



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Prezesa, Dział Rekomendacji

Wniosek o objęcie refundacją
leku Fabrazyme (agalzydaza beta)>
w ramach programu lekowego:
Leczenie choroby Fabry'ego
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-BP-4351-1/2013

Data ukończenia: 2.08.2013 Warszawa

Wykaz skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics</i> - stowarzyszenie
ACP-ASIM	ang. <i>American College of Physicians–American Society of Internal Medicine</i> - stowarzyszenie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> - organizacja
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BPI	ang. <i>body pain inventory</i> – wskaźnik oceny natężenia bólu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CSMSSI	ang. <i>Cardiological Score Mainz severity Score Index</i> – kategoria obejmująca objawy kardiologiczne kwestionariusza oceny nasilenia objawów choroby Fabry’ego
ELISA	ang. <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> – test immunoenzymosorbcyjny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> – terapia enzymozastępcza
EQ-VAS	ang. <i>EuroQol Visual Analogue Scale</i> – skala oceny jakości życia grupy EuroQol
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5D</i> – kwestionariusz oceny jakości życia grupy EuroQol
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOS	ang. <i>Fabry Outcome Survey</i> – rejestr, w którym gromadzone są dane odnośnie wyników leczenia agalzydazą alfa, bądź naturalnego przebiegu choroby Fabry’ego
FR	ang. <i>Fabry Registry</i> – rejestr, w którym gromadzone są dane odnośnie wyników leczenia agalzydazą beta, bądź naturalnego przebiegu choroby Fabry’ego
Gb3	ang. <i>globotriaosylceramide</i> – triheksozyd ceramidu; alternatywnie spotykany w literaturze skrót: CTH; lyso Gb3 (ang. <i>lyso-globotriaosylceramide</i>)
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - współczynnik filtracji kłębuszkowej
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GSMSSI	ang. <i>General Score Mainz severity Score Index</i> – kategoria obejmująca objawy ogólne kwestionariusza oceny nasilenia objawów choroby Fabry’ego
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i> – agencja HTA
HPLC	ang. <i>High Performance Liquid Chromatography</i> – wysokosprawna chromatografia cieczowa
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICS	ang. <i>individual and composite scores</i> – złożony wskaźnik indywidualny
IC50	ang. <i>half maximal inhibitory concentration</i> – miara skuteczności związku w hamowaniu funkcji biologicznych lub biochemicznych
IgE	immunoglobulina E
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – sposób podawania leku: dożylnie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> – modyfikacja diety w chorobach nerek

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	badanie rezonansem magnetycznym
MSSI	ang. <i>Mainz severity Score Index</i> – kwestionariusz oceny nasilenia objawów choroby Fabry'ego składający się z 4 kategorii
m.c.	masa ciała
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NDS	ang. <i>Neuropathy Disability Score</i> – ocena obejmująca wynik chorego w teście wibracji, teście punktowym (pin-prick), teście temperatury oraz test odruchów skokowych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NSMSSI	ang. <i>Neurological Score Mainz severity Score Index</i> – kategoria obejmująca objawy neurologiczne kwestionariusza oceny nasilenia objawów choroby Fabry'ego
NSP	ang. <i>Neuropathy Symptom Profile</i> – skala określająca objawy sensoryczne chorego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - organizacja
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PTAC	ang. <i>Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee</i> - organizacja
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RSMSSI	ang. <i>Renal Score Mainz severity Score Index</i> – kategoria obejmująca objawy nerkowe kwestionariusza oceny nasilenia objawów choroby Fabry'ego
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-MGPQ	ang. <i>Short Form – McGill Pain Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny bólu opracowany w Uniwersytecie McGill
SF-36	ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 02-203 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Genzyme Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 02-203 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Genzyme Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 02-203 Warszawa, Polska).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	60
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	60
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	62
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	62
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	63
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	69
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	69
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	69
4.5.2. Wyniki analizy wrażliwości oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych.....	73
4.5.3. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	73
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	73
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	76
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	76
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	78
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	78
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	79
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	79
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	85
9.1. Rekomendacje kliniczne	85
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	91
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	91
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	93
11. Opinie ekspertów.....	95
12. Kluczowe informacje i wnioski	101
13. Źródła.....	106
14. Załączniki	106

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

Pismo z dnia 29 maja 2013 r., data wpływu do AOTM 31 maja 2013 r., znak: MZ-PLA-460-12499-719/LP/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

15.08.2013

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku**
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN5909990013654;
- Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN5909990971213.

Wnioskowane wskazanie:

długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A)

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego**
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Genzyme Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 02-203 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Holandia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Replagal (agalzydaza alfa) - Shire Human Genetic Therapies AB, Rinkebyvägen 11B, SE 182 36 Danderyd, Szwecja

Analizę weryfikacyjną przygotowano na podstawie materiałów uzyskanych od podmiotu odpowiedzialnego. W toku procesu analitycznego w Agencji, zweryfikowano opracowanie zewnętrzne, zaktualizowano dane kosztowe.

W dniu 28.06.2013 r. skierowano pismo (znak: AOTM-BP-430-2(2)/AL/2013) do [REDAKTOWANE], z zapytaniem dot. charakteru pracy oraz okresu czasu w jakim uczestniczyła w opracowaniu tematu obecna pracownica AOTM. Odpowiedź dyskwalifikującą ewentualny konflikt interesów otrzymano w dniu 20.06.2013 r.

W ramach prac analitycznych, w dniu 5.07.2013 r. wystąpiono pisemnie (znak: AOTM-BP-430-2(23)/AL/2013) do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o ocenę skutków finansowych dla systemu opieki zdrowotnej i dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń dla chorych. Do dnia 2 sierpnia 2013 r. nie otrzymano odpowiedzi na pismo.

O opinie dotyczące wnioskowanej technologii medycznej poproszono także ekspertów klinicznych, w tym [REDAKTOWANE] Merytorycznej odpowiedzi udzieliło 10 na 14 ekspertów poproszonych o opinię.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją/podwyższeniem ceny, podmiot odpowiedzialny wskazuje, że nie ma żadnej refundowanej terapii, którą można zastosować u pacjentów z chorobą Fabry'ego. Podmiot odpowiedzialny podkreśla, że stosowanie substytucji enzymatycznej agalzydazą beta, którą zawiera produkt leczniczy Fabrazyme, wpływa na poprawę jakości życia chorych i stanowi terapię o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie podmiot odpowiedzialny nadmienia, że mimo usunięcia Fabrazyme z rejestru produktów o statusie „leku sierociego” na koniec okresu wyłączności rynkowej, to jednak lek wciąż jest stosowany w leczeniu choroby rzadkiej (choroba Fabry'ego). Z tego powodu sugeruje także potraktowanie wnioskowanej technologii jak podobnych z formalnym statusem „leku sierociego” przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko nr 20/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r. w sprawie finansowania agalzydazy beta (Fabrazyme®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna agalzydazy beta jest oparta na przesłankach patofizjologicznych, ale nie została wystarczająco wykazana w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na poprawę przeżycia lub jakości życia pacjentów otrzymujących agalzydazę. Przedstawiono jedynie jej wpływ na zastępcze punkty końcowe w postaci wyników badań laboratoryjnych. Stosowanie agalzydazy beta wiązało się z szeregiem działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i narządu ruchu. O brzymi koszt wnioskowanej technologii medycznej nie ma odzwierciedlenia w efektywności klinicznej terapii. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania ze środków publicznych tego leku na tych samych zasadach</p>	brak

	jak inne leki.	
--	----------------	--

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Choroba Fabry'ego jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X, zespołem chorobowym, spowodowanym niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych.¹ Stwierdzono, że choroba nie jest dziedziczona recesywnie - rozwija się nie tylko u hemizygotycznych mężczyzn, ale również u heterozygotycznych kobiet.

Epidemiologia

Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania wynosi 1/40 000 żywych urodzeń.²

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, do których AOTM wystąpiła o opinię, szacowana częstość występowania choroby waha się w granicach 1:31000 – 1:120000 urodzeń. Natomiast liczba chorych w Polsce jest określana na 40-70 osób.

Tabela 2 Szacowania ekspertów klinicznych dotyczące populacji docelowej dla wnioskowanej technologii

Ekspert	Liczba osób w Polsce, liczba nowych przypadków w ciągu roku, przybliżona liczba lub odsetek osób u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
	Częstość choroby szacuje się na 1:40000–1:120000 żywych urodzeń chłopców. Tym samym choroba określana jest jako rzadka (częstość w populacji ogólnej <1:2000) lub „ultrazadka” (częstość w populacji <1:2000000).
	Nie posiadam danych na temat częstości rozpoznawania choroby Fabry'ego w Polsce. Dane literaturowe podsumowane w wydawnictwie internetowym Medscape podają, że rozpowszechnienie choroby Fabry'ego szacuje się na jeden przypadek w populacji 40 tys. osób. Przytoczone w tym wydawnictwie są również dane niemieckie, mówiące o częstości choroby Fabry'ego 1,2% w grupie chorych, którzy doznali udaru mózgowego.
	Częstość występowania 1:50000 u mężczyzn nawet wyższa do 1:31000 Kobiety chorują rzadziej, mogą mieć przebieg bezobjawowy, ale także ciężką postać choroby Częstość występowania nosicielstwa u kobiet została oszacowana na 1:339000 w Wlk. Brytanii. Aż 70% kobiet może mieć objawy, ale częstsza jest powolna progresja choroby i wysoka zmienność osobnicza Penetracja choroby u mężczyzn jest wysoka (100%), a wskaźnik ciężkości wynosi 84%, dla kobiet: penetracja może wynosić aż do 70%, ale wskaźnik ciężkości wynosi około 4%
	Choroba Fabry'ego. Częstość 1/117 000 urodzeń. Statystycznie 2 – 3 nowych pacjentów w ciągu roku. Szacunkowa liczba chorych do 50 (liczba członków stowarzyszenia chorych na chorobę Fabry'ego)

