale na narządy, których dotyczy.

Tabela 1.
Leki i procedury stosowane w przypadku zaburzeń neurologicznych w przebiegu choroby Fabry'ego

Lek/Procedura	Wskazanie	Uwagi
Leki przeciwplatekcyjne (aspiryna, kłopidogrel, aspiryna i dipirydamol)	Drugorzędowa prewencja zdarzeń mózgowo-naczyniowych	W prewencji zdarzeń naczyniowych. Choroba Fabry'ego jest klasyfikowana jako niezależny czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Ścisła abstynencja od nikotyny (gumy i plasty z nikotyną, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny)	Wszyscy chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego	Redukcja tego czynnika ryzyka znacząco redukuje ryzyko zdarzeń mózgowo-naczyniowych
Rygorystyczne i skuteczne leczenie dodatkowych czynników ryzyka zdarzeń mózgowo-naczyniowych (stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych i statyn)	Pierwotna i drugorzędowa prewencja zdarzeń mózgowo-naczyniowych	Dalsza redukcja czynników ryzyka zdarzeń mózgowo-naczyniowych, adaptacja leków do współistniejących schorzeń serca i nerek
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny, trójpierścieniowe-i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Depresja wymagająca leczenia	Należy rozważyć wpływ trójpierścieniowych i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych na funkcjonowanie serca
Leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe blokujące kanały wapniowe, leki przeciwdrgawkowe i środki znieczulające miejscowo blokujące kanały sodowe, opioidy	Leczenie bólu neuropatycznego	Stosowanie leków w schemacie rekomendowanym przez wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego

Źródło: opracowanie własne na podstawie [37]

Tabela 2.
Leki i procedury stosowane w przypadku zaburzeń czynności serca w przebiegu choroby Fabry'ego

Lek/Procedura	Wskazanie	Uwagi
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Hipertrofia lewej komory	Nie powinny być stosowane u chorych z istotnym klinicznie niedociśnieniem
Beta-blokery	Tachyarytmie	Nie powinny być stosowane u chorych z bradykardią
Fenoprokumon	Migotanie przedsionków	Należy przywrócić rytm zatokowy jeśli to możliwe (np. poprzez kardiowersję)
Rozrusznik serca	Objawowa bradykardia	Należy ocenić czy wszczepienie rozrusznika jest u danego chorego wskazane
Wszepialny defibrylator serca	Złośliwa arytmia komorowa	Należy wdrożyć leczenie beta-blokerami po wszczepieniu defibrylatora jeśli jest to odpowiednie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [37]

Tabela 3.

Leki i procedury stosowane w przypadku zaburzeń czynności nerek w przebiegu choroby Fabry'ego

Lek/Procedura	Wskazanie	Uwagi
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Kontrola białkomoczu	Redukcja białkomoczu do wartości poniżej 1g/dobę, preferowane do wartości poniżej 0,5 g/dobę
Antagoniści receptorów angiotensyny	Kontrola białkomoczu	Wskazane u chorych nie tolerujących terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny, mogą być też stosowane w terapii łączonej z inhibitorami konwertazy angiotensyny
Diuretyki	Hipokaliemia, obrzęk, niedociśnienie	Diuretyki pętłowe w przypadku poziomu GFR* poniżej 60 ml/min/1,73m ²
Dializoterapia	Przewlekła niewydolność nerek w stopniu 5.	W przypadku GFR poniżej 15 ml/min
Przeszczepienie nerki	Przewlekła niewydolność nerek w stopniu 5.	Odnotowano dłuższe przeżycie przeszczepionego narządu w porównaniu z przeszczepieniem z powodu krańcowej niewydolności nerek z innych przyczyn

*ang. *glomerular filtration rate* - wskaźnik filtracji kłębuszkowej
 Źródło: opracowanie własne na podstawie [37]

3.9.1. Wytyczne międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii choroby Fabry'ego:

- Wytyczne *Australian Government* (wydane przez australijski rząd) z roku 2011 dotyczące leczenia choroby Fabry'ego w ramach Programu Lekowego Ratującego Życie (ang. *Life Saving Drug Program*) [5];
- Wytyczne Panelu Międzynarodowych Ekspertów z roku 2011, dotyczące wczesnej diagnozy zajęcia układu nerwowego oraz leczenia bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego [6];
- Wytyczne HAS (fr. Haute Autorité de santé – francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2010, dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Fabry'ego [18];
- Wytyczne Grupy Niemieckich Ekspertów z roku 2009, dotyczące postępowania w chorobie Fabry'ego [31];

- Wytyczne Panelu Francuskich Ekspertów z roku 2007 dotyczące diagnozy i leczenia choroby Fabry'ego [24];
- Wytyczne *American College of Medical Genetics* (ACMG, amerykańskie kolegium genetyki medycznej) z roku 2006, dotyczące diagnozy i leczenia choroby Fabry'ego [14];
- Szkic wytycznych Kanadyjskiej Grupy Roboczej Choroby Fabry'ego z roku 2005 dotyczący diagnozy i leczenia choroby Fabry'ego [12];
- Wytyczne UK Fabry's Disease Management Group (brytyjska grupa ds. choroby Fabry'ego) z roku 2003, uaktualnione (przez grupę składającą się z doświadczonych pracowników brytyjskich centrów referencyjnych, eksperta z branży niemedycznej oraz przedstawicieli chorych) w roku 2005, dotyczące diagnozy i leczenia choroby Fabry'ego [20];
- Wytyczne *American College of Physicians–American Society of Internal Medicine* (ACP-ASIM, Amerykańskie Kolegium Lekarzy - Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej) z roku 2003 dotyczące diagnozy i leczenia choroby Fabry'ego [13].

We wszystkich wytycznych autorzy wskazują, iż w leczeniu choroby Fabry'ego znajduje zastosowanie enzymatyczna terapia zastępcza oraz leczenie objawowe. W większości wytycznych określono, że terapie te zazwyczaj są stosowane razem.

Wytyczne, w których wyszczególniono jakie leki stosowane są w ramach ERT (ang. *enzyme replacement therapy* – enzymatyczna terapia zastępcza) wskazują na: agalzydazę alfa i agalzydazę beta. Tylko wytyczne rządu australijskiego określają, że zastosowanie znajduje tylko agalzydaza alfa, jednak taki wybór podyktowany był kosztami terapii agalzydazą beta.

Jako optymalną uznaje się dawkę agalzydazy alfa wynoszącą 0,2 mg/kg m.c. (podawana we wlewie trwającym 40 min.) oraz agalzydazy beta wynoszącą 1 mg/kg m.c. (podawana we wlewie trwającym 4 godz., czas ten może być zredukowany do 90 min.).

W ramach leczenia objawowego stosowane są leki oraz procedury medyczne, których celem jest m.in. zmniejszenie bólu neuropatycznego (leki przeciwdrgawkowe,

niesteroidowe leki przeciwzapalne, opiaty), zmniejszenie zaburzeń ze strony nerek (inhibitory konwertazy angiotensyny, dializy, przeszczepienie nerek), zmniejszenie zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz profilaktyka udarów (leki przeciwdławicowe, diuretyki, leki przeciwarytmiczne, leki przeciwzakrzepowe, wszczepienie defibrylatora, leki przeciwpłytkowe).

Moment rozpoczęcia terapii nie jest jednoznacznie ustalony, jednak zazwyczaj terapia powinna być rozpoczynana w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby.

