

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów  
z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

---

## Wykonawca

---

[Redacted text]

## Autorzy:

---

[Redacted text]

## Konflikt interesów:

---

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 kwietnia 2018 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Choroba Fabry’ego (ICD-10: E75.211).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia .....	16
2.3 Rozpoznanie.....	17
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie.....	25
2.5 Obraz kliniczny .....	27
2.6 Epidemiologia .....	31
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne.....	33
2.8 Wpływ choroby Fabry’ego na jakość życia .....	36
2.9 Niezaspokojone potrzeby pacjentów (z ang. <i>unmet needs</i> ).....	38
2.10 Leczenie choroby Fabry’ego .....	39
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	42
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	42
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych .....	57
3 Wybór populacji docelowej.....	63
4 Liczebność populacji docelowej .....	66
5 Opis ocenianej interwencji – <i>Replagal</i> <sup>®</sup> (agalzydaza- $\alpha$ ).....	66
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	68

---

5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	72
6	Rekomendacje agencji HTA .....	73
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	73
6.2	Rekomendacje zagraniczne.....	73
7	Dobór komparatorów.....	78
8	Dobór punktów końcowych.....	80
9	Zakres analiz .....	82
9.1	Analiza kliniczna .....	82
9.2	Analiza ekonomiczna .....	85
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	87
10	Załączniki .....	88
10.1	Charakterystyka produktu leczniczego <i>Fabrazyme</i> <sup>®</sup> (agalzydaza-β).....	88
10.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu choroby Fabry'ego .....	93
10.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	93
10.4	Wnioskowany program lekowy .....	94
11	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	100
12	Spis Tabel .....	101
13	Spis Wykresów .....	103
14	Piśmiennictwo.....	104

## Wykaz skrótów

ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors</i> )
ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
ACP-ASIM	<i>American College of Physicians – American Society of Internal Medicine</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AMC	<i>The Academic Medical Center of Amsterdam</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARBs	Blokery receptora dla angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> )
ASA	Kwas acetylosalicylowy (z ang. <i>AcetylSalicylic Acid</i> )
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BNO	Bliżej Nieokreślone
BNP	Mózgowy peptyd natriuretyczny (z ang. <i>Brain Natriuretic Peptide</i> )
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (z ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CETF	Komitet oceniający leczenie choroby Fabry’ego (z fr. <i>Comité d’évaluation du traitement de la maladie de Fabry</i> )
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHO	Komórki jajnika chomika chińskiego (z ang. <i>Chinese Hamster Ovary Cells</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
Cl	Klirens (z ang. <i>Clearance</i> )
C <sub>max</sub>	Maksymalne stężenie leku (z ang. <i>Maximum Concentration</i> )
CTH	Triheksozyd ceramidu (z ang. <i>Ceramide Tri-Hexoside</i> ), synonim Gb3
EFWG	<i>European Fabry Working Group</i>
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EQ-VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>EuroQol – Visual Analogue Scale</i> )
ERT	Enzymatyczna terapia zastępcza (z ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i> )
FD	Choroba Fabry’ego (z ang. <i>Fabry Disease</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FOS	<i>Fabry Outcome Survey</i>

Gb3	Globotriaosylceramid
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
GL-3	Globotriaosylceramid
GLA	Gen kodujący galaktozydazę alfa (z ang. <i><math>\alpha</math>-Galactosidase A Gene</i> )
GVUS	Wariant genetyczny o nieustalonym znaczeniu (z ang. <i>Genetic Variant of Unknown Significance</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i> , francuski Wysoki Urząd Zdrowia
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i> )
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
i.v.	Dożylnie (z ang. <i>Intravenous</i> )
IAR	Reakcje związane z infuzją (z ang. <i>Infusion-Associated Reactions</i> )
IgE	Immunoglobulina E
IgG	Immunoglobulina G
IQWiG	Niemiecki Instytut ds. Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej (z ang. <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LK	Lewa komora serca
LSDP	Program lekowy ratujący życie (z ang. <i>Life Saving Drug Program</i> )
LVH	Przerost lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Hypertrophy</i> )
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MSSI	Kwestionariusz oceny nasilenia objawów choroby Fabry'ego (z ang. <i>Mainz Severity Score Index</i> )
NaCl	Chlorek sodu
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne
NT-proBNP	N-końcowy peptyd natriuretyczny (z ang. <i>N-terminal Pro-Natriuretic Brain Peptide</i> )
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )

PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTCA	Przełskórna śródnacyniowa angioplastyka wieńcowa (z ang. <i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty</i> )
PTSMA	Przełskórna ablacja przegrody mięśnia sercowego (z ang. <i>Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation</i> )
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )
QSART	Test aksonalnego odruchu wydzielniczego (z ang. <i>Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test</i> )
r.ż.	Rok życia
RTG	Rentgenogram
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>36-item Short Form (Health Survey)</i> ): funkcjonowanie fizyczne (PF, z ang. <i>Physical Functioning</i> ), rola zdrowia fizycznego (RP, z ang. <i>Role Physical</i> ), ból (BP, z ang. <i>Bodily Pain</i> ), zdrowie ogólne (GH, z ang. <i>General Health</i> ), witalność (VT, z ang. <i>Vitality</i> ), funkcjonowanie socjalne (SF, z ang. <i>Social Functioning</i> ), rola emocjonalna (RE, z ang. <i>Role Emotional</i> ), zdrowie psychiczne (MH, z ang. <i>Mental Health</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNRIs	Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (z ang. <i>Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i> )
SRT	Terapia redukująca powstawanie szkodliwego substratu (z ang. <i>Substrate Reduction Therapy</i> )
SSRIs	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (z ang. <i>Selective Serotonin Reuptake inhibitors</i> )
TCAs	Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (z ang. <i>Tricyclic Antidepressants</i> )
TIA	Przemijający atak niedokrwieny (z ang. <i>Transient Ischaemic Attack</i> )
TK	Tomografia komputerowa
V <sub>ss</sub>	Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ ) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego to wrodzone schorzenie spichrzeniowe, dziedziczone z chromosomem X. U jej podłoża leży niedobór  $\alpha$ -galaktozydazy A, prowadzący do gromadzenia się sfingolipidów w tkankach oraz płynach ustroju. Schorzenie widnieje na listach chorób rzadkich. Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10, rozpoznanie choroby Fabry'ego określone jest kodem E75.211 i należy do grupy chorób związanych z nieprawidłowościami przemian sfingolipidów i zaburzeń spichrzenia lipidów.