¹ Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków2005, 1304-05

² Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków2005, 1304-05

Ekspert	Liczba osób w Polsce, liczba nowych przypadków w ciągu roku, przybliżona liczba lub odsetek osób u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
[REDACTED]	Dostępne dane wskazują, iż obecnie w Polsce jest zdiagnozowanych około 40 pacjentów z chorobą Fabry'ego, wiele dzieci/osób z chorobą Fabry'ego jest niezdiagnozowana. Biorąc pod uwagę częstość występowania tego schorzenia w populacji wynoszącą 1:40 000 można założyć, że liczba chorych wynosi w Polsce około 950 osób.
[REDACTED]	Brak oficjalnych danych. Aktualnie w Polsce roznych jest ok. 70 przypadków choroby Fabry'ego, leczonych ok. 15. Są to oszacowania własne.
[REDACTED]	Według mojej wiedzy w kraju chorobę Fabry'ego rozpoznano obecnie u ok. 40 osób. Częstość jej występowania szacuje się średnio na 1:40000 urodzeń noworodków płci męskiej lub średnio 1:117000 w ogólnej populacji wg niektórych doniesień
[REDACTED]	Wśród chorych z objawami neurologicznymi, są to przypadki sporadyczne. Głównym objawem jest udar mózgu występujący u osób młodych, w którym nie stwierdza się występowania typowych przyczyn udaru ani czynników ryzyka. Podejrzanie choroby Fabry'ego najczęściej stawiane jest w oparciu o badania kardiologiczne u dzieci i osób młodych.
[REDACTED]	Ze względu na szerokie spektrum symptomatologii oraz problematyczną diagnostykę częstość występowania choroby Fabry'ego jest trudna do oszacowania. Ocenia się ją na 1 : 14 000 - 117 000 żywych urodzeń (wg Orphanet nawet 0,22/100 000). Przeprowadzone we Włoszech badania przesiewowe wykazały, że częstość występowania choroby może wynosić nawet 1: 3100, ale najprawdopodobniej dotyczy chorych z tzw. późnym początkiem (late onset). Obecnie panuje przekonanie, że leczenie terapią zastępczą rekombinowaną alfa galaktozydazą A pacjentów z chorobą Fabry'ego należy włączać jedynie w przypadku: 1. pełnoobjawowych hemizygot - z niskim bądź nieoznaczalnym poziomem alfa galaktozydazy A, niezależnie od obecności objawów klinicznych (European Best Practice group w swoich zaleceniach dotyczących leczenia nefropatii sugeruje aby leczenie u pacjentów z białkomoczem powyżej 1g/dobę lub eGFR poniżej 60ml/h/1,73 m2 włączać dopiero przy obecności innych objawów choroby Fabry'ego). 2. heterozygot (nosiciele płci żeńskiej) i himizygot z nietypową manifestacją, u których rozwinęły się objawy choroby. Wydaje się zatem, że liczba pacjentów dla których leczenie alfa galaktozydazą beta jest rekomendowana będzie poniżej 1:14000 -117000 pacjentów.
[REDACTED]	Na podstawie szacowań własnych i statystyki prowadzonej przez Stowarzyszenie liczbę osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w Polsce mogą obecnie ocenić na 70, z czego 31 to mężczyźni, a 39 kobiety. Roczny przyrost tej liczby w dłuższym okresie mogą szacować na około 1-2 przypadki nowozdiagnozowanych mężczyzn i 2-3 nowozdiagnozowane kobiety rocznie. Ilość osób objętych leczeniem w przypadku jego rozpoczęcia można szacować na 40-45 osób.

Etiologia i patogeneza

Przyczyna choroby ma podłoże genetyczne i jest związana z punktową mutacją genu kodującego białko lizosomalne alfa galaktozydazę A. Mutacja ta jest odpowiedzialna za niedobór alfa galaktozydazy A, która łączy się z glikosfingolipidami, głównie z triheksosyloceramidem (Gb3), warunkując ich rozkład. Niedobór tego enzymu powoduje gromadzenie się glikosfingolipidów w organizmie, przede wszystkim w nerkach, w sercu i w mózgu. Postępująca akumulacja tych neutralnych substratów w ścianach drobnych naczyń krwionośnych, nerwów, zwojach korzeni grzbietowych, kłębuszkach i komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych oraz kardiomiocytach niesie ciężkie konsekwencje kliniczne, związane ze stopniowym upośledzaniem czynności poszczególnych narządów, a finalnie do ich niewydolności.³

Obraz kliniczny

Główne objawy pojawiają się w wieku młodzieńczym:

- zaburzenia neurologiczne- upośledzenie tolerancji wysokiej temperatury i zmniejszenie wydzielania potu, hipertermia, parestezje dalszych części kończyn (w dzieciństwie silny ból, zwykle w trakcie gorączek lub wysiłku), ból brzucha

³ Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med. 2007 Mar 20;146(6):425-33.

- charakterystyczne rozsiane zmiany skórne - naczylniaki rogowaciejące (*angiokeratoma*) przede wszystkim na udach, pośladkach i podbrzuszu
- objawy oczne - zaćma podtorebkowa, zmętnienie rogówki.
- postępujące upośledzenie słuchu.

W wieku dorosłym dołączają się:

- objawy ze strony serca - przerost lewej komory, niedomykalność mitralna, zaburzenia rytmu i przewodzenia
- objawy uszkodzenia nerek - początkowo pod postacią białkomoczu, z czasem prowadzącego do zespołu nerczycowego oraz postępująca niewydolność nerek.⁴

Objawy są bardziej nasilone u mężczyzn niż u heterozygotycznych kobiet, dodatkowo u płci żeńskiej pojawiają się średnio 10 lat później. Nasilenie objawów zależy również od stopnia niedoboru enzymu. Spotyka się przypadki choroby z objawami uszkodzenia jednego tylko narządu, np. nerki albo serca (wymagające różnicowania z kardiomiopatiami o innej etiologii).⁵

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby następuje na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz wywiadu, w którym zidentyfikowano rodzinne występowanie choroby.⁶

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

Innym badaniem potwierdzającym lub wykluczającym chorobę Fabry'ego jest badanie histopatologiczne wycinka serca bądź nerki pobranego w drodze biopsji, prezentującego typowy obraz ze złogami glikosfingolipidów.⁷

Leczenie i cele leczenia

Chorobę Fabry'ego leczy się przyczynowo oraz objawowo. Leczenie przyczynowe, polega na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT), czyli podawaniu rekombinowanej alfa-galaktozydazy A (we wlewie i.v. co 2 tygodnie). Leczenie pozwala przede wszystkim na spowolnienie postępowania choroby, a w części przypadków prowadzi do ustępowania niektórych objawów.⁸ Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby.

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Jednakże najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są incydenty sercowo-naczyniowe, które dzieli się na incydenty ostre, takie jak udar mózgu, zawał serca,

⁴ Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków2005, 1304-05

⁵ Petkow-Dimitrow P., Undas A., Choroba Fabry'ego – przyczyna „uleczalnej” kardiomiopatii przerostowej, Forum Kardiologów 2004, 9 (1): 9-15

⁶ Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków2005, 1304-05

⁷ Petkow-Dimitrow P., Undas A., Choroba Fabry'ego – przyczyna „uleczalnej” kardiomiopatii przerostowej, Forum Kardiologów 2004, 9 (1): 9-15

⁸ Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków2005, 1304-05

migotanie komór oraz incydenty przewlekłe pod postacią postępującej niewydolności serca. Są one odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów z chorobą Fabry'ego, który w wypadku mężczyzn wynosi średnio 45–50 lat.⁹

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Poniżej przedstawiono opis procedury na podstawie analizy problemu decyzyjnego przedstawionej przez wnioskodawcę oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwy, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Fabrazyne 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiołka kod EAN 5909990013654 Fabrazyne 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiołka, kod EAN 5909990971213
Postać farmaceutyczna	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB04
Substancja czynna	Agalzydaza beta
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania	Agalzydaza beta jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa galaktozydazy A. Jej sekwencja aminokwasów, jak i sekwencja nukleotydów, która ją koduje, są identyczne z naturalną postacią alfa galaktozydazy. Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonna naczyń oraz komórek mięszzowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	3 sierpnia 2001
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	3 sierpnia 2001
Wnioskowane wskazanie	Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa galaktozydazy A) do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyne wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w postaci infuzji. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Jeżeli pacjent dobrze toleruje lek, podczas kolejnych infuzji szybkość podawania można stopniowo zwiększać. Jeżeli konieczna jest premedykacja – również podać taką informację.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

⁹ Petkow-Dimitrow P., Undas A., Choroba Fabry'ego – przyczyna „uleczalnej” kardiomiopatii przerostowej, Forum Kardiologów 2004, 9 (1): 9-15

Produkt leczniczy Fabrazyme jest zatwierdzony dnia 24 kwietnia 2003 r. przez FDA do stosowania u pacjentów z chorobą Fabry'ego w celu zmniejszenia odkładania się triheksozyloceramidu (GL-3) w komórkach śródbłonna naczyniowego nerek i określonych innych typach komórek.¹⁰

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN 5909990013654 – [redacted] Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie choroby Fabry'ego
Cel programu	-
Kryteria włączenia do programu	Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Kryteria kwalifikacji: Pacjenci powyżej 8 r.ż. ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego, rozpoznaną na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa galaktozydazy A w leukocytach krwi obwodowej lub f broblastach skóry, potwierdzonego badaniem molekularnym.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	1) ciąża lub laktacja; 2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 3) znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo leczenia.
Dawkowanie i sposób podawania	Dawka preparatu agalzydazy beta wynosi 1mg/kg masy ciała, podawana raz na dwa tygodnie, w postaci infuzji. Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie wlewu z początkową szybkością infuzji nie większą niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Jeżeli pacjent dobrze toleruje lek, podczas kolejnych infuzji szybkość podawania można stopniowo zwiększać. Leczenie produktem leczniczym Fabrazyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi. Z uwagi na możliwość występowania objawów niepożądanych, z wstrząsem włącznie, lek należy podawać przy bezpośrednim dostępie do leków, sprzętu i aparatury ratującej życie.
Badania przy kwalifikacji	1) stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-galaktozydazy A w leukocytach lub f broblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym

¹⁰ Strona internetowa FDA: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm080402.htm>, data dostępu 31.07.2013

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

	<ol style="list-style-type: none"> 2) ocena miana przeciwciał przeciwko alfa-galaktozydazie A (nie jest badaniem obowiązkowym); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) wzrost i waga; 5) próby wątrobowe: AIAT, AspAT, CK, CK-MB, stężenie bilirubiny całkowitej; 6) stężenie cholesterolu i frakcji LDL-cholesterolu; 7) USG jamy brzusznej z oceną nerek; 8) ciśnienie tętnicze krwi; 9) EKG, ECHO serca; 10) konsultacja kardiologiczna; 11) konsultacja neurologiczna; 12) badanie audiometryczne; 13) badanie okulistyczne: dno i przedni odcinek; 14) wywiad lekarza prowadzącego w kierunku tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; 15) rezonans magnetyczny mózgu; 16) konsultacja nefrologiczna; 17) ogólne badanie moczu; 18) poziom kreatyniny i mocznika; 19) GFR; 20) wydalanie białka z moczem – proteinuria i albuminuria; 21) ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratoma; 22) poziom GL-3 w surowicy krwi.
Monitorowanie leczenia	<p>Co 180 dni (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Fabry'ego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wywiad lekarza prowadzącego w kierunku tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; 2) konsultacja nefrologiczna; 3) ogólne badanie moczu; 4) poziom kreatyniny i mocznika; 5) GFR; 6) wydalanie białka z moczem – proteinuria i albuminuria; 7) ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratoma; 8) poziom GL-3w surowicy krwi. <p>Raz na 360 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) wzrost i waga; 3) próby wątrobowe: AIAT, AspAT, CK, CK-MB, stężenie bilirubiny całkowitej; 4) stężenie cholesterolu i frakcji LDL-cholesterolu; 5) USG jamy brzusznej z oceną nerek; 6) ciśnienie tętnicze krwi; 7) EKG, ECHO; 8) konsultacja kardiologiczna; 9) konsultacja neurologiczna; 10) badanie audiometryczne; 11) badanie okulistyczne: dno i przedni odcinek; 12) wywiad lekarza prowadzącego w kierunku tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; 13) rezonans magnetyczny mózgu; 14) konsultacja nefrologiczna; 15) ogólne badanie moczu; 16) poziom kreatyniny i mocznika; 17) GFR; 18) wydalanie białka z moczem – proteinuria i albuminuria; 19) ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratoma; 20) poziom GL-3w surowicy krwi; 21) ocena miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa (nie jest badaniem obowiązkowym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds.