Szczegółowy opis treści wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Podsumowanie międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia choroby Fabry'ego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii
<p>Australijski rząd 2011 [5]</p>	<p>Stosuje się ERT we wlewie dożylnym, w celu dystrybucji enzymu w całym organizmie. W Australii od 2011 r. stosowana jest tylko agalzydaza alfa (w latach 2004 do 2011 finansowana była również agalzydaza beta). Agalzydaza alfa finansowana jest w ramach Programu Lekowego Ratującego Życie.</p> <p>Początkowa dawka agalzydazy alfa nie powinna przekraczać 0,2 mg/kg m.c./2 tygodnie. Dawka dostosowywana jest do BMI (ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała), 27 dla dorosłych (jeśli BMI znacznie odbiega od normy należy zastosować dawkę przewidzianą dla dzieci). Nie ustalono optymalnej dawki dla dzieci.</p> <p>Kolejna dawka agalzydazy alfa również nie powinna przekraczać 0,2 mg/kg m.c./2 tygodnie.</p>
	<p>Od 2011 r. u nowych przypadków choroby Fabry'ego nie jest stosowana agalzydaza beta. Chorzy, którzy wcześniej rozpoczęli terapię agalzydazą beta, kontynuują leczenie tym samym lekiem.</p> <p>Dawka agalzydazy beta nie powinna przekraczać 1,0 mg/kg m.c./2 tygodnie. Dawki agalzydazy alfa i beta są cały czas kontrolowane i mogą być regulowane. W razie braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zwiększenie dawki.</p>
	<p>Należy rozważyć również stosowanie terapii wspomagających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy kontrolować ciśnienie krwi, poziom lipidów oraz proteinurię; inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptorów angiotensyny stanowią podstawę leczenia wszystkich postaci niewydolności nerek związanej z białkomoczem; istnieją dowody naukowe, że ich stosowanie u chorych na chorobę Fabry'ego jest związane z poprawą wyników; chorzy, którzy nie tolerują terapii ww. lekami mogą stosować spironolakton; • leczenie bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego jest kompleksowe i może wymagać szerokiego spektrum leków włączając leki przeciwdrgawkowe, analogi kwasu gamma aminobutyrowego w połączeniu z ERT; • w przypadku schorzeń naczyń zalecane jest zastosowanie terapii celowanej z wykorzystaniem leków przeciwplatekcyjnych, kontrolę ciśnienia krwi, leczenie dyslipidemii, jak również zaprzestanie palenia tytoniu.
<p>Panel Międzynarodowych</p>	<p>Leczenie bólu neuropatycznego</p> <p>Obecnie leczenie bólu u dzieci ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego wydaje się być nieodpowiednie. Wynika to z faktu, iż większość dzieci, których dane znajdują się w rejestrze</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii
<p>Ekspertów 2011 [6]</p>	<p>chorych na chorobę Fabry'ego, mające objawy w postaci bólu neuropatycznego nie otrzymuje leków przeciwbólowych.</p> <p>Celem farmakologicznego leczenia bólu neuropatycznego powinno być zmniejszenie bólu do tolerowalnego poziomu a następnie poprawa jakości życia chorych, ich aktywności w życiu codziennym i funkcjonowania psychospołecznego.</p> <p>Rekomenduje się stosowanie leków przeciwbólowych rozpoczynając od niskich dawek, w celu oceny ich tolerancji i skuteczności (zmiana po 2-3 tyg.).</p> <p>Leki przeciwdrgawkowe są powszechnie stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego (włączając neuropatię cukrzycową).</p> <p>Jako leczenie pierwszego rzutu rekomendowane jest stosowanie karbamazepiny w monoterapii lub w terapii łączonej z pregabalina (zamiast gabapentyny).</p> <p>Dostępными opcjami terapeutycznymi są też leki przeciwdepresyjne, w szczególności inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. <i>serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors</i>), wenlafaksyna, duloksetyna, przy czym należy zachować szczególną ostrożność w populacji pediatrycznej.</p> <p>Ze względu na ich działanie antycholinergiczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u chorych na chorobę Fabry'ego mogą powodować dodatkowe działania niepożądane (np. objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego).</p> <p>Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko uzależnienia od leków oraz ich nadużywania, pomimo tego powinny być stosowane w przypadku ataków bólu w sytuacji, gdy inne opcje terapeutyczne są nieskuteczne.</p> <p>Leki przeciwbólne stosowane miejscowo mogą zapewnić ulgę w przypadku piekącego bólu lub przeczulicy bólowej.</p> <p>Chorzy powinni być oceniani pod kątem występowania deficytów psychospołecznych i poznawczych i odpowiednio leczeni.</p> <p>Inne nieneurologiczne objawy choroby Fabry'ego i czynniki ryzyka powinny być monitorowane i leczone zgodnie z ogólnymi wytycznymi leczenia tej choroby.</p> <p>Należy ocenić występowanie chorób współistniejących, a chorzy powinni zaprzestać palenia, ponieważ może to zaostrzyć często diagnozowaną obturację oskrzelową, a w dalszej kolejności zwiększyć ryzyko zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych.</p> <p>Rekomendowane jest stosowanie leków przeciwkrwotocznych u chorych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych.</p> <p>Dyslipidemia powinna być leczona za pomocą statyn, w ostatnim czasie zaprzestano jednak stosowania statyn w prewencji udaru.</p> <p>Dostępna jest również ERT, dla której w kilku badaniach klinicznych raportowano efekty zdrowotne związane z redukcją bólu.</p>
<p>Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych 2010 [18]</p>	<p>Specyfika leczenia choroby Fabry'ego zależy od zastosowanego enzymu (w terapii ERT). Wybór należy potwierdzić w ośrodku referencyjnym.</p> <p>Wskazaniem do podjęcia leczenia ERT jest klasyczna postać choroby Fabry'ego (brak aktywności enzymu) u mężczyzn powyżej 18 lat, leczenie proponowane, 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>Potwierdzenie diagnozy przed rozpoczęciem podawania ERT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -wykazanie niedoboru alfa galaktozydazy (brak lub znacznie obniżona aktywność) w leukocytach -u kobiet (stwierdzenie mutacji genów GLA, po uzyskaniu zgody chorej na odpowiednie badania genetyczne), pomiar stężenia Gb3 w moczu.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii
	<p>Leczenie objawowe</p> <p>w przypadku wystąpienia akroparestezji – leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina, gabapentyna. Karbamazepina jest ze względu na profil bezpieczeństwa wskazana głównie u dzieci).</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych – zapobieganie niedokrwiennym udarom mózgu, leczenie: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (które mogą wymagać wszczęcia rozrusznika serca), migotania przedsionków i innych zaburzeń rytmu pracy serca. Leczenie obejmuje dwa rodzaje interwencji: zapobieganie zakrzepicom oraz postępowanie w arytmii. Przy poważnych arytmiach komorowych preferowanym sposobem leczenia są beta-adrenolityki, niezbędne może być również wszczęcie defibrylatora. W przypadku hipercholesterolemii, zalecane jest zastosowanie statyn.</p> <p>Zalecane postępowanie</p> <p>-u <u>dorosłych mężczyzn (powyżej 18 lat)</u> 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 niedokrwiennych, 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.</p> <p>-u <u>dorosłych heterozygot (kobiety)</u>: 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeanalizowanie wstępnego stanu klinicznego (stężenie kreatyniny w surowicy, wskaźnik filtracji kłębuszkowej, poziom białkomoczu, echokardiografię), badania powtarzać co 6 miesięcy w okresie 2 lat; • monitoring funkcji nerek (m.in. poszukiwanie zmian naczyniowych w biopsji nerki); • rozpoczęcie terapii enzymozastępczej w przypadku wystąpienia takich objawów klinicznych jak kardiomiopatia, niewydolność nerek, udar mózgu <p>-u <u>kobiet i dzieci z objawami niedoboru enzymu</u>, leczenie ERT jest proponowane w oparciu o analizę indywidualnego przypadku.</p> <p>-u <u>kobiet i dzieci z łagodnymi objawami</u>, substytucja enzymatyczna nie powinna być systematyczna (włączana tylko w razie potwierdzonej badaniami konieczności)</p> <p>-u <u>dzieci poniżej 18 lat</u>-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>Bieżący stan wiedzy dotyczący populacji pediatrycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak uzasadnienia dla leczenia substytucyjnego u dzieci, u których nie zaobserwowano objawów choroby; • zalecana regularna i wnikliwa obserwacja (szczególnie funkcji nerek, serca i ucha). • za uzasadnione uznaje się włączenia terapii ERT w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> -bardzo bolesne przełomy Fabry'ego gdy zastosowano już dokanałowo: karbamazepinę, fenytoinę, gabapentynę, amitryptylinę; -początkowe zmiany w nerkach, sercu; -zanik słuchu (stwierdzony obiektywnie na podstawie audiogramu) -udar niedokrwienny <p>-leczenie osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego tylko pod opieką lekarza z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem. Włączenie terapii enzymozastępczej tylko po zatwierdzeniu przez ośrodek referencyjny (CETF, fr. <i>Le comité d'évaluation du traitement de la maladie de Fabry</i> – komitet oceniający leczenie choroby Fabry'ego).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii
	<p>Dawkowanie: zaleca się by rozpoczynać ERT od dawek stosowanych w fazie III badań klinicznych, a mianowicie:</p> <p>Fabrazyme – w dawce 1,0 mg/kg m.c., we wlewie dożylnym, raz na 2 tygodnie. Początkowa szybkość wlewu nie powinna przekraczać 0,25 mg/min (tj. 15 mg/h), aby zminimalizować możliwość wystąpienia reakcji uczuleniowych.</p> <p>Replagal – w dawce 0,2 mg/kg m.c., we wlewie dożylnym trwającym 40 minut, raz na 2 tygodnie.</p> <p>Dostosowanie dawki może być wymagane w indywidualnych przypadkach.</p> <p>W razie wystąpienia reakcji nietolerancji wlewu (bez względu na jej nasilenie) konieczne jest wdrożenie odpowiedniego postępowania, za które uznaje się zmniejszenie szybkości wlewu lub czasowe zaprzestanie wykonywania wlewów (do ustąpienia działań niepożądanych) oraz podawanie leków przeciwzapalnych, przeciwhistaminowych i/lub kortykosteroidów (doustnie lub dożylnie na godzinę lub dobę przed infuzją).</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą w preparatach Fabrazyme® lub Replagal® jest przeciwwskazaniem do ich zastosowania. Długoterminowa skuteczność produktów nie jest ustalona. W razie pojawienia się poważnej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć zalecane leczenie.</p> <p>Leki, których nie powinno się stosować razem z ERT, ze względu na teoretyczne ryzyko zahamowania aktywności wewnątrzkomórkowej alfa galaktozydazy to: chlorochina, amiodaron, monobenzon, gentamycyna.</p> <p>Terapia adjuwantowa</p> <p>Choć brak jest długotrwałych, kontrolowanych badań, stosuje się metody leczenia objawowego, jak np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> -środki dietetyczne, w tym zaprzestanie palenia tytoniu -karbamazepina, difenylohydantoina, gabapentyna, amitryptylina w leczeniu bólu -antagoniści receptora angiotensyny (ARB) i inhibitory konwertazy angiotensyny zapobiegawczo w ochronie nerki i naczyń krwionośnych -leki przeciwplatekcyjne, statyny lub dieta niskotłuszczowa jako prewencja pierwotna niedokrwiennego udaru mózgu