Przyczyną objawów jest gromadzenie się (spichrzenie) sfingolipidów w lizosomach komórek najczęściej ścian naczyń kwionośnych w poszczególnych narządach. Najczęstszą lokalizacją są nerki, serce, skóra i mózg, co doprowadza do postępującego nasilania się objawów choroby. Objawy najczęściej pojawiają się w dzieciństwie

w postaci napadowych bólów rąk i stóp, a także zaburzeń potliwości. Mogą dołączyć się zmiany skórne i zaburzenia gastroenterologiczne. W związku ze zwiększoną proliferacją śródbłonna naczyniowego, w wielu przypadkach dochodzi do zamknięcia światła naczynia i niedokrwienia lub zawału. W związku z powyższym, najważniejszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Dane epidemiologiczne wskazują na występowanie schorzenia z częstością około 1:40 000 żywych urodzeń. Współczynnik zachorowalności wynosi 0,22:100 000 urodzeń, aczkolwiek rzeczywista liczba wszystkich osób chorujących może być znacznie wyższa.

Pacjenci cierpiący na choroby spichrzeniowe cechują się obniżoną jakością życia w porównaniu z populacją ogólną. Szacuje się, że około 46% pacjentów z diagnozą choroby Fabry'ego może cierpieć na depresję, a aż 28% na jej ciężką postać.

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie choroby Fabry'ego powinno opierać się na stosowaniu zastępczej terapii enzymatycznej, objawowej terapii konwencjonalnej i leczeniu wspomagającym. Przy braku dostępu do leczenia przyczynowego jedyną formą terapii pozostaje postępowanie objawowe, które ma na celu zwalczanie objawów bólowych, żołądkowo-jelitowych, skórnych i zaburzeń słuchu.

Zastępcza terapia enzymatyczna (ERT) znacząco wpłynęła na jakość życia chorych. W Europie dostępne są dwa preparaty finansowane ze



środków publicznych wskazane w leczeniu choroby Fabry'ego: **agalzydaza  $\alpha$**  (*Replagal*<sup>®</sup>) i **agalzydaza  $\beta$**  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>). Celem leczenia enzymatycznego jest zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby. W długotrwałej terapii choroby Fabry'ego stosowany jest także **migalastat** (*Gala-fold*<sup>®</sup>), składający się z białka opiekuńczego, selektywnie i odwracalnie wiążącego się z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form  $\alpha$ -galaktozydazy A. Powyższy lek może być stosowany tylko u wybranych pacjentów z wrażliwą mutacją *GLA*.

Brak refundacji w polskich warunkach jakiegokolwiek leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego oznacza konieczność oczekiwania przez chorych na wystąpienie wraz z upływem czasu kolejnych i narastających powikłań narządowych, leczonych tylko objawowo, ograniczających jakość życia i skracających przeżycie. Generuje to silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

Biorąc pod uwagę brak refundacji w polskich warunkach jakiegokolwiek formy leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego, jako podstawowy komparator należy wskazać leczenie objawowe (placebo w przypadku badań z grupą kontrolną i zaślepieniem), które będzie zależało od rodzaju i stopnia ciężkości pojawiających się w przebiegu choroby powikłań. Trudno tu jednoznacznie wskazać konkretne postępowanie, biorąc pod uwagę zróżnicowanie odnośnie wieku, w którym wystąpią powikłania, ich rodzaju i ciężkości oraz chorób współistniejących. Takie postępowanie objawowe będzie obejmowało zarówno terapię przeciwbólową w neuropatii, jak i przewlekłą dializoterapię w skrajnej niewydolności nerek albo przeszczepienie serca w jego krańcowym przeroście. Drugi lek stosowany w enzymatycznej terapii zastępczej – agalzydaza  $\beta$  (*Fabrazyme*, również nieobjęty w Polsce refundacją), o bar-

dzo podobnym mechanizmie działania, w warunkach polskich nie może być uznany za komparator. Wynika to przede wszystkim z faktu, że nie jest to technologia finansowana ze środków publicznych, a dodatkowo, przy bardzo wysokich kosztach terapii i konieczności przewlekłego, wieloletniego jej stosowania samofinansowanie jej przez chorych wydaje się mało prawdopodobne. Zatem w tym przypadku trudno uznać tę technologię za dostępną w Polsce. Biorąc pod uwagę oczekiwane ograniczenia dostępnych danych klinicznych ze względu na rzadkość występowania ocenianego schorzenia, zróżnicowany przebieg choroby, mnogość rodzajów i ciężkości potencjalnych powikłań narządowych w zależności od podłoża genetycznego, płci i wieku ocenianej grupy pacjentów, należy oczekiwać, że ocena kliniczna będzie wymagała rozszerzenia analizowanych danych na ogólnie rozumianą enzymatyczną terapię zastępczą (zastosowanie agalzydazy  $\alpha$  i  $\beta$ ), celem potwierdzenia zasadności takiego postępowania w chorobie Fabry'ego.

### Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego *Replagal*<sup>®</sup> oraz na projekcie programu lekowego. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, produkt leczniczy *Replagal*<sup>®</sup> jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Oceniana interwencja

Agalzydaza  $\alpha$  jest enzymem katalizującym hydrolizę Gb3, odszczepiając końcową resztę galaktozy od cząsteczki. Doprowadza do zmniejszenia gromadzenia się Gb3 w wielu komórkach w tym śródbłonna i śródmiąższowych. *Replagal*<sup>®</sup> podawany jest w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu *Replagal*<sup>®</sup> do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej w 2001 roku.

### Zakres analiz

Metodyka raportu zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0 oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

### Analiza kliniczna

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agalzydazy  $\alpha$  w leczeniu choroby Fabry'ego, przeprowadzona analiza kliniczna powinna być zgodna z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (Higgins 2017). W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych, należy wykonać przegląd systematyczny, oparty na kryteriach sformułowanych w schemacie PICO:

- **populacja** – [REDACTED]
- **interwencja** – agalzydaza  $\alpha$  oraz ogólnie ERT
- **komparatory** – placebo/brak leczenia przyczynowego
- **punkty końcowe/miary efektów zdrowotnych** – przeżycie całkowite, wystąpienie specyficznych powikłań narządowych, czas do ich wystąpienia, nasilenie i ocena progresji – powikłania nerkowe, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, ból neuropatyczny i zużycie leków przeciwbólowych, ocena stężenia Gb3 w surowicy i osadzie moczu, ocena spichrzania Gb3 w tkankach, przewodnictwo nerwowe, czucie temperatury i wibracji, wydzielanie potu, jakość życia, bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie informacji ze stron: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracji Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją i komparatorami, zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach. W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego *Replagal*<sup>®</sup> należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów. W myśl wytycznych AOTMiT, w analizie użyteczności kosztów należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia pacjenta.

Analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń w Polsce, uwzględniając koszty bezpośrednie związane ze schorzeniem. Celem wypełnianie minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., należy uwzględnić dodatkowo perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego po zastosowaniu wnioskowanej interwencji, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowej z perspektywy społecznej.

Jeśli wykazano różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego *Replagal*<sup>®</sup> w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

1. istniejący, zakładający brak dostępności leczenia agalzydazą  $\alpha$  jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych;
2. nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego w wykazie leków refundowanych, stosowanych w programach lekowych.

W pierwszej kolejności, na podstawie dostępnych danych, należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych, kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych, należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

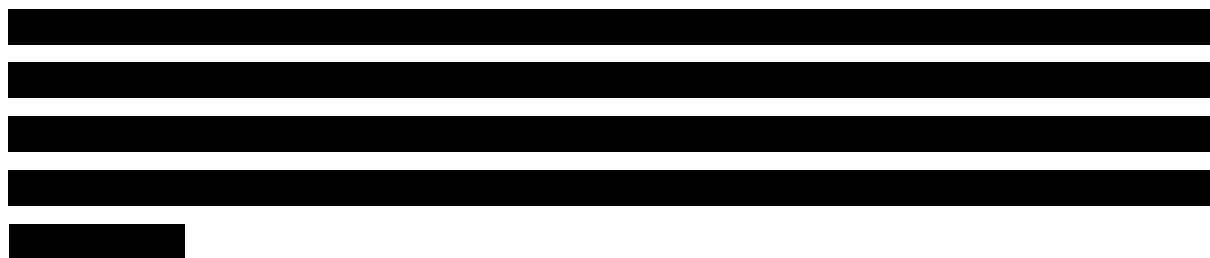
Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się przeprowadzenie analizy wrażliwości. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych, w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. W analizie należy uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale także innych

składowych kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka, analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS. W analizie należy również uwzględnić wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO

AE

## 1 Cel opracowania



## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Choroba Fabry'ego (ICD-10: E75.211)

Choroba Fabry'ego (Anderson-Fabry'ego) to druga pod względem częstości występowania wrodzona choroba spichrzeniowa (Brymora 2008). Schorzenie ma charakter wrodzony, dziedziczenie związane jest z chromosomem X. U jego podłoża znajduje się niedobór  $\alpha$ -galaktozydazy A (enzymu lizosomalnego), prowadzący do gromadzenia się glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych (Kokot 2017). Choroba zaliczana jest do schorzeń rzadkich. W Europie choroba uznawana jest za rzadką, jeśli występuje u 1 osoby na 2000 (Orphanet 2016). Przedmiotowa jednostka chorobowa została opisana po raz pierwszy w 1898 roku przez Johanna Fabry'ego i Williama Andersona u pacjentów prezentujących charakterystyczne zmiany skórne o typie rogowaciejących naczynek z współwystępującym białkomoczem (Brymora 2008).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10), rozpoznanie choroby Fabry'ego określone jest szczegółowo kodem E75.211. Należy do grupy zaburzeń opatrzonych kodem E75 dotyczących nieprawidłowości przemian sfingolipidów i zaburzeń spichrzenia lipidów. Oprócz sfingolipidów, znajdują tam także miejsce gangliozydy i lipofuscynozy neuronalne (ICD-10). Szczegółową klasyfikację zaburzeń spichrzenia wg ICD-10 przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzenia lipidów wg klasyfikacji ICD-10 E75 (ICD-10).**

Symbol	Opis
E75	Zaburzenia przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzenia lipidów

Symbol	Opis	
E75.0	E75.0	GM2 gangliozydoza
	E75.011	Choroba Sandhoffa
	E75.012	Choroba Tay-Sachsa
	E75.02	GM2 gangliozydoza
	E75.021	BNO
	E75.022	Gangliozydoza dorosłych
	E75.023	Gangliozydoza dzieci
E75.1	E75.1	Inne gangliozydozy
	E75.111	BNO
	E75.112	GM1
	E75.113	GM3
	E75.12	Mukolipidoza
E75.2	E75.2	Inne sfingolipidozy
	E75.211	Choroba Fabry'ego
	E75.212	Choroba Gauchera
	E75.213	Choroba Krabbego
	E75.214	Choroba Niemann-Picka
	E75.22	Zespół Farbera
	E75.23	Metachromatyczna leukodystrofia
	E75.24	Niedobór sulfatazy
E75.3	Sfingolipidoza nieokreślona	
E75.4	E75.4	Lipofuscynoza neuronalna
	E75.411	Choroba Battena
	E75.412	Choroba Bielschowsky-Jansky
	E75.413	Choroba Kufsa
	E75.414	Choroba Spielmeyer-Vogta
E75.5	E75.5	Inne zaburzenia spichrzenia lipidów
	E75.51	Mózgowo-ścięgnowa cholesteroloza (Van Bogaert-Scherer-Ebsteina)

Symbol	Opis
E75.52	Choroba Wolmana
E75.6	Zaburzenia spichrzania lipidów nieokreślone

Wśród pacjentów z chorobą Fabry'ego wyróżnia się chorych z klasyczną postacią, wariantem nerkowym i sercowym. Wariant sercowy zajmuje wyłącznie mięsień serca i doprowadza do jego niewydolności. Aktywność enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy A jest resztkowa, co odpowiada za opóźniony rozwój objawów, w przeciwieństwie do postaci klasycznej, gdzie poziom aktywności enzymu jest nieoznaczalny (Yuasa 2017). Dodatkowo w postaci selektywnej dla mięśnia sercowego nie stwierdza się depozytów glikosfingolipidów w nabłonku naczyniowym (Desnick 2003). Postać klasyczna choroby cechuje się wystąpieniem objawów w dzieciństwie, w szczególności charakteryzujących się bólem neuropatycznym, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi i pojawianiem się naczyneków, a dopiero w późniejszych dekadach życia dołączają się objawy sercowe, nerkowe i naczyniowe (Elliott 2017). Wśród podtypów choroby znajdujemy także wariant nerkowy, w przypadku którego nie występują klasyczne dolegliwości choroby Fabry'ego, a dominującym objawem jest postępująca niewydolność nerek. W tym typie poziom aktywności enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy A może być znikomy lub nieobecny (Nakao 2003).

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Choroba Fabry'ego należy do lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Głównym zadaniem lizosomów jest transport i trawienie endocytowanych substancji wielkocząsteczkowych. W przebiegu chorób spichrzeniowych dochodzi do zaburzeń kwaśnej hydrolizy endogennych substancji, czego efektem jest gromadzenie się substratu. Choroba Fabry'ego jest przykładem takiego schorzenia, sprzężonego z płcią, determinowanego przez mutację genu *GLA*, zlokalizowanego w chromosomie X. W związku z tym, mężczyźni ze zmutowanym genem *GLA* mają bardziej nasilone objawy choroby i występują one u nich wcześniej, niż u kobiet, które zwykle mają nieuszkodzoną kopię genu *GLA* w drugim chromosomie X (Biegstraaten et al. 2015).