	Chorób Ultraradkich).
--	-----------------------



3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne



3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu



Do alternatywnych technologii medycznych, zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi oraz opiniami ekspertów klinicznych, do których AOTM wystąpiła o opinię, zalicza się agalzydazę alfa (produkt leczniczy Replagal), która nie jest w Polsce refundowana oraz brak substytucji ERT.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie choroby Fabry'ego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Ponieważ leczenie nie jest refundowane to pojedyncze przypadki są leczone na koszt producenta leku. Pozostali pacjenci otrzymują standardowe leczenie objawowe nefroprotekcyjne z zastosowaniem ACEi i ARA.	Obecnie chorzy nie otrzymują aktywnego leczenia celowanego, dopiero wprowadzenie technologii substytucyjnej pozwoli na stosowanie w Polsce takiej terapii.	Leczenie objawowe, nie jest to terapia celowana tylko ogólna nefroprotekcja w hamowaniu progresji uszkodzenia nerek bez względu, jaki czynnik ją wywołuje.	Nie można określić najskuteczniejszej technologii, stosuje się jedynie nefroprotekcję, dializoterapie, transplantacje nerki.	W Polsce nie istnieją rekomendacje ani wytyczne leczenia choroby Fabrego. W UE dopuszczone są przez EMEA do stosowania dwa leki: agalzydaza alfa (Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego zostały opublikowane w NDT 2013- "Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice". Wytyczne te zalecają badania przesiewowe w grupach ryzyka. Autorzy europejskich wytycznych nie zalecają włączenia terapii substytucyjnej w przypadku uszkodzenia nerek, jedynie w sytuacji zaplanowanego badania klinicznego randomizowanego lub obserwacyjnego. Wskazaniem do terapii może być uszkodzenie innych narządów niż nerki. Autorzy tłumaczą się brakiem „twardych” dowodów. Natomiast badania obserwacyjne i retrospektywne wykazują (na małych grupach pacjentów) korzyści we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek i objawach pozanerkowych.
	Terapia substytucyjna agalzydazą nie jest dotąd w Polsce refundowana. Według moich informacji nieliczni pacjenci otrzymywali preparat na zasadzie darowizny. W odniesieniu do zajęcia nerek, stosowane jest postępowanie objawowe, zmniejszające białkomocz i spowalniające ubytek filtracji kłębuszkowej z	Jak poprzednio	Jak poprzednio	Jak poprzednio	Preparat Fabrazyme został zarejestrowany do leczenia choroby Fabry'ego przez European Medicines Agency z uzasadnieniem, że jego stosowanie może przynieść chorym trwałe kliniczne korzyści. Dodam, że podobną rekomendację EMEA uzyskał drugi preparat stosowany w terapii substytucyjnej w chorobie Fabry'ego, to jest agalzydaza alfa, preparat Replagal, firmy Shire, który nie jest przedmiotem

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

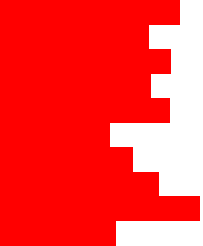
Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	wykorzystaniem inhibitorów enzymu konwertującego.				opinii.
	Leczenie substytucyjne w ramach programów lekowych (agalzydaza alfa/agalzydaza beta) Brak aktywnego leczenia. Stosuje się leczenie podtrzymujące: -Leczenie bólu: leki przeciwbólowe, przeciwdrgawkowe i NLPZ -Leczenie pow kłań (chorób sercowo-naczyniowych), chorób serca i nerek – leki przeciwplytkowe, obniżające ciśnienie tętnicze -W niewydolności nerek: dializoterapia, a w schyłkowej niewydolności nerek: przeszczep nerki	Jeśli wnioskowana technologia medyczna nie zostanie objęta refundacją zostanie ona zastąpiona, tak jak obecnie leczeniem objawowym/podtrzymującym jw.	Leczenie objawowe	We wskazaniu choroba Fabry nie ma obecnie zarejestrowanego żadnego leczenia przyczynowego w naszym kraju.	Brak danych
	Standardowe technologie stosowane w leczeniu niewydolności nerek (do dializy włącznie), niewydolności mięśnia sercowego, udarów, zaburzeń neurologicznych (udary, zaburzenia równowagi, dysfunkcje autonomiczne, ból neuronopatyczny). Brak jest jednego ośrodka skupiającego chorych i wyznaczającego standardy ich leczenia – choroby rzadkie są domena pediatrii, a ci chorzy są w przeważającej części dorośli. Nie znam odsetka chorych na leczeniu nerko zastępczym lub	Wnioskowana technologia nie zastąpi dotychczas stosowanego leczenia. Może opóźnić postęp choroby, i przez to konieczność np. leczenia nerko zastępczego.	Nie ma alternatywy dla ERT w postaci Fabrazyne	Nie ma alternatywy dla ERT w postaci Fabrazyne	Brak jest rekomendacji i wytycznych. Leczenie wielodyscyplinarne, wielośrodkowe.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	po przeszczepie nerek (jeśli są w ogóle takowi)				
	Według danych możliwych do uzyskania i mojej wiedzy oraz doświadczenia można stwierdzić, że: 1. Około 13 pacjentów jest leczonych produktem leczniczym Fabrazyme w ramach programu charytatywnego firmy Genzyme. 2. Około 15 pacjentów uczestniczyło w badaniu klinicznym produktu Replagal – nie wiadomo, czy są leczeni obecnie. 3. Sytuacja pozostałych pacjentów nie jest mi znana.	Obecnie, w leczeniu wskazania określonego na początku formularza nie jest stosowana żadna technologia medyczna.	Według dostępnych danych obecnie w Polsce nie ma innej dostępnej technologii stosowanej we wskazaniu podanym na początku formularza.	Niemożliwe jest dokonanie takiego porównania ze względu na brak stosowania w Polsce jakiegokolwiek terapii we wskazaniu podanym na początku formularza. Jednak analizując dostępne dane ogólnosiwiatowe i europejskie można stwierdzić, że skuteczność terapii produktem leczniczym Fabrazyme jest bardzo dobrze udokumentowana zarówno pod kątem skuteczności w różnych stadiach choroby, jak i bezpieczeństwa. Ta technologia medyczna jest refundowana w większości krajów europejskich, jak również jest stosowana na terenie obu Ameryk, Azji oraz Australii. Inną znaną technologią medyczną stosowaną w innych krajach jest stosowanie długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej agalzydazą alfa.	Nie znam
	Agalzydaza alfa - Replagal - lek nie jest objęty refundacją, dostępny dla pojedynczych chorych; brak aktywnego leczenia; leczenie objawowe, obserwacja	Brak aktywnego leczenia; leczenie objawowe, obserwacja	Brak aktywnego leczenia; leczenie objawowe, obserwacja	Enzymatyczna terapia zastępcza, z zastosowaniem agalzydazy alfa i agalzydazy beta, uważana jest za najbardziej skuteczne leczenie	Brak wytycznych postępowania klinicznego

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Obecnie znane są dwie równoważne (pod względem wskazań i skuteczności) technologie w chorobie Fabry'ego - agalzydaza beta (Fabrazyme) i agalzydaza alfa (Replagal). Ponadto u pacjentów z fenotypem nerkowych z powodzeniem stosuje się ACE inhibitory, które zmniejszają ryzyko rozwinięcia powikłań. W zaawansowanej niewydolności nerek przeprowadza się dializy lub transplantację nerek.	Opiniowana technologia może zastąpić obserwację, brak aktywnego leczenia, alternatywną farmakoterapię (np.. ACE inhibitory) lub leczenie w ramach badania klinicznego.	Brak aktywnego leczenia	Enzymatyczna terapia substytucyjna uważana jest za obecnie najskuteczniejszą dostępną metodę leczenia w chorobie Fabry'ego	Technologią obecnie rekomendowaną w chorobie Fabry'ego jest enzymatyczna terapia substytucyjna (agalzydaza alfa lub beta)
	W Europie są dostępne 2 postacie alfagalaktozydazy A przeznaczone do leczenia substytucyjnego choroby Fabry'ego: agalzydaza alfa(Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme). Oba leki są w Polsce nierefundowane. Biorąc pod uwagę koszt leczenia, liczba leczonych chorych jest bardzo mała, są to pojedyncze przypadki chorych, u których koszty leczenia pokrywają fundacje. Aktualnie dyskutowana jest tzw. terapia "chaperone" z wykorzystaniem małych molekuł, być może w połączeniu z enzymatyczną terapią zastępczą. W chwili obecnej brak jest jednak jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność tej metody.	nie ma	nie ma	nie ma	W Polsce brak wytycznych. W Europie lek jest zarejestrowany i stosowany głównie w ramach prospektywnych projektów badawczych.