<p>Grupa Niemieckich Ekspertów 2009 [31]</p>	<p>Zasadniczo hemizygotyczni mężczyźni z klasycznym typem choroby Fabry'ego są zdecydowanie bardziej obciążeni niż heterozygotyczne kobiety. W leczeniu tego wielokładowego schorzenia prawidłowym jest podejście multidyscyplinarne (angażujące specjalistów różnych gałęzi medycyny). U większości mężczyzn terapia rozpoczyna się wcześniej, u większości kobiet, dzieci i nastolatków decyzja o rozpoczęciu terapii zależy od stopnia zajęcia organów wewnętrznych i stopnia nasilenia objawów choroby.</p> <p>W oparciu o publikacje autorzy wytycznych zalecają podawanie rekombinowanej alfa galaktozydazy (Fabrazyme®) w dawce 1,0 mg/kg m.c, jak również (Replagal®) w dawce 0,2 mg/kg m.c. we wlewie raz na 2 tygodnie.</p> <p>Ze względu na rzadkość choroby oraz ograniczone doświadczenie w stosowaniu terapii substytucyjnej zaleca się by chorzy pozostawali pod opieką centrów referencyjnych. W przypadku znacznego zajęcia organów wewnętrznych zalecane jest dołączenie terapii adjuwantowej.</p>
<p>Panel Francuskich Ekspertów 2007 [24]</p>	<p>Postępowanie z osobami chorymi na chorobę Fabry'ego powinno zawsze obejmować leczenie objawowe i szczegółową obserwację prowadzoną przez specjalistę w zakresie genetycznych chorób metabolicznych.</p> <p>Leczenie objawowe</p> <p>W przypadku akroparestezji najlepiej stosować leki przeciwdrgawkowe takie jak karbamazepina, gabapentyna, fenytoina; leki przeciwbólowe nawet klasy III mają niezadowalające wyniki.</p> <p>Należy unikać ćwiczeń fizycznych, zmiany temperatury oraz stresu, ponieważ stanowią one czynniki ryzyka wystąpienia bólu przebijającego.</p> <p>Niezbędna jest również profilaktyka zapalenia wsierdza u chorych z wadami zastawek serca. W niektórych przypadkach konieczne jest wszczepienie rozrusznika serca.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii
	<p>W przypadku wystąpienia udaru mózgu lub przejściowego ataku niedokrwiennego stosowane są leki przeciwplatekcyjne i statyny.</p> <p>W niektórych przypadkach konieczne jest stosowanie aparatu słuchowego lub wszczępienie implantu ślimakowego.</p> <p>U części chorych stosowane są dializy lub przeszczepienie nerek.</p> <p>Enzymatyczna terapia zastępcza</p> <p>Kryteria rozpoczęcia stosowania ERT u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni: klasyczna forma choroby Fabry'ego oraz wiek powyżej 18 lat; • kobiety: ciężkie uszkodzenie narządów (kardiomiopatia, uszkodzenie mózgu, nerek i/lub ból). <p>Kryteria wykluczenia (uniemożliwiające stosowanie ERT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża i laktacja (nie jest to kryterium formalne, zastosowanie ERT podczas ciąży należy indywidualnie rozważyć); • inne choroby współistniejące związane ze złym rokowaniem; • bardzo poważne uszkodzenia narządów nie rokujące, iż zastosowanie ERT przyniesie choremu korzyść zdrowotną. <p>Wskazania do zaprzestania terapii ERT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie działania niepożądane; • nieuleczalna choroba o krótkoterminowej prognozie przeżycia; • decyzja chorego, w przypadku braku demencji lub zaburzeń neurologicznych zmieniających osąd sytuacji; • nie jest możliwy <i>compliance</i>. <p>W czasie stosowania ERT należy unikać stosowania leków takich jak beta-blokery, amiodaron, gentamycyna, leki przeciwmalaryczne, ponieważ teoretycznie mogą one wpływać na terapię ERT.</p> <p>Kryteria rozpoczęcia stosowania ERT u dzieci:</p> <p>Należy przedyskutować z dzieckiem możliwość rozpoczęcia terapii ERT kiedy objawy upośledzające jakość życia z powodu bólu są związane z jednym z poniższych czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie normalnej aktywności w tym uczęszczania do szkoły; • objawy ze strony przewodu pokarmowego; • objawy ze strony układu nerwowego takie jak zawroty głowy, szum w uszach; • kryteria zajęcia innych narządów (jak u dorosłych). <p>Kryteria uniemożliwiające zastosowanie ERT są takie same jak u dorosłych.</p> <p>Dawkowanie ERT</p> <ul style="list-style-type: none"> • agalzydaza alfa w dawce 0,2 mg/kg m.c. we wlewie (40 min.) • agalzydaza beta w dawce 1,0 mg/kg m.c. we wlewie (4 godz., czas ten może być zredukowany do 90 min.) <p>Pierwsze wlewy powinny być wykonywane w szpitalu, jeśli leczenie jest dobrze tolerowane kolejne wlewy mogą być wykonywane w domu.</p> <p>Jeśli w czasie infuzji występują reakcje nadwrażliwości takie jak dreszcze lub zaczerwienienie twarzy może to powodować konieczność zmniejszenia tempa infuzji, jej chwilowego przerwania (5 do 10 min.) lub premedykacji przed kolejnymi wlewami. Przypadki występowania przeciwciał IgE zanotowano u chorych przyjmujących agalzydazę beta, natomiast u chorych leczonych agalzydazą alfa takich przypadków nie odnotowano. Wystąpienie reakcji anafilaktycznej może doprowadzić do trwałego przerwania infuzji i konieczności wdrożenia właściwego leczenia.</p>
<p>Amerykańskie kolegium genetyki</p>	<p>Zalecane jest stosowanie ERT (agalzydazy alfa lub agalzydazy beta).</p> <p>W przypadku chłopców w wieku ≤ 16 lat zalecane jest zastosowanie ERT w momencie pojawienia się znaczących objawów. Jeśli choroba Fabry'ego jest bezobjawowa, zastosowanie</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii		
medycznej 2006 [14]	<p>ERT należy rozważyć między 10. a 13. r.ż.</p> <p>U mężczyzn w wieku > 16 lat zalecane jest zastosowanie ERT w momencie diagnozy. Natomiast u kobiet w każdym wieku wskazane jest monitorowanie przebiegu choroby, jeśli wystąpią znaczące objawy lub nastąpi progresja zajęcia narządów należy zastosować ERT. Leczenie i monitorowanie terapii powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych na chorobę Fabry'ego lub inne dziedziczne choroby metaboliczne. W oparciu o aktualną wiedzę, każdy mężczyzna chory na chorobę Fabry'ego powinien być leczony ERT niezależnie od stadium zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek.</p>		
	<p>Konieczne jest dodatkowe leczenie wspomagające i profilaktyka związanych z chorobą Fabry'ego chorób współistniejących.</p>		
	Zaburzenia nerek	Białkomocz	Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptorów angiotensyny
		Niewydolność nerek	Dializy lub przeszczepienie nerek
	Zaburzenia serca	Ciśnienie krwi	Inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery kanałów wapniowych w celu leczenia dysfunkcji śródbłonna związanych ze skurczem naczyń
		Dyslipidemia	Statyny
		Zwężenie drogi odpływu lewej komory serca	Werapamil, przez skórna ablacja przegrody międzykomorowej
		Blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia lub znaczące brady- lub tachyarymie	Stała elektrostymulacja serca (lub wszczepienie dwujamowego defibrylatora)
		Zwężenie tętnicy wieńcowej	Angioplastyka naczyń wieńcowych serca lub pomostowanie aortalno-wieńcowe
	Zaburzenia neurologiczne	Bolesne przełomy choroby i akroparestezie	Unikanie wysiłku fizycznego (przegrzanie) lub narażenia na okoliczności, które prowokują ataki, klimatyzacji, przemoczenia odzieży, kamizelek chłodzących
		Profilaktyka udaru	Aspiryna i inne leki przeciwplatekcyjne (aspiryna w postaci tabletek powlekanych 80 mg/dobę u mężczyzn w wieku 30 lat i kobiet w wieku 35 lat); klopidogrel jeśli aspiryna nie jest tolerowana; rozważyć zastosowanie obu leków w przypadku udaru lub przejściowego ataku niedokrwiennego; preferowane jest stosowanie witamin B12, B6, C i kwasu foliowego
		Depresja, gniew, używanie narkotyków	Skierowanie na konsultację psychiatryczną, skierowanie do centrum leczenia bólu, praca społeczna, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
	Zaburzenia otolaryngologiczne	Nudności związane z zawrotami głowy	Trimetobenzamidy, prochlorperazyna
		Utrata słuchu (umiarkowana)	Aparat słuchowy
Głęboka głuchota		Implant ślimakowy	
Zaburzenia	Angiokeratoma	Rozważyć zastosowanie metody laserowej na	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii		
	dermatologiczne		problematyczne zmiany, w szczególności jeśli chory stosuje ERT; ciekły azot przed zastosowaniem lasera w przypadku, gdy zmiana jest uszypułowana
	Zaburzenia oftalmologiczne	Leczenie rzadko wymagane	
	Zaburzenia pulmonologiczne	Zaprzestanie palenia	
		Niedrożność dróg oddechowych	Bronchodylatory zmniejszają część objawów
	Zaburzenia żołądka i jelit	Zwolnienie opróżniania żołądka	Małe częste posiłki, metoklopramid
	Niestrawność	Restrykcje w diecie, antagoniści receptora H2	
Kandyjska Grupa Robocza Choroby Fabry'ego 2005 [12]	Leczenie obejmuje wiele aspektów: kontrola czynników ryzyka, leczenie wspomagające oraz enzymatyczna terapia zastępcza		
