



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 162/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.  
w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta)  
kod EAN 5909990013654 w programie lekowym  
„Leczenie choroby Fabry’ego”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry’ego”.*

**Uzasadnienie**

*Lek Fabrazyme (agalzydaza beta) jest propozycją leczenia przyczynowego w chorobie Fabry’ego. Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednak na jego istotny wpływ na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania uwzględniające jakość życia chorych przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Pozytywne wyniki uzyskiwane są najczęściej w parametrach laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a w parametrach istotnych klinicznie dotyczą jedynie niektórych wymiarów jakości życia oraz wybranych powikłań związanych z postępem choroby. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem ERT. Dodatkowo, z powodu bardzo wysokiej ceny, lek wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. W podejmowaniu decyzji uwzględniono również zasadę, że w przypadku chorób rzadkich, do których należy choroba Fabry’ego, liczba dowodów naukowych na skuteczność terapii może być nieco mniejsza w porównaniu z powszechnymi chorobami a próg efektywności kosztowej wyższy niż powszechnie przyjmowany. W odniesieniu do proponowanego programu lekowego należy zauważyć, że większość badań dotyczących skuteczności leku przeprowadzonych było na osobach pełnoletnich z objawami choroby oraz wykazywało istotne różnice w reakcji na lek pomiędzy kobietami i mężczyznami. Dlatego słabo uzasadnione wydaje się objęcie terapią wszystkich osób powyżej 8 roku życia, bez objawów choroby, w oparciu jedynie o badania laboratoryjne i molekularne. Niezbyt precyzyjne kryteria wyłączenia niosą ryzyko niezasadnego przedłużania nieskutecznej i kosztownej terapii. W chwili obecnej trwają badania kliniczne nad wpływem agalzydazy beta na*



*przebieg choroby, których wyniki mogą być uwzględnione w ponownej ocenie skuteczności produktu.*

### **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 EAN 5909990013654 oraz Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213 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”.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN 5909990013654.

### **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.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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 mięsziowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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.

### **Skuteczność kliniczna**

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted]

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 pacjenta), 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. [REDACTED]

[REDACTED]

Model od podstaw został wykonany przez Wnioskodawcę.

[REDACTED]

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].

[REDACTED]

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

### **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]

[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. [REDACTED]

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

Nie stwierdzono błędów i uchybień wpływających to wiarygodność analizy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca zaproponował w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania dotyczące finansowania produktów generycznych, których wprowadzenie pozwoli na osiągnięcie znacznych oszczędności w budżecie płatnika publicznego.

Wprowadzenie leku Fabrazyme oraz jednocześnie zastosowanie proponowanych rozwiązań tj. objęcia refundacją pierwszych odpowiedników w poszczególnych grupach limitowych i Chemioterapii Niestandardowej, pozwoli, zdaniem Wnioskodawcy zaoszczędzić ok. 688 tys. PLN (w scenariuszu minimalnym – 6,2 mln PLN; w maksymalnym – 26,3 mln PLN) w łącznym horyzoncie czasowym rozpatrywanym w analizie, lipiec 2013 r. – czerwiec 2015 r.

### **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 wybór taki podyktowany był wysokimi 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 przeciwplótkowe).

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 algalzydazy 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.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

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.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-4351-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry’ego, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko przedstawiciela pacjentów przedstawione na posiedzeniu 12 sierpnia 2013r.

## 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)