Ze względu na to, że choroba dziedziczy się wraz z chromosomem X, chorzy ojcowie nie mogą przetransmitować mutacji na swoich synów, jednakże przekazują ją wszystkim swoim córkom. Z kolei heterozygotyczna matka, będąca nosicielką genu choroby Fabry'ego, przekaże gen na statystyczną połowę swoich synów i córek (Orphanet 2010). Homozygotyczne kobiety są rzadkością w tym typie dziedziczenia. Odnotowano jeden przypadek w hiszpańskiej publikacji, dotyczącej molekularnej analizy choroby Fa-



bry'ego, gdzie opisano homozygotyczną pacjentkę z klasycznym fenotypem choroby Fabry'ego z bardzo niską, resztkową aktywnością  $\alpha$ -galaktozydazy A. Analiza rodowodu chorej wykazała obecność schorzenia u ojca i nosicielstwo genu u matki oraz pokrewieństwo pomiędzy rodzicami (*Germain 2006*).

W tym typie dziedziczenia obserwuje się dużego stopnia zróżnicowanie w obrazie klinicznym, w porównaniu z cechami dziedziczonymi autosomalnie, ze względu na różny stopień penetracji genu. Z tego powodu objawy choroby o ciężkim przebiegu mogą być spotykane nie tylko u mężczyzn, ale także u heterozygotycznych kobiet. Powyższa cecha wynika przede wszystkim z występowania losowej inaktywacji chromosomu X u kobiet (lionizacja) w okresie embriogenezy, w której jeden z dwóch chromosomów zostaje losowo inaktywowany, przekształcając się w tzw. ciało Barra. Komórki potomne będą przechodziły przez taki sam proces, co oznacza, że heterozygota w chorobie dziedziczonej z chromosomem X będzie mozaiką, tzn. część komórek będzie miała prawidłowy chromosom X, a u części, w procesie lionizacji, powstanie wadliwy chromosom. Z tego względu objawy choroby Fabry'ego u kobiet są zwykle łagodniejsze i bardziej zróżnicowane, niż u mężczyzn (*Germain 2006*).

Opisano dotychczas około 800 mutacji genu GLA, odpowiedzialnych za tę jednostkę chorobową (*Elliott 2017*). U jej podłoża znajdują się mutacje punktowe typu *missense* i *nonsense*, mutacje *splicingowe*, delecje lub insercje (*Orphanet 2010*). Klasyczna mutacja w genie doprowadza do wielonarządowej niewydolności, natomiast łżejsze mutacje o typie zmiany sensu mogą doprowadzać tylko do uszkodzeń serca (*Bokhari 2017*).

W związku z niedoborem lub całkowitym brakiem hydrolazy lizosomalnej  $\alpha$ -galaktozydazy A w organizmie pacjenta z rozpoznaniem choroby Fabry'ego, dochodzi do akumulacji globotriaosyloceramidu (Gb3) w różnych tkankach i narządach. Gromadzenie substratu występuje w lizosomach, szczególnie w komórkach śródbłonna, doprowadzając do postępującej niewydolności nerek, serca i schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (*Aerts 2007*). Glikosfingolipidy w organizmie człowieka stanowią heterogenną grupę błon lipidowych, łączących się z cząsteczkami ceramidu, zapewniając określone funkcje. Uważa się, że glikosfingolipidy modulują funkcję błonowo-białkową i przyczyniają się do komunikacji międzykomórkowej (*D'Angelo 2013*).

## 2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie choroby Fabry'ego stanowi trudność dla większości lekarzy. Wielu pacjentów z chorobą Fabry'ego ma długą historię konsultacji z różnymi specjalistami medycznymi. Nierzadko początkowo

stawiane diagnozy są błędne. Chorobę spichrzeniową najczęściej podejrzewają neurologi i genetycy. Najwięcej pacjentów diagnozowanych jest w wieku 28-29 lat (*Mahmud 2014*)

Podejrzenie choroby Fabry'ego nasuwa rozpoznanie objawów występujących rodzinie z charakterystycznym obrazem klinicznym. Metody diagnostyczne wspomagające różnicowanie:

- **aktywność enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy A** – oceniana w osoczu lub leukocytach. Należy pamiętać, że aktywność enzymu może być obniżona nieznacznie lub mieścić się w granicach normy np. u kobiet. Potwierdzenie choroby Fabry'ego u kobiet uzyskuje się poprzez identyfikację mutacji w genie *GLA* (*Laney 2013*). Poziomy aktywności enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy A :
  - a) bardzo niski  $\leq 10\%$ ,
  - b) umiarkowany 20-40%,
  - c) prawidłowy  $\geq 40\%$  (*Yuasa 2017*);
- **stężenie Gb3 (globotriaosylceramidu)** – w niektórych przypadkach wykonywane jest badanie stężenia Gb3 w osoczu, należy jednak pamiętać, że jest to badanie czasochłonne, a u kobiet często wynik nie odbiega od normy (*Orphanet 2010*). W sytuacji, gdy poziom aktywności enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy A jest prawidłowy, można dodatkowo oznaczyć poziom Gb3 w moczu (*Yuasa 2017*);
- **stężenie lyso-Gb3 (*plasma globotriaosylsphingosine*)** – pomiar deacetylowanej formy Gb3 (lyso-Gb3) jest łatwiejszy w porównaniu ze standardowym Gb3. Stanowi ułatwienie różnicujące klasyczną formę choroby Fabry'ego i postaci schorzenia o późnym początku (z ang. *later-onset*) (*Sakuraba 2017*). Oznaczanie powyższego parametru umożliwia szybszą diagnostykę choroby Fabry'ego, w szczególności wśród kobiet z prawidłową i/lub graniczną aktywnością enzymu, prezentujących niespecyficzne objawy (*Nowak 2017*). Badania wykazały, że podwyższony poziom lyso-Gb3 występuje wśród chorych z objawową i bezobjawową chorobą Fabry'ego, związaną z mutacją odpowiedzialną za wariant sercowy choroby, podczas gdy stężenie Gb3 jest prawidłowe. Uważa się, że poziom lyso-Gb3 może identyfikować kobiety z chorobą Fabry'ego, które mają wysokie ryzyko rozwoju kardiomiopatii w przyszłości. Eksperci sugerują, że pomiar lyso-Gb3 jest czulszy i bardziej wiarygodny od Gb3, a ponadto parametr ten ulega redukcji podczas terapii ERT, dlatego może stanowić marker do monitorowania terapii (*Hsuan-Chieh 2013*);