	<p>Kontrola czynników ryzyka i leczenie wspomagające</p> <p>Należy zwrócić szczególną uwagę na czynniki ryzyka występowania choroby wieńcowej i udaru oraz odpowiednio je leczyć. Osoby ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego oraz nosiciele powinni być uznawani za grupę bardzo wysokiego ryzyka występowania zaburzeń naczyniowych, w związku z czym czynniki ryzyka takie jak nadciśnienie, dyslipidemia i cukrzyca powinny być odpowiednio leczone. Nadciśnienie powinno być szybko i skutecznie leczone w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zaburzeń nerek, sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych. U chorych z nadciśnieniem należy rozważyć stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptorów angiotensyny. W chwili obecnej nie ma dowodów, że zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny znacząco zmniejsza białkomocz lub wpływa na funkcjonowanie nerek. Profilaktyka zdarzeń naczyniowych przy zastosowaniu aspiryny powinna być stosowana u wszystkich chorych o ile nie mają przeciwwskazań do jej stosowania. Niepowodzenie zastosowania profilaktyki wyłącznie przy zastosowaniu aspiryny jest wskazaniem do zastosowania dodatkowo leków przeciwplatek. Osoby ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego nie powinny palić, a tym które palą należy zaproponować poradnictwo w zakresie rzucania palenia.</p> <p>Ból i epizody bólu: modyfikacja stylu życia (unikanie przemęczenia, braku snu) oraz zastosowanie odpowiedniej farmakoterapii; difenylhydantoina, karbamazepina, gabapentyna są skuteczne u części chorych; niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą być stosowane w okresowym bólu; przewlekły, pogarszający się ból powinien być leczony przez eksperta w zakresie leczenia bólu;</p> <p>Dolegliwości żołądkowo-jelitowe (np. ból, biegunka): pankrelipaza lub metoklopramid mogą zmniejszyć objawy;</p> <p>Zaawansowane schorzenia nerek: dializa i/lub przeszczepienie narządu często przedłuża życie chorego jednak nie modyfikuje przebiegu choroby w innych organach;</p> <p>Zaburzenia serca: chorzy często wymagają opieki kardiologa z powodu postępujących zaburzeń funkcjonowania serca, część chorych wymaga przeszczepienia serca;</p> <p>Wsparcie psychospołeczne: należy mieć na uwadze potrzeby psychospołeczne tej grupy z powodu przewlekłego i pogarszającego się przebiegu choroby.</p> <p>Enzymatyczna terapia zastępcza</p> <p>Mimo, iż dowody na skuteczność ERT są ograniczone zaleca się zastosowanie tej terapii w przypadku, gdy chory ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego spełnia przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spadek wydolności nerek (wyjściowy klirens kreatyniny skorygowany wiekiem jest mniejszy niż 80 ml/min) lub trwały spadek wydolności nerek o 10%. Występowanie wyłącznie białkomoczu nie jest wskazaniem do zastosowania ERT; • choroby serca (przedstawiono szczegółowy zakres schorzeń serca jakie kwalifikują 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii	
	do terapii), po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń serca niż choroba Fabry'ego; <ul style="list-style-type: none"> • przemijające napady niedokrwienne (udokumentowane przez neurologa), niedokrwienny udar mózgu, zmiany w istocie białej określone jako zmiany mikronaczyniowe w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI); • objawy ze strony przewodu pokarmowego o ciężkim nasileniu (przewlekły ból brzucha i biegunka, oporne na leczenie); • przewlekły ból neuropatyczny oporny na inne metody leczenia. 	
Brytyjska grupa ds. choroby Fabry'ego 2005 [20]	Zalecane jest jednoczesne stosowanie ERT oraz leczenia wspomagającego .	
	Leczenie objawowe	
	Ból	Ból przewlekły: leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, gabapentyna, fenytoina); Ataki bólu lub kiedy konieczne: niesteroidowe leki przeciwzapalne lub opiaty Minimalizacja aktywności, które wywołują ataki bólu np. wysiłek fizyczny, zmiany temperatury, stres emocjonalny
	Angiokeratoma	Usunięcie przy pomocy lasera argonowego
	Zaburzenia nerek	Wczesne stadia niewydolności: inhibitory konwertazy angiotensyny (u chorych bez zwężenia tętnicy nerkowej) Niewydolność nerek: dializy lub przeszczepienie
	Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Ból w klatce piersiowej: leki przeciwdławicowe (blokery a7, antagoniści wapnia, nitraty) Niewydolność serca: diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, digoksyna, blokery a7 Tachyarytmia przedsionkowo-komorowa: leki przeciwarytmiczne, leki przeciwzakrzepowe, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora Objawowa bradykardia: rozrusznik
	Zaburzenia żołądka i jelit	Dieta niskotłuszczowa, małe, częste posiłki, leki poprawiające perystaltykę
	Nadciśnienie	Ścisła kontrola np. stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny
	Hiperlipidemia	Statyny
	Zaburzenia nerwowo-naczyniowe	Aspiryna, kłopidogrel
Enzymatyczna terapia zastępcza W chwili obecnej w badaniach klinicznych nie ustalono jaki jest optymalny moment rozpoczęcia stosowania ERT lub jaka grupa czerpie największe korzyści z jej stosowania. Jednakże, ze względu na fakt, iż jest to przewlekła, postępująca choroba, celem leczenia jest zahamowanie progresji choroby a u osób z objawami choroby należy dążyć do ich zmniejszenia lub stabilizacji choroby. Przewiduje się, że leczenie będzie najbardziej skuteczne, gdy będzie rozpoczynane we wczesnych stadiach zaawansowania choroby. Leczenia ERT jest rozpoczynane u chorych, u których występuje jeden z poniższych objawów (przewiduje się, że chorzy mogą nie mieć objawów, w każdym ze wskazanych obszarów): <u>Ogólne objawy choroby Fabry'ego:</u> specyficzny niekontrolowany ból prowadzący do konieczności zmiany stylu życia lub ból, który wpływa na jakość życia; ból jest często pierwszym objawem choroby a rozpoczęcie leczenia na tym etapie ma na celu zatrzymanie progresji choroby oraz zajęcia innych organów; <u>Zaburzenia nerek:</u> istotne klinicznie zmniejszenie GFR (poniżej 80 ml/min), białkomocz powyżej 300 mgs/24 godz., mikroalbuminuria kiedy biopsja nerki wykazała złogi w śródbrtonku; <u>Zaburzenia serca:</u>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii
	<ul style="list-style-type: none"> • EKG (badanie elektrokardiograficzne): obecność hipertrofii lewej komory, izolowane zaburzenia repolaryzacji (w przypadku braku innych przyczyn takich jak nadciśnienie lub zwężenia aorty), zaburzenia przewodzenia (krótki interwał PR, blok serca w stopniu 1., 2. lub 3., blok odnogi pęczka Hisa); • echokardiogram: wzrost masy lewej komory serca (u chorych z remodelingiem koncentrycznym lub hipertrofią), wzrost grubości ścian lewej komory serca (13 mm w którymkolwiek segmencie), powiększenie lewego przedsionka, pogrubienie zastawki/niewydolność; upośledzenie czynności skurczowej (miejscowe zaburzenia kurczliwości lub redukcja frakcji wyrzutowej lewej komory serca poniżej 50%); upośledzenie czynności rozkurczowej (ocena przy zastosowaniu skorygowanego wiekiem badania metodą Dopplera); • arytmia: bradyarytmia, arytmia przedsionków, tachykardia komorowa w 24 godz. EKG lub innym udokumentowanym zapisie EKG; • choroba niedokrwienna serca: pozytywny wynik testu wysiłkowego, pozytonowa tomografia emisyjna w przypadku braku angiograficznie istotnych objawów choroby naczyniowej; <p><u>Zaburzenia nerwowo-naczyniowe:</u> wcześniejszy udar lub przejściowy atak niedokrwienny, w przypadku braku innych czynników ryzyka, progresja w odbiegających od normy wynikach badania MRI mózgu;</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u> ból, wymioty lub zmiana rytmu wypróżnień, które znacząco wpływają na jakość życia i nie są związane z innymi zaburzeniami; objawy takie jak okresowe zawroty głowy wpływające na jakość życia, utrata słuchu, które mogą wystąpić w przebiegu choroby Fabry'ego są niewystarczające do rozpoczęcia terapii ERT u dorosłych, ale mogą być wystarczające u dzieci.</p> <p>Przeciwwskazania do terapii ERT to: ciąża lub laktacja, obecność innego schorzenia zagrażającego życiu lub schorzenia, w którym zastosowanie ERT nie wskazuje na poprawę rokowania, uznanie osoby za zbyt ciężko chorą, aby terapia ta była dla niej korzystna (np. osoby o dużym stopniu niesprawności spowodowanym udarem).</p> <p>Zalecany schemat dawkowania</p> <ul style="list-style-type: none"> • agalzydaza alfa w dawce 0,2 mg/kg m.c. w 100 ml roztworu fizjologicznego przez 40 minut lub; • agalzydaza beta w dawce 1,0 mg/kg m.c. w 500 ml roztworu fizjologicznego przez 4 godziny (z możliwością redukcji do 90 min, jeśli tolerowana). <p>Przed ERT stosowana jest premedykacja paracetamolem, chlorfeniraminą, hydroksyzyną lub hydrokortyzonem.</p> <p>Pierwsze podanie enzymów powinno odbywać się w szpitalu pod ścisłą kontrolą. Jeśli wystąpiła reakcja nadwrażliwości kolejne infuzje powinny być wykonywane w szpitalu z premedykacją jak opisano powyżej, jednak jeśli w ocenie lekarza nie wystąpiły reakcje/zdarzenia zagrażające życiu infuzje mogą być wykonywane w warunkach domowych.</p>
<p>Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej 2003 [13]</p>	<p>Leczenie objawowe i wspomagające</p> <p>Leczenie objawowe jest stosowane w praktyce klinicznej i uznawane za skuteczne.</p> <p>Ból (będący najwcześniejszym i najbardziej osłabiającym objawem w dzieciństwie i okresie dojrzewania może być kontrolowany poprzez profilaktyczne zastosowanie difenylohydantoiny, karbamazepiny lub gabapentyny. Należy unikać stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych, ponieważ - ze względu na depresję mogącą wystąpić w przebiegu choroby i aspekty psychospołeczne związane z chorobą Fabry'ego - może to prowadzić do uzależnienia chorych od leków. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są generalnie nieskuteczne w łagodzeniu bólu i mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Istota jest też zmiana stylu życia w celu unikania czynników stymulujących wystąpienie bólu.</p> <p>Pankrelipaza lub metoklopramid mogą zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe. Kontrola nadciśnienia jest niezbędna w celu minimalizacji zaburzeń nerek, sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych.</p> <p>Zastosowanie leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych jest istotne u chorych, u których wystąpił przejściowy atak niedokrwienny lub udar.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rodzaj terapii
	<p>U chorych, u których wystąpił białkomocz rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz obniżenie zawartości sodu i białka w diecie.</p> <p>Utrata słuchu może być leczona przy zastosowaniu aparatu słuchowego, należy unikać urazów akustycznych w celu ochrony słuchu.</p> <p>Chorzy nie powinni palić.</p> <p>W zaawansowanych schorzeniach nerek dializy lub przeszczepienie narządu mogą przedłużyć życie (niewydolność nerek jest najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na klasyczną postać choroby Fabry'ego). Przeszczepione nerki pozostają wolne od choroby jednak uszkodzenia innych narządów nie zmniejszają się, w szczególności zaburzenia naczyniowe w obrębie serca i mózgu.</p> <p>ERT zalecana jest u wszystkich chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego. Leczenie ERT powinno być rozpoczęte wraz z pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych takich jak ból i izostenuria. Również nosiciele choroby, u których wystąpiły znaczące objawy choroby powinni być leczeni ERT. Nie ma opublikowanych badań dotyczących zastosowania ERT u chorych poddawanych dializom lub po przeszczepieniu nerki, jednak z względu na fakt, iż chorzy ci zaliczani są do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia komplikacji mózgowo-naczyniowych włączając przejściowy atak niedokrwienny i udar, rekomendowane jest stosowanie ERT również u tych chorych.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5, 6, 12, 13, 14, 20, 24]