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Enzymatyczna terapia zastępcza u chorych z chorobą Fabry'ego jest jak do tej pory jedyną metodą leczenia przyczynowego tego schorzenia. W leczeniu enzymatyczną terapią zastępczą stosowane są dwa preparaty: oceniany w niniejszym opracowaniu preparat agalzydazy beta (Fabrazyme) oraz agalzydaza alfa (Replagal). Obydwa preparaty stosowane są u tej samej grupy chorych (taki sam odsetek chorych) a ich profil bezpieczeństwa i skuteczność w świetle dotychczas przeprowadzonych badań naukowych jest zbliżony. Obydwa preparaty rekombinowanej galaktozydazy są obecnie stosowane w Polsce.</p> <p>Leczenie choroby Fabry'ego przed erą enzymatycznej terapii zastępczej polegało głównie na farmakoterapii objawowej oraz ewentualnym leczeniu nerkozastępczym, jednak nie należy takiego postępowania traktować jako alternatywy dla ocenianego postępowania. W chwili obecnej stanowi ono cenne uzupełnienie omawianej metody leczenia.</p>	<p>Dotychczas brak było jakiegokolwiek możliwości leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego. Stosowano jedynie farmakoterapię objawową (leczenie nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek, bólu), która będzie stosowana w dalszym ciągu jako uzupełnienie ETZ.</p>	<p>Średni koszt leczenia jednego pacjenta (50kg) enzymatyczną terapią zastępczą wynosił w Anglii i Walii w 2006r £85000 na rok i był zależny od masy ciała. Opisujący koszt dotyczył leczenia zarówno preparatem Fabrazyme jak i Replagal. Brak opracowań dotyczących kosztów takiego leczenia dla Polski.</p>	<p>Z uwagi na epidemiologię choroby Fabry'ego oraz stosunkowo krótki okres stosowania enzymatycznej terapii zastępczej ilość i jakość publikacji dotyczących oceny skuteczności leczenia choroby Fabry'ego jest ograniczona. Niewątpliwie do jednoznacznej oceny konieczna jest większa ilość badań. Jednakże na podstawie dotychczas opublikowanych danych można zaobserwować pewne tendencje.</p> <p>Zaobserwowano, że enzymatyczna terapia zastępcza agalzydazą beta powoduje zmniejszenie odkładania Gb3 (globotriaosyloceramidu) w tkankach. Spośród udokumentowanych klinicznych wyników leczenia u dorosłych potwierdzono, że stosowanie agalzydazy beta powoduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprawę funkcji nerek/ spowolnienie tempa narastania przewlekłej choroby nerek – efekt silniej zaznaczony u chorych z mniejszym wyjściowym uszkodzeniem nerek. • Zmniejszenie częstości epizodów mózgowych (udary niedokrwienne mózgu, przejściowe napady niedokrwienia) • Zmniejszenie częstości epizodów sercowych (zawał mięśnia sercowego, arytmie, epizody dławicy piersiowej) - tej obserwacji nie potwierdzają wszyscy badacze. 	<p>Nie istnieją uniwersalne wytyczne leczenia enzymatyczną terapią zastępczą choroby Fabry'ego. Zostały opracowane dwa stanowiska eksperckie, jednak nie uwzględniają one najnowszych danych klinicznych, ponadto różnią się one między sobą. W pierwszym z cytowanych zaleceń autorzy zalecają wdrażanie leczenia enzymatyczną terapią zastępczą u wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą Fabry'ego. Drugie zalecenia, znacznie bardziej szczegółowe, dotyczą leczenia enzymatyczną terapią zastępczą w nefropatii w chorobie Fabry'ego. Eksperci zalecają by leczeniem obejmować chorych z białkomoczem powyżej 1 g/dobę lub eGFR poniżej 60ml/h/1,73 m² włączyć dopiero przy obecności innych objawów.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				<p>U pacjentów pediatrycznych dodatkowo obserwowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych • Redukcję objawów ze strony przewodu pokarmowego <p>Dodatkowo u pacjentów dializowanych stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spowolnienie przerostu mięśnia lewej komory • zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych, parestezji, objawów ze strony przewodu pokarmowego, nietolerancji ciepła 	

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla agalzydazy beta w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego w analizie wnioskodawcy wskazano agalzydazę alfa oraz brak substytucji enzymatycznej. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Agalzydaza alfa	Na podstawie wytycznych klinicznych	Wskazywana także jako komparator przez ekspertów klinicznych, jednak obecnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych w zarejestrowanym wskazaniu
Brak terapii ERT	Na podstawie wytycznych klinicznych	Wybór zasadny, zgodny z obecną praktyką kliniczną

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, opublikowanych w latach 2008-2013, w języku polskim lub angielskim, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo agalzydazy beta we wnioskowanej populacji w porównaniu z dowolnym komparatorem. Nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną ocenianej terapii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej: Medline (przez Ovid), Embase (przez Ovid), Cochrane Library, strony internetowe CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*), EMA (ang. *European Medicines Agency*), FDA (ang. *Food and Drug Administration*), National Institutes of Health, Current Controlled Trials Register, WHO (ang. *World Health Organization*) w tym The Uppsala Monitoring Centre oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 28.03.2012 r.. Następnie wnioskodawca zaktualizował przegląd systematyczny (w ramach odpowiedzi na informację o niespełnieniu wymagań określonych w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań), tak aby był on aktualny na dzień złożenia wniosku.

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja			Brak zastrzeżeń
Interwencja			Zastosowana definicja interwencji jest szersza od wnioskowanej - Wnioskowaną interwencją jest agalzydaza beta w dawce 1 mg/kg m.c. co drugi tydzień
Komparatory			Brak zastrzeżeń
Punkty końcowe			Brak zastrzeżeń
Typ badań			Brak zastrzeżeń
Inne kryteria			Brak zastrzeżeń

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

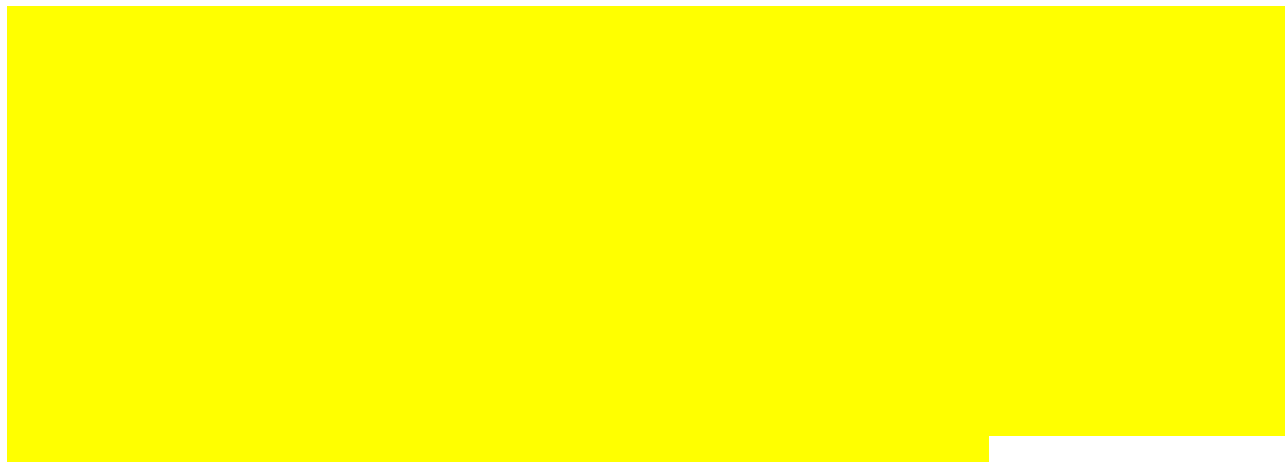
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]		[Redacted]	

Odnalezione badania pozwoliły na dokonanie oceny skuteczności terapii agalzydazą beta jedynie na podstawie surogatów, pierwszorzędowe punkty końcowe nie były omawiane w publikacjach.

3.3.1.4. *Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy*

Jakość badań eksperymentalnych z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*), a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*).



3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted content]

W tabeli nie umieszczono wyników, dla których niemożliwe było wykonanie obliczeń lub stwierdzenie istotności statystycznej otrzymanych wyników. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs agalzydaza alfa (0,2 mg) na podstawie badań RCT i badań eksperymentalnych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

W tabeli nie umieszczono wyników, dla których niemożliwe było wykonanie obliczeń lub stwierdzenie istotności statystycznej otrzymanych wyników. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold.

Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs brak ERT na podstawie badań RCT

[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]
		[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]

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

	[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]	[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]	[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]	[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]

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs brak ERT na podstawie badań RCT

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

1							
2							
3							
4							
5							

--	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 15 Wyniki analizy skuteczności dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs brak ERT na podstawie badań eksperymentalnych

			Agalzydaza beta (1,0 mg)		Brak ERT		
			Skuteczność	Bezskuteczność	Skuteczność	Bezskuteczność	
Agalzydaza beta (1,0 mg)							
Brak ERT							

--	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 16 Wyniki analizy skuteczności dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs brak ERT: jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36 – na podstawie badań opisowych

		Agalzydaza beta (1,0 mg)		Brak ERT		p
		N	%	N	%	
Jakość życia	Składowe składowe					
	Wykonalność	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność fizyczna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność psychologiczna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność społeczna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność emocjonalna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność intelektualna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność duchowa	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność ogólna	10	100%	10	100%	1
	Składowe składowe					
	Wykonalność	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność fizyczna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność psychologiczna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność społeczna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność emocjonalna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność intelektualna	10	100%	10	100%	1
	Wykonalność duchowa	10	100%	10	100%	1

Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs brak ERT: częstość występowania problemów w poszczególnych kategoriach kwestionariusza EQ-5D – na podstawie badań opisowych

		Agalzydaza beta (1,0 mg)		Brak ERT		p
		N	%	N	%	
Częstość występowania problemów	Częstość występowania problemów					
	Brak problemów	10	100%	10	100%	1

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

[Redacted text block]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted text block]

W tabeli nie umieszczono wyników, dla których niemożliwe było wykonanie obliczeń lub stwierdzenie istotności statystycznej otrzymanych wyników. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs agalzydaza alfa (0,2 mg)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli nie umieszczono wyników, dla których niemożliwe było wykonanie obliczeń lub stwierdzenie istotności statystycznej otrzymanych wyników. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold.

Tabela 20 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs brak ERT

[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]	[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]	[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]	[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]	

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

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

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

T							
T							
T							
T							
T							
T							

*Prawdopodobnie nie związane z leczeniem

Tabela 21 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania agalzydaza beta (1,0 mg) vs brak ERT – na podstawie badań opisowych

[Redacted text block]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach FDA i EMA odnaleziono jedynie komunikaty dotyczące skażenia leków produkowanych przez podmiot odpowiedzialny, w tym Fabrazyme, w listopadzie 2009 roku. Opisane zdarzenie nie wpływa na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w chwili obecnej.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[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 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 text block]



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania agalzydazy beta w leczeniu choroby Fabry'ego. Przeszukano następujące bazy danych: [redacted]

[redacted] oraz [redacted]

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria ([redacted])



Nie stwierdzono błędów w zakresie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz sposobu selekcji badań.



Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania w Polsce agalzydazy beta (nazwa handlowa Fabrazyme[®]), będącej enzymatyczną terapią zastępczą w leczeniu chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego.

Technika analityczna

Ocenę opłacalności stosowania agalzydazy beta w leczeniu chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego wykonano w ramach

Porównywane interwencje

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne, różniące oceniane technologie medyczne:

- koszt leku oraz koszt jego podania;
- koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu (badania przy kwalifikacji oraz monitorowanie leczenia).

Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym i są ponoszone przez płatnika publicznego.

[Redacted text block]

Model

[Redacted text block]

Dane dotyczące jakości

[Redacted text block]

Tabela 23. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[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 text block]

[Redacted text block]

Tabela 24.

[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 text block]

Koszty terapii z udziałem [Redacted]

Koszt leku [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu (badania przy kwalifikacji oraz monitorowanie leczenia). W [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Tabela 25. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 26. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Chory odpowiadający na leczenie otrzymuje leczenie do momentu zgonu chorego.

Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w celu ujawnienia ewentualnych błędów. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości. Wprowadzając do modelu nowe wartości dla parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości każdorazowo uzyskiwano spodziewany kierunek zmiany wartości ICUR.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Metodyka i wyniki prezentowane w odnalezionych analizach ekonomicznych były w większości spójne z wynikami prezentowanej analizy.

Analiza wrażliwości

W celu oceny konsekwencji niepewności związanej z szacowaniem parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości jedno- i wielokierunkową. Przedstawiono również analizę wrażliwości dla stóp dyskontowych.

[REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

- [Redacted list item]

Ograniczenia według analityków

- [Redacted list item]

[Redacted text]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu	TAK	

decyzyjnego?		
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Tak, bez określenia istotności statystycznej
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Agencja przeprowadziła walidację zewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz innych wartości liczbowych do modelu. Wartości wejściowe kalkulatora zgadzają się z wartościami znajdującymi się w analizie wnioskodawcy, jak również wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Kluczowe założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe.

Nie stwierdzono błędów w kluczowych założeniach modelu dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i kosztów w kontekście ich zasadności, aktualności, wiarygodności i zasadności wyboru. Nie stwierdza się uchybień w zakresie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano technikę kosztów-użyteczności, która

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 29. [Redacted text]

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy wrażliwości dla stop dyskontowych

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla stop dyskontowych wynoszących:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Wartości współczynnika ICUR dla wskazanych stop dyskontowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Za parametry, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i w największym stopniu mogłyby rzutować na wyniki oszacowań ICUR uznano:

[Redacted text]

[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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy wrażliwości oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych

[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]

4.5.3. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł/QALY cena progowa zbytu netto produktu leczniczego [Redacted] maksymalnie wynosiłaby [Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

Ocenę opłacalności stosowania agalzydazy beta w leczeniu chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego wykonano w ramach

Analiza została przeprowadzona: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy), przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zgodnie z Wytycznymi AOTM przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne, różniące oceniane technologie medyczne: koszt leku i koszt jego podania oraz koszt badań diagnostycznych.

Model od podstaw został wykonany przez Wnioskodawcę.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł/QALY cena progowa zbytu netto produktu leczniczego maksymalnie wynosiłaby

Opublikowane analizy ekonomiczne wskazują na niską skuteczność i niewspółmierne wysokie koszty terapii.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedstawionej analizy jest określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme® (agalzydaza beta), który będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie w ramach Programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego

Populacja

[Redacted]

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2013r. do końca czerwca 2015r

Scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz scenariusz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Fabrazyme® nie jest refundowany w omawianym wskazaniu.

Każdy ze scenariuszy zaprezentowany został w wariantach minimalnym, maksymalnym i prawdopodobnym.

Koszty

Koszty całkowite, przypadające na jednego pacjenta, w rocznym horyzoncie czasowym są tożsame z przedstawionymi w analizie ekonomicznej (łącznie koszt, tj. lek, podanie leku oraz diagnostyka: 758 454 zł). Koszt braku stosowania ETZ wynosi 0 zł.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie otrzymano danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Na podstawie kosztów różniących w scenariuszach „istniejącym” i „nowym” oraz wielkości populacji docelowej, wyznaczono wielkość kosztu inkrementalnego, związanego z podjęciem decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Fabrazyme® w leczeniu choroby Fabry'ego.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem przedstawionej analizy jest określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme® (agalzydaza beta), który będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie w ramach Programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2013r. do końca czerwca 2015r. W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz scenariusz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Fabrazyme® nie jest refundowany w omawianym wskazaniu.

Każdy ze scenariuszy zaprezentowany został w wariacie minimalnym, maksymalnym i prawdopodobnym.

Nie stwierdzono błędów i uchybień wpływających to wiarygodność analizy.

Ograniczenia analizy

Z uwagi na problematykę z klasyfikacją chorób wg ICD 10, nawet NFZ nie byłby w stanie określić liczby rozpoznanych pacjentów. Kod ICD 10 dla choroby Fabry'ego to E75.2: inne sfingolipidozy (wśród których wymieniana jest m.in. ch. Gauchera, Niemann-Picka, ch. Krabbe)

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego udowodniono poprawę kliniczną lub stabilizację choroby u leczonych osób dorosłych płci męskiej i chłopców z wyraźnymi objawami klinicznymi oraz objawowych kobiet, zaś program lekowy „Leczenie choroby Fabry'ego” w kryteriach włączenia dopuszcza stosowanie ERT agalzydazą beta u wszystkich chorych ze zdiagnozowanym niedoborem galaktozydazy A.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował w analizie racjonalizacyjnej

Wprowadzenie leku Fabrazyme oraz jednoczesne zastosowanie proponowanych rozwiązań tj. objęcia refundacją

, pozwoleń, zdaniem Wnioskodawcy zaoszczędzić

Analiza racjonalizacyjna wykazała zatem, że oszczędności wynikające z objęcia refundacją pierwszych odpowiedników będą pokrywały wydatki płatnika publicznego związane z

Wnioskodawca zidentyfikował

¹¹ Art. 15 ust 11 Ustawy refundacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 42

[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											

Lp	Nazwa leku	Wzrost	Wiek			Ciężar ciała			Ciężar ciała		
			0-17	18-64	65+	0-17	18-64	65+	0-17	18-64	65+

[Redacted text block]

wyglądać zupełnie inaczej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Wytyczne <i>Australian Government, 2011</i>	Leczenie choroby Fabry'ego w ramach Programu Lekowego Ratującego Życie (ang. <i>Life Saving Drug Program</i>)	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. 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.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<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.</p> <p>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.</p> <p>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; <p>w przypadku schorzeń naczyń zalecane jest zastosowanie terapii celowanej z wykorzystaniem leków przeciwplatekcyjnych, kontrolę ciśnienia krwi, leczenie dyslipidemii, jak również zaprzestanie palenia tytoniu.</p>
Wytyczne Panelu Międzynarodowych Ekspertów, 2011	Wczesna diagnoza zajęcia układu nerwowego oraz leczenia bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego	<p>Wytyczne koncentrują się na leczeniu bólu neuropatycznego i podawaniu leków przeciwbólowych. Wskazują również na podawanie leków przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych,</p> <p>Rekomendowane jest stosowanie leków przeciwplatekcyjnych u chorych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych.</p> <p>Dostępna jest również ERT, dla której w kilku badaniach klinicznych raportowano efekty zdrowotne związane z redukcją bólu.</p>
Wytyczne HAS (fr. Haute Autorité de santé – francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych), 2010	Diagnostyka i leczenie choroby Fabry'ego	<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. <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 dorosłych mężczyzn (powyżej 18 lat) z klasycznym typem choroby (całkowity brak aktywności alfa galaktozydazy A) należy zaproponować włączenie terapii enzymozastępczej nawet przy braku objawów. Wynika to z istniejącego ryzyka wystąpienia przemijających ataków 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-</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>naczyniowych i chorób naczyń mózgowych.</p> <p>-u <u>dorosłych heterozygot</u> (kobiety): 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 ty ko 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 wn kliwa obserwacje (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> <p><u>Dawkowanie</u>: 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

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		-leki przeciwplatekcyjne, statyny lub dieta niskotłuszczowa jako prewencja pierwotna niedokrwiennego udaru mózgu
Wytyczne Grupy Niemieckich Ekspertów, 2009	Postępowanie w chorobie Fabry'ego	<p>Zasadniczo hemizygotyczni mężczyźni z klasycznym typem choroby Fabry'ego są zdecydowanie bardziej obciążeni niż heterozygotyczne kobiety. W leczeniu tego wieloukładowego 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 (Fabryzime®) 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>
Wytyczne Panelu Francuskich Ekspertów, 2007	Diagnoza i leczenie choroby Fabry'ego	<p>Postępowanie z osobami chorymi na chorobę Fabry'ego powinno zawsze obejmować leczenie objawowe i szczególną 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 czynnik ryzyka wystąpienia bólu przebijającego.</p> <p>Niezbędna jest również profilaktyka zapalenia wsierdza u chorych z wadami zastawek serca. W niektórych przypadkach konieczne jest wszczęcie rozrusznika serca.</p> <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 wszczęcie 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>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<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>
Wytyczne <i>American College of Medical Genetics (ACMG, amerykańskie kolegium genetyki medycznej)</i> , 2006	Diagnoza i leczenie choroby Fabry'ego	<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 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.</p> <p>Leczenie i monitorowanie terapii powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych na chorobę Fabry'ego lub inne dziedziczne choroby metaboliczne.</p> <p>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> <p>Dodatkowo opisano szczegółowe standardy postępowania w zaburzeniach: nerek, serca, zaburzeniach neurologicznych, otolaryngologicznych, dermatologicznych, oftalmologicznych, pulmonologicznych oraz zaburzeniach żołądka i jelit</p>
Kanadyjska Grupa Robocza Choroby Fabry'ego (szkic wytycznych), 2005	Diagnoza i leczenie choroby Fabry'ego	<p>Leczenie obejmuje wiele aspektów: kontrola czynników ryzyka, leczenie wspomagające oraz enzymatyczna terapia zastępcza.</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 (wyściowy 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 do terapii), po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń serca niż choroba Fabry'ego; • przemijające napady niedokrwienne (udokumentowane przez neurologa), niedokrwienne 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.
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	Diagnoza i leczenie choroby Fabry'ego	<p>Enzymatyczna terapia zastępcza</p> <p>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.</p> <p>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):</p> <p><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</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
z branży niemedycznej oraz przedstawicieli chorych) w roku 2005,		<p>pierwszym objawem choroby a rozpoczęcie leczenia na tym etapie ma na celu zatrzymanie progresji choroby oraz zajęcia innych organów;</p> <p><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 śródbłonku;</p> <p><u>Zaburzenia serca:</u></p> <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 Doppler'a); 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 nasierdziowych tętnic wieńcowych; <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>Dodatkowo opisano szczegółowe standardy postępowania w leczeniu bólu, angiokeratomy, w zaburzeniach: nerek, sercowo-naczyniowych, żołądka i jelit, nadciśnieniu, hiperlipidemi</p>
Wytyczne <i>American College of Physicians–American Society of Internal Medicine</i> (ACP-ASIM, Amerykańskie Kolegium Lekarzy - Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej), 2003	Diagnoza i leczenie choroby Fabry'ego	<p>Wytyczne omawiają standardy leczenia objawowego i wspomagającego.</p> <p>Leczenie objawowe jest stosowane w praktyce klinicznej i uznawane za skuteczne. Wytyczne wskazują skuteczne terapie w leczeniu bólu, objawów żołądkowo-jelitowych, zaburzeń nerek, sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych.</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>
Prescrire, 2003	agalzydaza alfa agalzydaza beta	<p>Skuteczność wyłącznie w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, brak twardych dowodów na pierwszorzędowe punkty końcowe</p>