- **biopsja skóry lub nerki** – wykonywana, gdy niemożliwy jest pomiar aktywności enzymu. W badaniu mikroskopem elektronowym wycinka nerki można zaobserwować charakterystyczne depozyty glikolipidów, tworzących warstwy składające się z tzw. „ciałek zebry” (*Bokhari 2017*);
- **badania krwi** – u części pacjentów można stwierdzić niedokrwistość, podniesione stężenie cholesterolu HDL, podniesione stężenie peptydów natriuretycznych BNP, troponin oraz obniżone stężenie witaminy D3 (*Orphanet 2010*);
- **badanie osadu moczu** – obecność erytrocytów oraz komórek zawierających Gb3 (*Orphanet 2010*);
- **inne zalecane badania** – pomiar elektrolitów, ocena parametrów nerek, EKG, echo serca; badania obrazowe klatki piersiowej, takie jak RTG, TK, MRI mogą być rozważone przy obecności objawów neurologicznych (*Orphanet 2010*). Niemal patognomoniczny jest objaw poduszki (obustronnie hiperintensywny sygnał w tylnej części wzgórza na obrazach T1-zależnych), widoczny w MRI. Prawdopodobnie obecność tego objawu wynika z odkładających się złogów wapnia wskutek zwiększonego przepływu krwi w tylnym obszarze unaczynienia mózgu i występuje u około 23% chorych w trzeciej dekadzie życia. Za chorobą Fabry’ego mogą przemawiać również poszerzenia i kręty przebieg tętnic kręgowych i podstawnej, zobrazowanych podczas badania angio-MR (*Bodzioch 2014*).

W związku z występującymi dolegliwościami bólowymi, choroba Fabry’ego powinna być różnicowana z innymi schorzeniami będącymi potencjalnymi przyczynami bólu, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, gorączka reumatyczna, choroba Raynaud’a, toczeń rumieniowaty układowy, bóle wzrostowe. Oprócz tego u dorosłych należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w kierunku celiakii i stwardnienia rozsianego (*Orphanet 2010*).

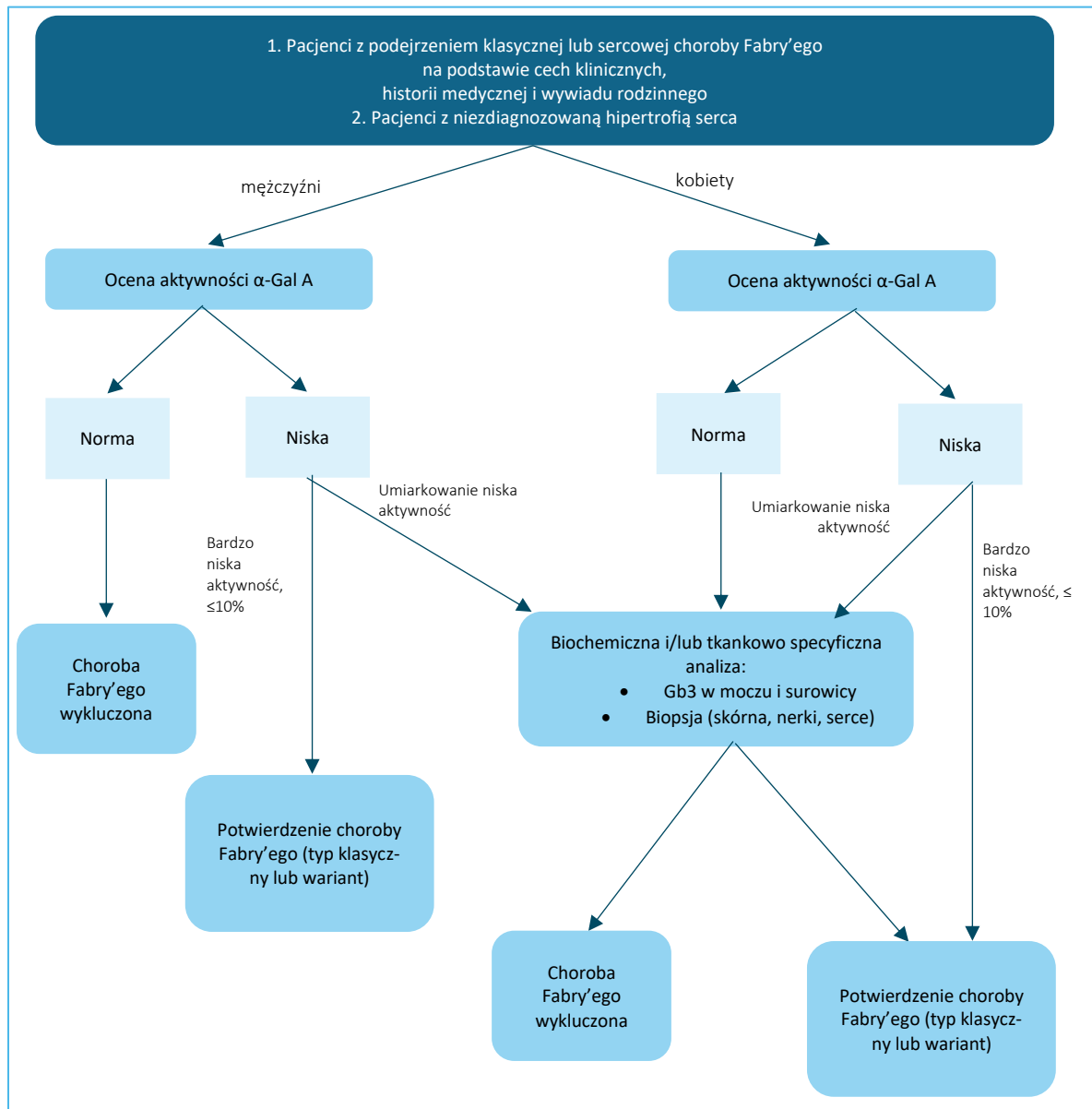
W każdym przypadku postawienia diagnozy choroby Fabry’ego zaleca się przeprowadzenie konsultacji krewnych chorego w poradni genetycznej. Potwierdzenie stanu nosicielstwa u innych członków rodziny może być istotne ze względu na umożliwienie wprowadzenia wczesnego leczenia i profilaktyki (*Bodzioch 2014*). Jeżeli pacjentem jest mężczyzna, badaniu przesiewowemu należy poddać wszystkie jego córki oraz matkę, które mogą okazać się nosicielkami. W przypadku rozpoznania nosicielstwa u kobiety, której ojciec był chory, siostry kobiety są także nosicielkami, jednak choroba nie dotyczy braci. Jeżeli kobieta nosicielka odziedziczyła wadliwy gen po swojej matce nosicielce, istnieje 50% ryzyko występo-

wania nosicielstwa u sióstr kobiety i u braci. Podobnie, 50% żeńskiego potomstwa kobiety nosicielki będzie również nosicielem genu, a 50% męskiego potomstwa rozwinie chorobę (*Mahmud 2014*).