3.9.2.Rekomendacje międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące leków stosowanych w terapii choroby Fabry'ego:

- Rekomendacja *Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee* (PTAC, agencja działająca w Nowej Zelandii, wydająca rekomendacje dotyczące leków) z roku 2011, dotycząca zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej u osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego [30];
- Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, komitet doradztwa korzyści farmaceutycznych, działający w Australii) z roku 2009, dotycząca zastosowania agalzydazy alfa (Replagal®) i agalzydazy beta (Fabrazyme®) u osób z chorobą Fabry'ego [29];
- Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2007, dotycząca zastosowania agalzydazy alfa (Replagal®) w terapii choroby Fabry'ego [3];
- Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group* z roku 2006, dotycząca zastosowania agalzydazy beta (Fabrazyme®) u osób z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego [4];

- Rekomendacja *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC, kanadyjski komitet ds. tworzenia dokumentacji refundacyjnej) z roku 2005, dotycząca zastosowania agalzydazy beta (Fabrazyme®) u osób z chorobą Fabry'ego [7];
- Rekomendacja CEDAC z roku 2004, dotycząca zastosowania agalzydazy alfa (Replagal®) w terapii choroby Fabry'ego [8];
- Rekomendacja HAS (fr. *La Haute Autorité de Santé* - francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2002, dotycząca zastosowania agalzydazy alfa (Replagal®) u osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego [22];
- Rekomendacja HAS z roku 2002, dotycząca zastosowania agalzydazy beta (Fabrazyme®) u osób z chorobą Fabry'ego [23].