Źródło: opracowanie Wnioskodawcy i własnych danych

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<i>Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee (PTAC), Nowa Zelandia, 2011</i>	ERT u osób z chorobą Fabry'ego	<i>Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i> nie rekomenduje stosowania ERT ze względu na zbyt wysoki koszt terapii i wskazuje, że u chorych należy stosować leczenie objawowe.
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2009,</i>	agalzydaza alfa (Replagal®) i agalzydaza beta (Fabrazyme®) u osób z chorobą Fabry'ego	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.
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2007,</i>	agalzydaza alfa (Replagal®) w terapii choroby Fabry'ego	AWMSG Finansowanie agalzydazy alfa, jak i beta rekomenduje
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2006</i>	agalzydaza beta (Fabrazyme®) w terapii choroby Fabry'ego	Leczenie będzie prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w terapii choroby Fabry'ego lub chorób metabolicznych Leczenie będzie podawany zgodnie z ustalonymi wytycznymi w wyznaczonych ośrodkach. AWMSG zweryfikuje ten i inne terapie zastępcze enzymu w ciągu trzech lat. Wyniki leczenia należy umieszczać w rejestrze (Fabry Outcomes Survey)
<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2005,</i>	agalzydaza beta (Fabrazyme®) u osób z chorobą Fabry'ego	Stosowania ERT nie rekomenduje również <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)</i> , a jako uzasadnienie rekomendacji wskazano, iż terapia nie wpływa pozytywnie na istotne kliniczne punkty końcowe, a jej koszt jest bardzo wysoki.
<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), 2004,</i>	agalzydaza alfa (Replagal®) w terapii choroby Fabry'ego	
Rekomendacja HAS (La Haute Autorité de Santé) 2002,	agalzydaza alfa (Replagal®) u osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego	HAS 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.
Rekomendacja HAS (fr. La Haute Autorité de Santé) 2002,	agalzydaza beta (Fabrazyme®) u osób z chorobą Fabry'ego	

Źródło: opracowanie Wnioskodawcy i własnych danych

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące agalzydazy beta w chorobie Fabry'ego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Australia	<i>Australian Government, 2011</i>	+			<i>W programie Life Saving Drug</i>
	International	Panelu Międzynarodowych Ekspertów 2011	+			Wytyczne koncentrują się na leczeniu bólu neuropatycznego i podawaniu leków przeciwbólowych. Wskazują również na dostępność ERT.
	Francja	HAS 2010	+			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).

	Francja	Panel Francuskich Ekspertów 2007				<p>mężczyźni: klasyczna forma choroby Fabry'ego oraz wiek powyżej 18 lat;</p> <p>kobiety: ciężkie uszkodzenie narządów (kardiomiopatia, uszkodzenie mózgu, nerek i/lub ból).</p> <p>Dzieci: 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).
	Niemcy	Grupa Niemieckich Ekspertów, 2009	+			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.
	USA	ACMG 2006	+			<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 ERT należy rozważyć między 10. a 13. r.ż.</p> <p>U mężczyzn w wieku > 16 lat zalecane jest zastosowanie ERT w momencie diagnozy.</p> <p>Natomiast u kobiet w każdym wieku wskazane jest monitorowanie przebiegu choroby, jeśli wystąpią znaczące objawy lub nastąpi progresja zajęcia narządów należy zastosować ERT.</p>
	USA	ACP-ASIM 2003	+			ERT zalecana jest u wszystkich chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego.
	Kanada	Kanadyjska Grupa Roboczej Choroby Fabry'ego 2005	+			Mimo, iż dowody na skuteczność ERT są ograniczone zaleca się zastosowanie tej terapii w przypadku, gdy chory ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego spełnia określone kryteria (m.in. przewlekły ból)
	Wielka Brytania	UK Fabry's Disease Management Group 2005	+			Leczenia ERT jest rozpoczynane u chorych, u których występują opisane w wytycznych objawy (m.in. przewlekły ból)
	Francja	Prescire, 2003		+		Ostrożne wnioskowanie, lek wpływa na drugorzędowe punkty końcowe
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC 2011			+	Zbyt wysoki koszt terapii
	Australia	PBAC 2009	+			Koszt terapii powinien być na podobnym poziomie dla obu stosowanych technologii
	Kanada	CEDAC 2004, 2005			+	terapia nie wpływa pozytywnie na istotne klinicznie punkty końcowe, a jej koszt jest bardzo wysoki.
	Francja	HAS 2002			+	Obie terapie są rekomendowane

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych Wnioskodawca odnalazł 9 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii choroby Fabry'ego. AOTM dodatkowo przedstawił wnioski z opracowania francuskiego Prescire (2003).

[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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]




[redacted]

[redacted]

[redacted]

11. *Opinie ekspertów*

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Fabrazyme w ramach programu lekowego Leczenie choroby Fabry'ego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Analiza 6 badań randomizowanych (223 chorych) ocinających terapie alfa lub beta galaktozydazą nie wykazała dostatecznych dowodów na skuteczność terapii ponieważ badania były złej jakości i obejmowały niewiele grup pacjentów. (Cochrane Library 2013)</p> <p>Jednak badania obserwacyjne wykazują, że pacjenci mogą odnieść korzyści z przewlekłej terapii substytucyjnej. Leczenie 75 pacjentów przez średnio 5 lat nie zhamowało progresji choroby (nerki, serce, mózg) ale ryzyko rozwoju powikłań zmniejszyło się wraz z czasem trwania leczenia substytucyjnego. Nie należy spodziewać się szybkich efektów terapii (OJRD 2013).</p> <p>Autorzy norwescy (JASN 2013) wykazali, że 5-letnia terapia u młodych ludzi z wcześniej wykryta nefropatia Fabry'ego zapobiega uszkodzeniu nerek.</p>	<p>Choroba jest rzadka, zazwyczaj późno wykrywana i dlatego za mało jest dowodów <i>evidence based medicine</i> opartych na dobrej jakości randomizowanych badaniach klinicznych z odpowiednią liczebnością grup.</p> <p>Drugim ograniczeniem mogą być wysokie koszty terapii.</p>	<p>Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż wczesne wdrożenie terapii stwarza szanse spowolnienie postępu choroby i zmniejszenia przedwczesnej śmiertelności.</p>
	<p>Dane literaturowe podsumowane w ostatnio opublikowanej pracy (Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on Kidney, heart and brain. Rombach et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:47) wskazują, że wczesnie podjęta terapia agalzydazą opóźnia rozwój powikłań mózgowych (udar), sercowych (przerost lewej komory, zawał serca), neurologicznych (podwójne widzenie, dysartria, zaburzenia czuciowe) oraz nerkowych (spowolnienie ubytku filtracji kłębuszkowej). Są przesłanki, żeby prognozować, iż wczesnie podjęta terapia enzymatyczna ograniczy zjawisko przedwczesnej śmiertelności osób dotkniętych chorobą Fabry'ego w czwartej lub piątej dekadzie życia.</p>	<p>Merytoryczne argumenty przedstawione wyżej przemawiają na rzecz finansowania terapii. Jediną przesłanką negatywną może być brak środków.</p>	<p>Zgodne ze stanowiskiem przemawiającym za finansowaniem.</p>
	<p>Enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) jest jedynym leczeniem przyczynowym w chorobie Fabry, substytucja enzymatyczna agalzydazą beta (Fabrazyme, Genzyme – Sanofi) w dawce 1mg/kg leku podawanego w postaci infuzji dożylniej co 2 tygodnie jest zaaprobowana do leczenia tej choroby zarówno przez EMEA jak i FDA.</p> <p>Leczenie substytucyjne agalzydazą beta (Fabrazyme) zmniejsza zawartość globotriaosylceramidu (GL-3) w śródłonku kapilarów nerek, serca i skóry. Leczenie to może przynieść korzyść u pacjentów, u których nie doszło do nieodwracalnego uszkodzenia narządów.</p> <p>Ocena technologii medycznych w odniesieniu do chorób rzadkich nie powinna być prowadzona tymi samymi metodami, jak w chorobach o znacznie częstszym występowaniu. W przeprowadzonych badaniach klinicznych</p>	<p>Skuteczność tej terapii w zmniejszeniu częstości występowania, nasilenia objawów oraz opóźniania wystąpienia powikłań nie jest obecnie znana.</p>	<p>Wnioskowana technologia medyczna powinna być stosowana jako leczenie przyczynowe u osób bez nieodwracalnych powikłań narządowych. Choroba Fabry jest chorobą wolno postępującą, skraca czas przeżycia chorych, wiąże się z ogromnym przewlekłym cierpieniem, istotnie upośledzając jakość życia.</p>