Wśród nosicieli wadliwych genów, aktywność enzymu w osoczu powinna być obniżona, jednak należy pamiętać o możliwości występowania prawidłowej aktywności enzymu u nosicielek. W przypadku znajomości mutacji genetycznej, identyfikacja genu w jednym z alleli  $\alpha$ -galaktozydazy może ułatwić rozpoznanie nosicielstwa. W przypadku braku znajomości mutacji genu, przydatne może być badanie okulistyczne, ze względu na charakterystyczne zmętnienie rogówki, występujące u 80-90% nosicielek (*Mahmud 2014*).

Schemat poniżej przedstawia algorytm diagnostyczny choroby Fabry'ego.

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu choroby Fabry'ego (Yuasa 2017).



A-Gal-A    α-galaktozydaza A;  
Gb3        globotriaosylceramid.

Diagnoza choroby Fabry'ego może stanowić wyzwanie dla klinicystów, szczególnie w przypadku pacjentów z obecną mutacją *GLA* w sytuacji braku charakterystycznych objawów fenotypowych i biochemicznych (Smid 2014).

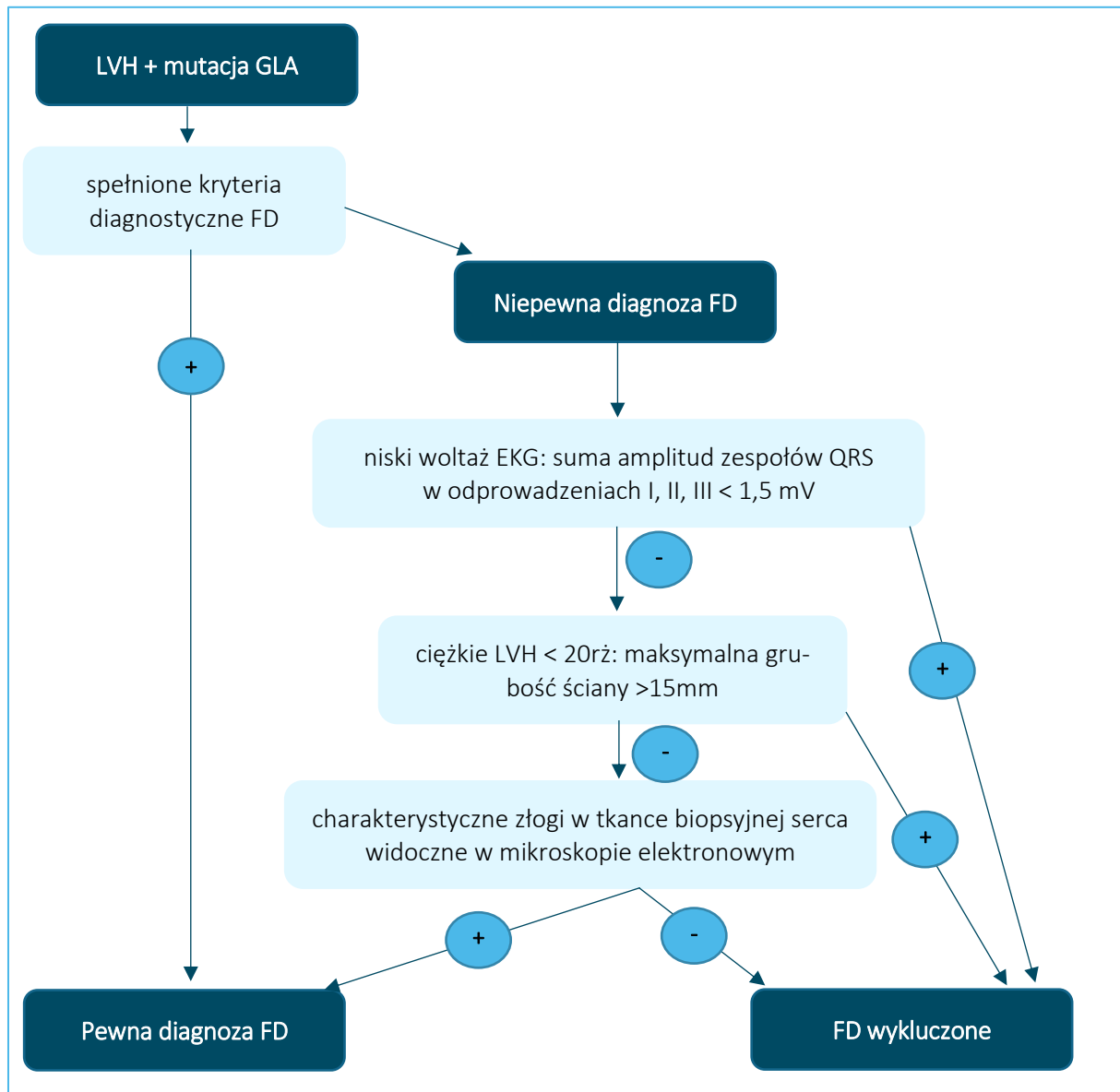
Tabela poniżej przedstawia definicje pewnego i niepewnego rozpoznania choroby Fabry'ego.

Tabela 2. Definicje pewnego i niepewnego rozpoznania choroby Fabry'ego (Smid 2014, EFWG 2015).

Mężczyźni	Kobiety
<b>pewne rozpoznanie choroby Fabry'ego</b>	
mutacja <i>GLA</i> + aktywność AGAL-A ≤ 5% wartości prawidłowej +	mutacja <i>GLA</i> + prawidłowy lub obniżony poziom aktywności AGAL-A +
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥1 charakterystyczny objaw choroby Fabry'ego (ból neuropatyczny, rogówka wirowata (z ang. <i>cornea verticillata</i>) lub angiokeratoma, <b>lub</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost (lyso)Gb3 w osoczu, <b>lub</b></li> <li>• członek rodziny z pewną diagnozą choroby Fabry'ego z tą samą mutacją <i>GLA</i></li> </ul> </li> </ul>	
<b>niepewne rozpoznanie choroby Fabry'ego (niespecyficzne objawy choroby)</b>	
<p>wszyscy pacjenci prezentujący nietypowy obraz choroby (np. przerost lewej komory serca, udar mózgu w młodym wieku, białkomocz), którzy nie spełniają kryteriów pewnego rozpoznania choroby Fabry'ego, u których stwierdzono wariant mutacji <i>GLA</i> (GVUS)</p> <p>złoty standard w diagnozowaniu: w przypadku pacjentów z niepewną diagnozą choroby Fabry'ego, GVUS i niespecyficznymi objawami, wykazanie obecności charakterystycznych złogów w narządach (np. w sercu, nerkach, skórze) pod mikroskopem elektronowym, potwierdza rozpoznanie FD.</p>	
AGAL-A	lysosomal α-galactosidase A enzyme;
GLA	α-galactosidase A gene;
GVUS	genetic variant of unknown significance;
FD	choroba Fabry'ego (z ang. Fabry Disease).