Rekomendacje odnośnie zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej są rozbieżne. *Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) nie rekomenduje stosowania ERT ze względu na zbyt wysoki koszt terapii i wskazuje, że u chorych należy stosować leczenie objawowe. Stosowania ERT nie rekomenduje również *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC), a jako uzasadnienie rekomendacji wskazano, iż terapia nie wpływa pozytywnie na istotne kliniczne punkty końcowe, a jej koszt jest bardzo wysoki.

Odmienne zdanie prezentuje *La Haute Autorité de Santé* (HAS), która wskazuje ERT (zarówno agalzydaza alfa jak i beta) jako terapię, która powinna być stosowana w pierwszej linii leczenia u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. W rekomendacji tej dodatkowo określono, że standardem klinicznym jest również leczenie objawowe. Stosowanie agalzydazy alfa, jak i beta rekomenduje również *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG).

Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) określa natomiast, że ze względu na fakt, iż nie ma wystarczających danych, które wskazywałyby na jakąkolwiek kliniczną różnicę pomiędzy agalzydazą alfa i beta w zarejestrowanych dawkach, cena agalzydazy beta powinna być obniżona tak, aby roczny koszt leczenia jednego chorego był taki jak podczas leczenia agalzydazą alfa.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 5.
Podsumowanie międzynarodowych rekomendacji dotyczących leczenia choroby Fabry'ego