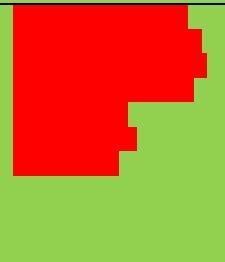
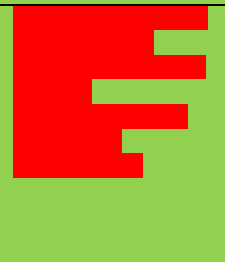
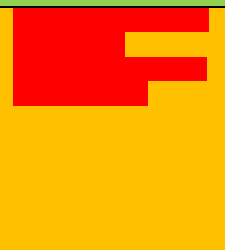
Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>pacjenci z chorobą Fabry byli włączani w różnym stadium choroby, oceniano różne punkty końcowe, badano małe grupy pacjentów, nie włączano pacjentów poniżej 16rz, co uniemożliwia stwierdzenie, czy wczesne włączenie leczenia może dać długotrwały korzystny efekt. Choroba Fabry jest chorobą wolno postępującą, skraca czas przeżycia chorych, wiąże się z ogromnym przewlekłym cierpieniem, istotnie upośledzając jakość życia.</p>		
	<p>Zastosowanie Fabrazyme (badania kontrolowane placebo, z randomizacją) wykazały opóźnienie postępu niewydolności nerek, niewydolności serca czy mózgowych epizodów naczyniowych u chorych z chorobą Fabry'ego. Wszystkie badania wykazały też znaczny klirens GL3 z krwi i tkanek chorych (marker choroby). U chorych zmniejszało się nasilenie bólu neuronopatycznego zużycie leków przeciwbólowych. Badanie dotyczyło głównie populacji dorosłych mężczyzn (choroba dziedzicząca się w sposób sprzężony z chromosomem X). Mniej danych dotyczy populacji dziecięcej i kobiet (objawowych nosicieli).</p>	<p>Metodologicznie materiał ubogi. Badanie kliniczne Fabrazyme były przeprowadzane na małych grupach pacjentów, w różnych stadiach choroby. Tylko jedno badanie miało „złożony” punkt końcowy (niewydolność nerek, epizody sercowe, mózgowy, śmierć) – terapia skuteczna we wczesnych stadiach choroby. Pozostałe punkty końcowe są cząstkowe, co w przypadku tak wielonarządowego schorzenia jest znaczną wadą. Najczęściej badano klirens GL3, chociaż marker biochemiczny wcale nie musi korelować z ciężkością lub przebiegiem choroby. Nie wszystkie badania potwierdzają skuteczność leczenia bólu neuronopatycznego. Wysoki koszt terapii.</p>	<p>Omawiana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, po spełnieniu warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nadzór nad przebiegiem leczenia (np. w ramach zespołu koordynującego lub innych jednostek, gwarantujących fachową opiekę nad rzadkim schorzeniem) 2. Program terapeutyczny powinien zawierać jasne kryteria włączenia i wyłączenia chorych z programu leczenia fabrazyme 3. W program terapeutyczny powinny być włączone organizacje pacjenckie, a właściwie pacjenci w formie świadomej zgody na udział w leczeniu; świadomości konsekwencji tej decyzji – monitorowanie leczenia i wyłączenia z leczenia w przypadku nieskuteczności leczenia określonej w kryteriach wyłączenia z terapii. Brak udziału organizacji pacjenckich będzie skutkowało odbieraniem programu leczenia jako decyzji o włączeniu i/lub wyłączeniu z leczenia jako li tylko administracyjnej. A od takiej będą się odwoływać i nie traktować jako medycznej. 4. Istnienie ośrodka gwarantującego właściwe leczenie chorych technologiami innymi niż Fabrazyme. Nie można dopuścić do sytuacji zaniedbania właściwego leczenia problemów nefrologicznych, kardiologicznych i neurologicznych z samego powodu otrzymania ERT. Niestety nie można polegać na lekarzach rodzinnych w dziedzinie chorób rzadkich. Konieczny jest standard opieki. Spełnienie powyższego pozwoli efektywnie wykorzystać pieniądze wydane na wnioskowaną technologię. Choroba Fabry'ego jest rzadkim (1/117000 urodzeń), uwarunkowanym genetycznie, postępującym, wielonarządowym schorzeniem o często wieloletniej bólowej manifestacji. Enzymatyczna terapia substytucyjna (ERT) preparatem Fabrazyme (której to technologii medycznej dotyczy wniosek) jest w chwili obecnej jedynym leczeniem, dedykowanym dla tej grupy chorych. Brak jednoznacznych dowodów, zgodnych z Evidence Based Medicine nie może być jedynym/kluczowym kryterium dyskwalifikującym wnioskowaną terapię. W chorobach rzadkich takie badanie często długo nie są możliwe ze

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p>względu na niewielkie liczebnie grupy chorych. Przy tak skonstruowanym programie lekowym, jak w załączniku, Zespół nie jest właściwie potrzebny. Kryteria włączenia wypełnia każdy z rozpoznaniem Fabry'ego, kto skończył 8 lat, a nie ten, kto jest chory z powodu choroby Fabry'ego. Pozostaje kwestia polimorfizmów, genetyki, szczątkowej aktywności enzymatycznej. Będziemy za ciężkie pieniądze niepotrzebnie leczyć zdrowych i to przez całe życie, bo kryteria wyłączenie – progresja choroby, są tak niejasne, że w praktyce zawsze do oprostowania. W chorobie Fabry'ego nie widzę możliwości zakończenia terapii. Już są próby prawnego wpływania na decyzje zespołu w innych chorobach, dużo cięższych i bardziej "jednoznacznych" w swym przebiegu. I skończą się sukcesem, jeśli podstawa naszych decyzji są takie zapisy. Konieczne są precyzyjne zapisy! Rozdzielenie kryteriów włączenia dla dorosłych mężczyzn, kobiet i dzieci (X-linked!).</p>
	<p>Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) powinna być finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego”.</p> <p>Choroba Fabry'ego rozpoczyna się w wieku wczesnodziecięcym i należy do lizosomalnych schorzeń spichrzeniowych. Jest spowodowana przez niedobór enzymu α-galaktozydazy, co prowadzi do postępującej akumulacji GL-3 w komórkach. Nagromadzenie GL-3 w tkankach, powoduje uszkodzenie narządów wewnętrznych już od wczesnego okresu życia, i jeszcze przed pojawieniem się objawów klinicznych. Wraz z wiekiem, uszkodzenia te postępują i rozwijają się u obu płci, prowadząc do niewydolności kluczowych narządów takich jak serce i nerki. W końcowym stadium choroby, problemy związane z układem moczowym (nerki), układem sercowo-naczyniowym (serce) i układem mózgowo-naczyniowym (możliwość wylewu) stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjentów i długość ich życia. Dostępne badania pokazują, że u nieleczonych pacjentów długość życia ulega skróceniu odpowiednio, o 15 lat u kobiet i 20 lat u mężczyzn. Narastanie objawów klinicznych początkowo jest niewidoczne, następnie ma charakter linii szybko wznoszącej się w okresie młodzieńczym, by gwałtownie przyspieszyć u osób dorosłych. Narastanie objawów i dysfunkcji narządowych wynikających z braku leczenia to konieczność leczenia objawowego, w skrajnych przypadkach związana z hospitalizacją na oddziałach intensywnej opieki</p>	-	<p>Dostępne dane, publikacje i badania kliniczne dowodzą, że wczesny początek (dzieci, młodzież) wprowadzenia zastępczej terapii enzymatycznej prowadzi do znaczącego spowolnienia rozwoju choroby, jej normalizacji, a nawet cofania się niektórych zmian. W licznych przypadkach umożliwia to prowadzenie normalnego trybu życia i funkcjonowania społecznego. Opóźnienie leczenia, zmienia szansę na zdecydowaną poprawę, niemniej dostępne dane pokazują, iż nawet u takich pacjentów można uzyskać normalizację, lub częściową poprawę. Najnowsze publikacje opierające się chociażby na biopsji nerek pokazują, że zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej prowadzi do usunięcia złogów GL-3 z wcześniej zajętych komórek. Zastosowanie najnowszych technik obrazowania serca dowodzi, że zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej powoduje zmniejszenie grubości lewej komory serca i niewydolności u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą.</p> <p>Brak dostępu do leczenia dla tej grupy pacjentów, oznacza dla nich życie ze świadomością ciągłego i coraz szybszego postępu choroby, wysokiego ryzyka związanego z zajęciem kluczowych dla życia narządów i nieuchronności szybko zbliżającej się śmierci. To również świadomość, że istnieje skuteczna terapia poparta licznymi badaniami i publikacjami. Ze społecznego i medycznego punktu widzenia to dodatkowe obciążenie dla rodzin jak i budżetu państwa związane z koniecznością opieki nad chorym, którego stan zdrowia stale pogarsza się.</p>

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>medycznej. To również utrudnienia w prawidłowym rozwoju w wieku dziecięcym, młodzieńczym i okresie studiów, częsta absencja oraz dodatkowe zaangażowanie rodziny, systemu opieki zdrowotnej i systemu oświatowego. W wieku dorosłym, ze względu na gwałtowne narastanie objawów i niepełnosprawności podjęcie pracy zawodowej może być bardzo utrudnione czy wręcz niemożliwe. Wzrasta natomiast konieczność korzystania z opieki medycznej i domowej. Wczesne leczenie pacjentów z chorobą Fabry'ego to według dostępnych danych z piśmiennictwa, przywrócenie im prawidłowego stanu zdrowia i życia, a leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą to normalizacja i stabilizacja narastania niepełnosprawności.</p>		
	<p>Terapia agalazydazą beta powoduje obniżenie stężenia i zapobiega gromadzeniu się glikosfingolipidów (Gb3) w tkankach i osoczu, co potencjalnie może ograniczać ryzyko uszkodzenia narządów (serca, nerek, mózgu). Leczenie powoduje redukcję przerostu lewej komory serca i poprawę jego funkcji (potwierdzone bad. ECHO i MRI), może mieć wpływ na zachowanie prawidłowej funkcji nerek i prawdopodobnie zapobiega postępowi uszkodzenia nerek. Powoduje istotne zmniejszenie bólu, przez co wpływa korzystnie na jakość życia. Dobra tolerancja leku</p>	<ul style="list-style-type: none"> -wysoka cena -ograniczony wpływ leczenia u chorych w zaawansowanym stadium choroby -nie jest znany długotrwały efekt leczenia 	<p>Uwzględniając konsekwencje, jakie może nieść niekontrolowane gromadzenie się w tkankach Gb3 i wynikające z tego ryzyko uszkodzenia serca, nerek i ośrodkowego układu nerwowego, uważam finansowanie za uzasadnione, szczególnie we wczesnych latach choroby.</p>
	<p>Jako leczenie przyczynowe w chorobie Fabry'ego</p>	<ul style="list-style-type: none"> -u bezobjawowych kobiet - nosicielek choroby Fabry'ego; -trwają badania kliniczne opiniowanej technologii; -względnie mała efektywność opiniowanej technologii (w porównaniu do standardowej opieki medycznej) 	<p>Fabrazyne (agalazydaza beta) jest preparatem o charakterze leku substytucyjnego tzn. zastępuje deficytowy w chorobie Fabry'ego enzym - alfa galaktozydazę. Stanowi więc leczenie przyczynowe, które okazuje się być bezpieczne i skuteczne, choć do tej pory udowodniono poprawę kliniczną lub stabilizację choroby u leczonych osób dorosłych płci męskiej i chłopców z wyraźnymi objawami klinicznymi oraz objawowych kobiet. U tych pacjentów (należy więc doprecyzować kryteria włączenia) technologii w mojej opinii powinna być finansowana ze środków publicznych</p>
	<p>Choroba Fabry'ego należy do grupy schorzeńspichrzeniowych dziedziczonych z chromosomem X, jej przyczyną jest niedobór lizosomalnej hydrolazy alfa galaktozydazy A wskutek mutacji jej genu. Głównymi objawami, które w sposób istotny wpływają na rokowanie jest niewydolność nerek spowodowana glomerulopatia, dystrofia rogówki, powłknięcia kardiologiczne w postaci przerostu mięśnia sercowego, upośledzenia funkcji rozkurczowej i skurczowej, zaburzenia przewodnictwa. Proponowane leczenie jest leczeniem substytucyjnym, które</p>	<p>Pozytywne efekty leczenia substytucyjnego w chorobie Fabry'ego nie zostały jednoznacznie potwierdzone. Wyniki prospektywnych badań 57 chorych prowadzone w Amsterdam Medical Center nie wykazały istotnego wpływu na przebieg kliniczny choroby. Również eksperci z grupy Cochrane oceniają, że nie ma wystarczających danych wskazujących na skuteczność stosowania enzymatycznej terapii zastępczej.</p>	<p>Wydaje się, że biorąc pod uwagę brak ewidentnych danych dotyczących skuteczności leczenia, że leczenie powinno być prowadzone w ramach projektów badawczych.</p>

Enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>jak wykazano w przeprowadzonych badaniach powoduje zmniejszenie złogów Gb3 w śródbłonku naczyń, co powoduje spowolnienie narastaia objawów chorobowych. Agalazydaza beta (Fabrazyme) jest jednym z produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia substytucyjnego choroby Fabry'ego.</p>		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jak do tej pory substytucja rekombinowanej alfa - galaktozydazy A to jedyna terapia przyczynowa w chorobie Fabry'ego. 2. We wszystkich badaniach naukowych u leczonych chorych stwierdzono zmniejszenie stężenia w tkankach Gb3 (globotriaosyloceramidu) - substratu dla nieaktywnego enzymu. 3. Leczenie jest bezpieczne - mało działań niepożądanych, głównie związanych z anafilaksją 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak jednoznacznych dowodów na kliniczną skuteczność leczenia. Dotychczasowa ocena leczenia a-galaktozydazą A na małych grupach chorych, krótki okres obserwacji w publikowanych badaniach. 2. Leczenie adresowane do zdefiniowanej grupy chorych: chorych pełnoobjawowych i hemizygot; skuteczność leczenia nefropatii najlepsza przy niewie kim uszkodzeniu nerek. 3. Wysoki koszt leczenia. 	<p>Uważam, że leczenie Fabrazyme powinno być refundowane ze środków publicznych, gdyż jest jedynym dostępnym sposobem leczenia chorych, dającym nadzieję na poprawę rokowania oraz zmniejszającym dolegliwości.</p> <p>Dotychczasowe leczenie choroby Fabry'ego, objawowe, nie stanowi de facto alternatywy dla leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ). Ocena kliniczna efektów leczenia wymaga dalszych badań, gdyż obecny stan wiedzy nie pozwala w sposób jednoznaczny ich ocenić. Stosunkowo mała liczba badań na wspomnianym leku wynika z rzadkiego występowania choroby Fabry'ego. Z uwagi na ten fakt trudno jest jednoznacznie stwierdzić czy któryś z preparatów rekombinowanej a-galaktozydazy A (Fabrazyme, czy Replagal) jest skuteczniejszy oraz bezpieczniejszy (jedno badanie porównawcze).</p> <p>Równie istotne jest bezpieczeństwo leczenia, które w przypadku stosowania obydwu preparatów jest wysokie.</p>

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

AOTM wystąpiła o opinię do Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, w imieniu którego wypowiedział się [REDAKTOWANE]. Poniżej przedstawiono własne stanowisko dotyczące finansowania wnioskowanej technologii.

„Podkreślenia wymaga fakt że enzymatyczna terapia zastępcza lekiem Fabrazyme jest stosowana w większości państw Unii Europejskiej i nigdzie nie kwestionuje się jej skuteczności. Mniejsza ilość dostępnych dowodów medycznych dla chorób rzadkich niż dla chorób powszechnych związana jest z małą ilością pacjentów i znacznym rozproszeniem badań.

Ocena technologii medycznych dla chorób rzadkich powinna uwzględniać mniejszą ilość dowodów. Choroba Fabry'ego należy do chorób ultraradkich.

Biorąc pod uwagę wysoki koszt terapii powszechnie uznaje się za nieprawidłowe stosowanie ograniczenia wynikającego z art.12 pkt.14 ustawy refundacyjnej w zakresie limitu gąły (3 X PKB = 105 tys. zł).

Nasze Stowarzyszenie i inne środowiska pacjenckie zabiegają o ograniczenie stosowania tego limitu w stosunku do chorób rzadkich, co znalazło odzwierciedlenie w przygotowywanym przez resort zdrowia Narodowym Planie dla chorób Rzadkich.

Pragnę nadmienić, że choroba Fabry'ego powinna być jak najszybciej diagnozowana i jak najszybciej leczona. [...] Wszyscy członkowie Stowarzyszenia objęci terapią charytatywną podczas naszych corocznych zjazdów raportują o pozytywnych skutkach terapii w zakresie:

- *ograniczenia bólu i pieczenia kończyn, które bez ETZ wymagały w wielu wypadkach podjęcia agresywnej, narkotycznej terapii przeciwbólowej (wysokie ryzyko uzależnień),*
- *ustąpienie zaburzeń żołądkowych – wyniszczających biegunek i wymiotów, dzięki czemu wzrasta masa ciała przybliżając się do norm,*
- *ustąpieniem dokuczliwych objawów neurologicznych takich jak niedosłuch i szumy uszne, zawroty głowy,*
- *wzrostem wydzielania potu i znacznie łatwiejszego znoszenia wysokich temperatur.*

Pragnę przypomnieć, że na decyzję o leczeniu choroby Fabry'ego pacjenci czekają już od września 2005 roku, do tej pory bezskutecznie. Nie wiemy z jakich powodów nie ma dotychczas decyzji o rozpoczęciu terapii (programu lekowego/teapeutycznego) dla zespołu Fabry'ego, który jest drugą najczęściej występującą lizosomalną chorobą spichrzeniową na świecie. Sytuacja taka na tle całej Europy wygląda kuriozalnie i mamy nadzieję, że dzięki świątym decyzjom organów doradczych Ministerstwa Zdrowia popartym właściwymi rekomendacjami enzymatycznej terapii zastępczej dla choroby Fabry'ego, stanie się ona standardem również w Polsce.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-12499-719/LP/13, data wpływu do AOTM 31.05.2013 r.) na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN5909990013654 oraz Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN5909990971213 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.

Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X, zespołem chorobowym, spowodowanym niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania wynosi 1/40 000 żywych urodzeń, zaś liczba chorych w Polsce jest określana na 40-70 osób. Chorobę Fabry'ego leczy się przyczynowo oraz objawowo. Leczenie przyczynowe, polega na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej. Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Wskazanie alternatywnych technologii medycznych, w szczególności refundowanych (jeśli istnieją). Podsumowanie informacji dotyczących wyboru komparatorów dokonanego przez podmiot odpowiedzialny, wraz z wynikiem oceny poprawności wyboru dokonanej przez Agencję.

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

Ocenę opłacalności stosowania agalzydazy beta w leczeniu chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego wykonano w ramach [REDACTED]

Analiza została przeprowadzona: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy), przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zgodnie z Wytocznymi AOTM przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne, różniące oceniane technologie medyczne: koszt leku i koszt jego podania oraz koszt badań diagnostycznych. Z [REDACTED]

Model od podstaw został wykonany przez Wnioskodawcę.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł/QALY cena progowa zbytu netto produktu leczniczego [REDACTED] maksymalnie wynosiłaby [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej analizy jest określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme® (agalzydaza beta), który będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie w ramach Programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego. Populację stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedoborem alfa-galaktozydazy A).

[REDACTED] Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2013r. do końca czerwca 2015r. W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz scenariusz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Fabrazyme® nie jest refundowany w omawianym wskazaniu.

Każdy ze scenariuszy zaprezentowany został w wariantach minimalnym, maksymalnym i prawdopodobnym.

Nie stwierdzono błędów i uchybień wpływających to wiarygodność analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego udowodniono poprawę kliniczną lub stabilizację choroby u leczonych osób dorosłych płci męskiej i chłopców z wyraźnymi objawami klinicznymi oraz objawowych kobiet, zaś program lekowy „Leczenie choroby Fabry'ego” w kryteriach włączenia dopuszcza stosowanie ERT agalzydazą beta u wszystkich chorych ze zdiagnozowanym niedoborem galaktozydazy A.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych Wnioskodawca odnalazł 9 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii choroby Fabry'ego. AOTM dodatkowo przedstawił wnioski z opracowania francuskiego Prescrire (2003).

We wszystkich wytycznych autorzy wskazują, iż w leczeniu choroby Fabry'ego znajduje zastosowanie enzymatyczna terapia zastępcza oraz leczenie objawowe. Tylko wytyczne rządu australijskiego określają, że zastosowanie znajduje tylko agalzydaza alfa, jednak taki wybór podyktowany był kosztami terapii agalzydazą beta.

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 przeciwkrwotoczne).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych Wnioskodawca odnalazł 8 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ETZ w terapii choroby Fabry'ego. *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 klinicznie punkty końcowe, a jej koszt jest bardzo wysoki.

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. *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) rekomenduje stosowanie agalzydazy alfa i beta.

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.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005, 1304-05
2. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med. 2007 Mar 20;146(6):425-33.
3. Petkow-Dimitrow P., Undas A., Choroba Fabry'ego – przyczyna „uleczalnej” kardiomiopatii przerostowej, Forum Kardiologów 2004, 9 (1): 9-15
4. Prescrire 2003, Agalsidase full data challenge efficacy, July / August 2003, 23 (241):498-1/498-5
5. Publikacje załączone do analiz HTA wnioskodawcy
6. Strona internetowa FDA: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm080402.htm>, data dostępu 31.07.2013

Opinie ekspertów

[Redacted text]

14. Załączniki

[Redacted text]