Wykres poniżej przedstawia algorytm diagnostyczny w przypadku pacjentów z izolowanym przerostem lewej komory i niepewną diagnozą choroby Fabry'ego.

Wykres 2. Algorytm diagnostyczny pacjentów z izolowanym LVH i niepewną diagnozą FD (Smid 2014).



FD choroba Fabry'ego (z ang. Fabry Disease);  
 LVH przerost lewej komory (z ang. left ventricle hypertrophy);  
 EKG elektrokardiogram.

Objawy kardiologiczne, alarmujące o możliwym występowaniu choroby Fabry'ego:

1. EKG: odstęp PQ < 120 ms, bradykardia zatokowa
2. Echokardiografia: przerośnięte mięśnie brodawkowate
3. Rezonans magnetyczny serca: obszar dolno-tylno-boczny w mięśniu sercowym o opóźnionym wzmocnieniu (Smid 2014).

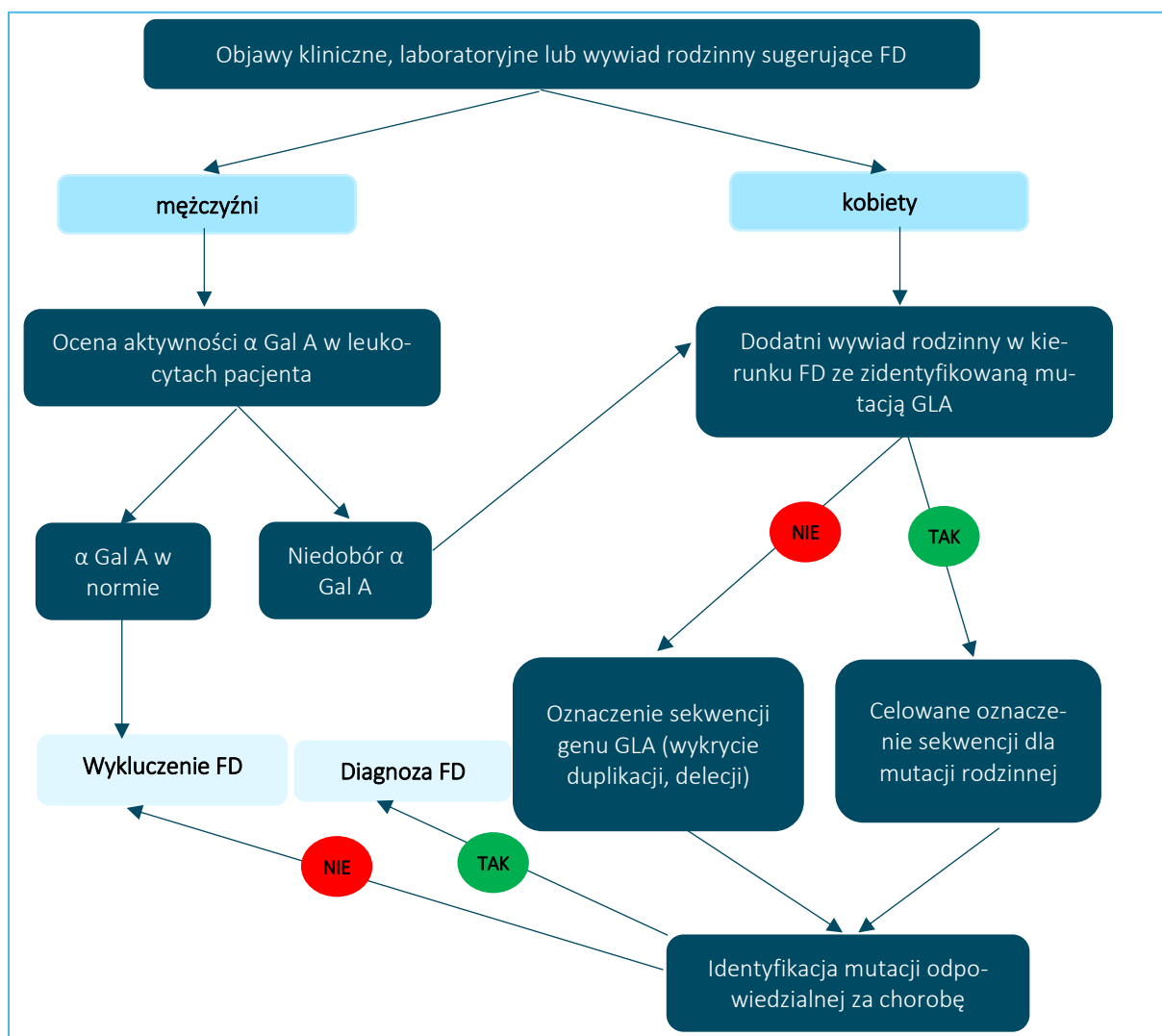
Podjęcie choroby Fabry'ego jest zazwyczaj związane z wywiadem chorobowym pacjenta oraz szczegółowym wywiadem rodzinnym. Chorobę Fabry'ego powinno się podejrzewać u każdego chorego, u którego w rodzinie występowała ta jednostka chorobowa lub u którego stwierdzono rogówkę wirowatą w badaniu lampą szczelinową. W przypadku braku tych dwóch czynników, chorobę Fabry'ego można podejrzewać u chorych, u których wystąpiły przynajmniej dwa objawy wymienione poniżej:

- zmniejszona potliwość (anhydroza lub hipohydroza);
- czerwono-fioletowa wysypka skórna na tułowie (angiokeratoma);
- niewydolność nerek w wywiadzie lub w rodzinie;
- wywiad dotyczący pojawiającego się palącego lub piekącego bólu dłoni i stóp, szczególnie podczas gorączki (akroparestezja) u pacjenta lub rodziny;
- występowanie u pacjenta lub członków rodziny nietolerancji ciepła, zimna lub wysiłku;
- niewyjaśniony przerost mięśnia sercowego (*Laney 2013*).