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii
<p>Nowozelandzka agencja wydająca rekomendacje dotyczące leków (PTAC) 2011 [30]</p>	<p>Rekomendowane jest leczenie objawowe. Mimo udowodnionej skuteczności, ze względu na duże koszty finansowanie agalzydazy alfa i agalzydazy beta nie jest rekomendowane.</p> <p>Agalzydaza beta Standardową dawką agalzydazy beta jest 1,0 mg/kg m.c./2 tygodnie, jednak zmniejszenie dawki po początkowej fazie może być równie skuteczne, a jednocześnie spowoduje zmniejszenie kosztów w porównaniu ze standardowym dawkowaniem. Eksperci ocenili dowody naukowe (badania randomizowane porównujące ERT z PLC oraz badania jednoramienne). Na ich podstawie nie stwierdzili istotnej klinicznie przewagi agalzydazy beta nad nie stosowaniem ERT (pomimo, iż istnieje trend wskazujący na lepsze wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych ERT, jednak uzyskiwane różnice były nieistotne statystycznie lub dotyczyły mało istotnych klinicznie punktów końcowych). W odniesieniu do jakości życia chorych (na podstawie wyników 1 badania) wskazano, że agalzydaza beta poprawia jakość życia chorych, przy czym poprawa utrzymuje się tylko w czasie 2 pierwszych lat terapii.</p> <p>Agalzydaza alfa Standardową dawką agalzydazy alfa jest 0,2 mg/kg m.c./2 tygodnie. Eksperci stwierdzili, że agalzydaza alfa i beta pod względem funkcjonalnym są nie do odróżnienia oraz nie ma przekonujących dowodów naukowych na istnienie istotnej różnicy pomiędzy tymi lekami w odniesieniu do ich wpływu na istotne klinicznie efekty zdrowotnej, jak i surogaty (oprócz faktu, iż w trakcie terapii agalzydazą beta w dawce 1,0 mg/kg m.c./2 tygodnie, produkowane jest więcej przeciwciał niż podczas stosowania agalzydazy alfa w dawce 0,2 mg/kg m.c./2 tygodnie). Eksperci wskazali, że dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa agalzydazy alfa są słabe, a jej wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe pozostaje niejasny.</p> <p>Eksperci oceniali również dane dotyczące możliwości zastosowania migalastatu, jest to jednak lek, który w chwili obecnej znajduje się na etapie badań klinicznych i nie jest dopuszczony do obrotu.</p>
<p>Australijski komitet doradztwa korzyści farmaceutycznych (PBAC) 2010 [29]</p>	<p><i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> wykonało przegląd literatury w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa agalzydazy alfa i agalzydazy beta, które stosowane są w Australii w ramach Programu Lekowego Ratującego Życie (ang. <i>Life Saving Drug Program</i>) w leczeniu osób z chorobą Fabry'ego. Celem analizy była ocena czy odnotowana różnica w rocznych kosztach terapii przypadających na jednego chorego pomiędzy ocenianymi produktami jest uzasadniona. Zgodnie z rekomendacją PBAC cena agalzydazy beta powinna być obniżona tak, aby roczny koszt leczenia jednego chorego był taki jak podczas leczenia agalzydazą alfa ze względu na fakt, że nie ma wystarczających danych, które wskazywałyby na jakąkolwiek kliniczną różnicę pomiędzy tymi lekami w zarejestrowanych dawkach. PBAC wskazuje jednak, iż istnieją znaczące obszary obciążone niepewnością jeśli chodzi o porównanie efektywności agalzydazy alfa i beta.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii
<p>Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (AWMSG) 2007 [3]</p>	<p>Agalzydaza alfa jest rekomendowana do stosowania w NHS Wales jako długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u chorych z potwierdzoną diagnozą choroby Fabry'ego. Chorzy otrzymujący agalzydazę alfa będą włączani do <i>Fabry Outcomes Survey</i>. AWMSG sugeruje producentom agalzydazy alfa i beta utworzenie wspólnej bazy wyników. Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu choroby Fabry'ego lub innych dziedzicznych chorób metabolicznych. Terapia powinna być stosowana zgodnie z przyjętymi wytycznymi w wyznaczonych do tego ośrodkach.</p>
<p>Walijska Agencja Oceny technologii Medycznych (AWMSG) 2006 [4]</p>	<p>Agalzydaza beta powinna być stosowana w NHS Wales w leczeniu choroby Fabry'ego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, przy zachowaniu następujących restrykcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymujący agalzydazę beta zostaną włączeni do rejestru Fabry Registry; • leczenie będzie stosowane pod nadzorem specjalisty doświadczonego w leczeniu choroby Fabry'ego lub innych dziedzicznych chorób metabolicznych • terapia powinna być stosowana zgodnie z przyjętymi wytycznymi w wyznaczonych do tego ośrodkach.
<p>kanadyjski komitet ds. tworzenia dokumentacji refundacyjnej (CEDAC) 2005 [7]</p>	<p>CEDAC nie rekomenduje stosowania (finansowania) agalzydazy beta. W oparciu o wyniki badań randomizowanych i obserwacyjnych stwierdzono, że pomimo, iż lek ten w pewien sposób wpływa na punkty końcowe będące surogatami, jego wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe nie został udowodniony. Agalzydaza beta jest stosowana dożylnie co 2 tygodnie. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości na stosowanie tego leku wystąpiły u 59% chorych. Występowały one niezależnie od uprzedniego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub przeciwhistaminowych oraz jednoczesnego stosowania systemowej kortykosteroidoterapii w celu łagodzenia ich objawów. Roczny koszt leczenia agalzydazą beta na jednego chorego o wadze 70 kg jest wysoki i wynosi 290 599 dolarów. Wnioskodawca nie przedstawił analizy kosztów-efektywności agalzydazy beta, jednakże biorąc pod uwagę koszt leku oraz wyniki badań klinicznych, wątpliwe jest, aby był to lek kosztowo-efektywny (biorąc pod wagę tradycyjne kryteria). Nie wiadomo w jakim stadium zaawansowania choroby Fabry'ego należy rozpocząć leczenie agalzydazą beta. Nie jest też jasne w jakim stopniu zastosowanie tego leku odwróci zmiany, które zaszły w organizmie w przebiegu choroby oraz jaka jest jego rola w prewencji tych zmian.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii
<p>kanadyjski komitet ds. tworzenia dokumentacji refundacyjnej (CEDAC) 2004 [8]</p>	<p>CEDAC nie rekomenduje stosowania (finansowania) agalzydazy alfa.</p> <p>Dokonano przeglądu opublikowanych oraz niepublikowanych badań klinicznych porównujących agalzydazę alfa z placebo stosowanych u osób z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego.</p> <p>W oparciu o wyniki badań randomizowanych i obserwacyjnych stwierdzono, że pomimo, iż lek ten w pewien sposób wpływa na punkty końcowe będące surogatami, jego wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe nie został udowodniony.</p> <p>Agalzydaza alfa jest stosowana dożylnie co 2 tygodnie. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości na stosowanie tego leku wystąpiły u 57% chorych. W sytuacji, gdy czas infuzji wzrósł z 20 do 40 minut, częstość ich występowania zmniejszyła się o około 10%.</p> <p>W czasie leczenia mogą pojawić się przeciwciała przeciwko agalzydazie alfa. Ich wpływ na upośledzenie odpowiedzi na terapię lub wzrost częstości występowania reakcji nadwrażliwości na lek wymaga dalszych badań.</p> <p>Ze względu na brak długookresowych badań randomizowanych producent dostarczył dane z <i>Fabry Outcome Survey</i> (baza danych o chorych leczonych agalzydazą alfa, obejmująca 504 osoby). Niestety dane dla efektów zdrowotnych związanych z funkcjonowaniem nerek, jakości życia oraz masy lewej komory serca zostały przedstawione tylko dla małej grupy chorych, która została wyselekcjonowana (nie podano informacji na jakiej podstawie dokonywano selekcji). W związku z powyższym wiarygodność i możliwość odniesienia wyników na populację docelową jest trudna do oceny.</p> <p>Roczny koszt leczenia agalzydazą beta na jednego chorego o wadze 70 kg jest wysoki i wynosi 290 200 dolarów. Ponadto wnioskodawca nie dostarczył danych odnośnie efektywności-kosztowej tego leku.</p>
<p>Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (HAS) 2002a [22]</p> <p>Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (HAS) 2002b [23]</p>	<p>Jako jedyną alternatywę dla produktu Replagal® wskazano produkt Fabrazyme®.</p> <p>W opinii Komisji Przejrzystości standardowa terapia w chorobie Fabry'ego to leczenie objawowe. Określono również, że miejscem produktu Replagal® jest pierwsza linia leczenia u chorych powyżej 17. roku życia (HAS 2002a)/powyżej 16. roku życia (HAS 2002b) z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego.</p> <p>Komisja Przejrzystości rekomenduje stosowanie produktu Replagal® przez szpitale i publiczne placówki ochrony zdrowia.</p> <p>Jednocześnie zaznaczono, iż Komisja chciałaby w czasie 12 miesięcy otrzymać dane dotyczące monitorowania terapii chorych.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie międzynarodowych rekomendacji [3, 4, 7, 8, 22, 23, 29, 30]

3.9.3. Wytyczne i rekomendacje polskie

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących leczenia osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego. Odnaleziono natomiast stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM z dnia 16 marca 2009 roku dotyczące finansowania agalzydazy beta w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego [1].

Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych agalzydazy beta w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia [1].

Jako uzasadnienie wskazano, iż 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 chorych otrzymujących agalzydazę beta. Przedstawiono jedynie jej wpływ na zastępcze punkty końcowe w postaci wyników badań laboratoryjnych. Dodatkowo wskazano, iż stosowanie tego leku wiązałoby się z wystąpieniem szeregu działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i narządu ruchu, a bardzo wysoki koszt terapii nie ma odzwierciedlenia w efektywności klinicznej tego leku [1].

4. Interwencja – Fabrazyme®

Produkt leczniczy Fabrazyme® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 3 sierpnia 2001 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Genzyme Europe B.V. Fabrazyme® dostępny jest w postaci proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w dawce 5 mg i 35 mg.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) agalzydaza beta należy do grupy farmakoterapeutycznej: przewód pokarmowy i metabolizm; pozostałe leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i metabolizmu; enzymy; kod ATC: A 16 AB 04 [9].

Produkt leczniczy Fabrazyme® jest jedynym produktem zawierającym agalzydazę beta dostępną w Polsce [27]. W dniu 8 sierpnia 2000 roku uzyskał on w Unii Europejskiej status „leku sierocego”, jednak w listopadzie 2011 roku został on usunięty z rejestru produktów o statusie „leku sierocego” na koniec okresu wyłączności rynkowej [15].

4.1. Działanie leku

Uzasadnieniem do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej jest przywrócenie aktywności enzymatycznej do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, w ten sposób zapobiegając, stabilizując lub odwracając postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian [9].

Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonna naczyń oraz komórek mięszkowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych [9].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Fabrazyme® jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa galaktozydazy A) [9].

Produkt Fabrazyme® jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat [9].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem leczniczym Fabrazyme® powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi [9].

Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme® wynosi 1,0 mg/kg m.c. podawana raz na dwa tygodnie w postaci infuzji. W badaniach klinicznych stosowano także alternatywne schematy dawkowania. W jednym z tych badań stwierdzono, że u niektórych chorych po podawaniu początkowej dawki 1,0 mg/kg m.c. co 2 tygodnie przez 6 miesięcy dawka 0,3 mg/kg m.c. stosowana co 2 tygodnie może podtrzymać zmniejszanie złogów GL-3 w pewnych typach komórek; długofalowe znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało jednak ustalone [9].

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Jeżeli chory dobrze toleruje lek, podczas kolejnych infuzji szybkość podawania można stopniowo zwiększać. Infuzje produktu leczniczego Fabrazyme® w domu można rozważyć u chorych, którzy dobrze je tolerują. Decyzja o przeprowadzaniu infuzji w domu powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniem lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji domowych występują reakcje niepożądane muszą natychmiast przerwać infuzję i skorzystać z pomocy fachowego personelu medycznego. Przeprowadzenie kolejnych infuzji może wymagać warunków klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w domu powinny być stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru fachowego personelu medycznego [9].

4.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Fabrazyme® [9].

Ponadto wystąpienie działań niepożądanych u pojedynczego chorego zostało określone jako niezbyt częste, z uwagi na względnie małą liczbę osób objętych terapią. W poniższej tabeli uwzględniono również działania niepożądane zgłoszone tylko w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną jako „nieznana” (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Opisane reakcje niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny i umiarkowany [9].

Tabela 6.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Fabrazyme®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Częste
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja rzekomoanafilaktyczna	Nieznana

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, parestezje	Bardzo częste
	Zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie	Częste
	Przeczulica dotykowa, drżenie	Niezbyt częste
Zaburzenia w obrębie oka	Zwiększone łzawienie	Częste
	Swędzenie oczu, przekrwienie oczu	Niezbyt częste
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach, zawroty głowy	Częste
	Obrzęk uszny, ból ucha	Niezbyt częste
Zaburzenia serca	Tachykardia, bradykardia, kołatanie serca	Częste
	Bradykardia zatokowa	Niezbyt częste
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie, błądność, niedociśnienie, uderzenia gorąca	Częste
	Obwodowe uczucie zimna	Niezbyt częste
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, przekrwienie nosa, ucisk w gardle, świszczący oddech, kaszel, zaostrzenie duszności	Częste
	Skurcz oskrzeli, ból gardła i krtani, wyciek wodnisty z nosa, szybki oddech, przekrwienie górnych dróg oddechowych	Niezbyt częste
	Niedotlenienie	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Bardzo częste
	Ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, niedoczulica jamy ustnej, biegunka	Częste
	Dyspepsja, dysfagia	Niezbyt częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd uogólniony, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk twarzy, wysypka grudkowopłamkowa	Częste
	Sinica marmurkowata, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem, odbarwienie skóry, dyskomfort skóry	Niezbyt częste
	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w kończynach, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, ból stawów, napięcie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Częste
	Ból mięśniowo-szkieletowy	Niezbyt częste

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

7.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo agalzydazy beta oraz zdefiniowanych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [2], *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [31] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [19]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- **populacja:** pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego;
- **interwencja:** agalzydaza beta w dowolnej dawce;
- **komparator:** [REDACTED]

- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in., czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby, jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*), zgony i profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, dodatkowym kryterium jest język publikacji: polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania agalzydazy beta u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego powinna być ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Fabrazyme® w [REDACTED]

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem choroby Fabry'ego. Dla porównania leczenia Fabrazyme® i [REDACTED] jako kategorie kosztów różniących wskazane zostaną: koszt badań diagnostycznych wykonywanych w *Programie lekowym* w ramach oceny skuteczności leczenia, koszt leku i jego podania.

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [31] analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy

poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależy będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Jeżeli na podstawie tych dowodów możliwa będzie ocena różnic pomiędzy skutecznością agalzydazy beta [REDACTED] kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności i/lub techniką kosztów-efektywności (obie techniki będą zastosowane w przypadku wykazania różnic w jakości życia i przeżyciu chorych lub w przypadku braku różnic w przeżyciu chorych jedynie technika kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku braku danych wskazujących na różnice w jakości życia analiza zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności dla różnicy w przeżyciu chorych). Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) i/lub kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) lub wskazanie technologii dominującej. Jeżeli analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykaże brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności ocenianych technologii, zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów.

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z finansowaniem agalzydazy beta ze środków publicznych w porównaniu do sytuacji obecnej, w której nie jest on refundowany.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) zgodnie z *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [31]. Ponadto, zgodnie z Wytycznymi AOTM [2] w przypadku współpłacenia analiza zostanie wykonana również z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

Populację braną pod uwagę w analizie wpływu na budżet powinni stanowić wszyscy chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Wielkość tej populacji zostanie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych.

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną dwa scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, zakładał będzie, że agalzydaza beta nie jest finansowana ze środków publicznych. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której agalzydaza beta jest finansowana z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego*. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme® zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

8. Załączniki

8.1. Spis tabel

Tabela 1. Leki i procedury stosowane w przypadku zaburzeń neurologicznych w przebiegu choroby Fabry'ego	22
Tabela 2. Leki i procedury stosowane w przypadku zaburzeń czynności serca w przebiegu choroby Fabry'ego	22
Tabela 3. Leki i procedury stosowane w przypadku zaburzeń czynności nerek w przebiegu choroby Fabry'ego	23
Tabela 4. Podsumowanie międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia choroby Fabry'ego.....	25
Tabela 5. Podsumowanie międzynarodowych rekomendacji dotyczących leczenia choroby Fabry'ego.....	36
Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Fabrazyme®	41



9. Bibliografia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]