Wykres poniżej przedstawia algorytm diagnostyczny choroby Fabry'ego z uwzględnieniem badań genetycznych.



Wykres 3. Algorytm diagnostyczny choroby Fabry'ego (Laney 2013).



FD choroba Fabry'ego (z ang. Fabry Disease);  
 A Gal A α-galaktozydaza A.

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Kliniczny początek choroby ma miejsce w dzieciństwie, w związku z niedoborem enzymu następuje odkładanie się globotriaosylceramidu w naczyniach krwionośnych i innych tkankach. Prowadzi to do upośledzenia ich prawidłowej funkcji (Eng 2001). W naturalnej historii choroby najczęściej pierwszymi objawami pojawiającymi się w dzieciństwie są piekące, napadowe bóle rąk i stóp, a także zaburzenia potliwości prowadzące do upośledzonej termoregulacji. W następnej kolejności mogą dołączyć się zmiany skórne i objawy gastrologiczne (Brymora 2008).

W związku ze zwiększoną proliferacją nabłonka naczyniowego, w wielu przypadkach dochodzi do zamknięcia światła naczynia i niedokrwienia lub zawału. Z tego powodu u młodych chorych może docho-

dzić do epizodów udarowych. Uważa się, że mechanizm udaru mózgu u chorych z chorobą Fabry'ego jest związany z proliferacją i dylatacją nabłonka zależną i niezależną od tlenu azotu oraz aktywności syntazy tlenu azotu. Naczynia najczęściej ulegające poszerzeniu to tętnice podstawno-kręgowie (*Bokhari 2017*).

Najważniejszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są zdarzenia sercowo-naczyniowe, odpowiedzialne za udary mózgu, zawały serca, migotanie przedsionków oraz przewlekłą niewydolność serca (*Petkow-Dimitrow 2004*).

Jednym z pierwszych objawów uszkodzenia mięśnia sercowego jest skrócenie odstępu PQ w EKG. W kolejnych etapach rozwoju choroby możliwe jest zaobserwowanie postępujących nieprawidłowości w zakresie PQ oraz wydłużenie QRS, a także bloku przedsionkowo-komorowego. Patologiczny proces choroby Fabry'ego doprowadza do hipertrofii lewej komory serca powodując jej dysfunkcję. W zaawansowanym stadium choroby obserwuje się zmniejszoną amplitudę załamków QRS w EKG oraz wydłużone odcinki PR i zespół QRS. Powiększona lewa komora oraz rozlana hipokineza ze zmniejszoną grubością ściany tylnej stanowią typowy obraz morfologiczny zaawansowanego stadium choroby (*Yusa 2017*).

Upośledzenie funkcji nerek najczęściej rozpoczyna się około 22 roku życia i przebiega z większym nasileniem szczególnie u pacjentów z aktywnością  $\alpha$ -galaktozydazy <1%. Wśród pacjentów, u których odnotowuje się wyższą aktywność enzymu, objawy uszkodzenia nerek pojawiają się około 47 roku życia. Białkomocz może pojawić się u pacjentów nastoletnich, a częstość narasta w drugiej i trzeciej dekadzie. U jednej czwartej pacjentów może dojść do progresji, doprowadzającej do przewlekłej niewydolności nerek bez białkomoczu (*Mahmud 2014*).

Uszkodzenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego pojawia się u chorych z rozpoznaniem choroby Fabry'ego i doprowadza do wczesnych epizodów niedokrwienych u młodych pacjentów. Akroparestezje lub objawy ostrego pieczenia i mrowienia w kończynach bez istotnej przyczyny, stopniowa lub nagła utrata słuchu, zawroty głowy, połowiczne drętwienie twarzy, drgawki, przejściowe niedokrwienie mózgu, porażenie połowiczne, afazja, krwotok mózgowy stanowią manifestację uszkodzenia OUN w przebiegu upośledzenia przepływu w wielu naczyniach mózgu (*Mahmud 2014*).

## 2.5 Obraz kliniczny

Objawy w chorobie Fabry'ego wykazują szerokie spektrum ciężkości – od przypadków łagodnych u kobiet heterozygotycznych, które są nosicielkami genu, do ciężkich postaci klasycznie występujących u hemizygotycznych mężczyzn bez resztkowej aktywności  $\alpha$ -glukozydazy A (*Orphanet 2012*). Wiek pojawienia się objawów nie jest typowy, aczkolwiek dolegliwości zwykle występują już we wczesnym dzieciństwie i narastają w ciągu życia. Chorobę Fabry'ego opisuje się jako schorzenie wymagające opieki wielospecjalistycznej, ponieważ konsekwencje niedoboru enzymu wymagają pomocy wielu specjalistów: genetyków, nefrologów, neurologów, pediatrów, dermatologów, kardiologów, okulistów, gastroenterologów i reumatologów. Uszkodzenie narządów u pacjentów z chorobą Fabry'ego zazwyczaj są klinicznie jawne dopiero w wieku 20-30 lat, a początek wystąpienia objawów jest zazwyczaj gwałtowny (*Fabrazyme 2017*).

Objawy choroby Fabry'ego pojawiają się w okresie młodzieńczym i dotyczą:

- **zaburzeń neurologicznych** – upośledzenie wydzielania potu, nieprawidłowa tolerancja wysokiej temperatury, hipertermia, bóle brzucha (*Kokot 2017*). Ze względu na wczesne uszkodzenie obwodowych i autonomicznych włókien nerwowych, objawy bólowe występują już w dzieciństwie. Wyróżniono dwa typy dolegliwości bólowych, które mogą słabnąć w życiu dorosłym (*Orphanet 2010*):
  - a) **akroparestezje** – przewlekły ból o charakterze palącym i mrowiącym;
  - b) **przełomy Fabry'ego** – charakteryzujące się palącym bólem zlokalizowanym dystalnie i promieniującym do kończyn oraz innych części ciała. Mogą być wywołane przez gorączkę, nadmierne ćwiczenia fizyczne, zmęczenie, stres i nagłą zmianę temperatury (*Orphanet 2010*);

Zaburzenia neurologiczne mogą dotyczyć nawet 80% pacjentów z chorobą Fabry'ego. Ból neuropatyczny zwykle pojawia się w wieku 9-14 lat u chłopców oraz 16-20 lat u dziewcząt (*Mehta 2010*);

- **rozszianych zmian skórnych** – naczyńki rogowaciejące (ang. *angiokeratoma*), przede wszystkim na udach, pośladkach i podbrzuszu. Niekiedy mogą pojawiać się w okolicach błon śluzowych jak np. usta. Histologicznie zmiany te są małymi, powierzchniowymi naczyńkami powstałymi ze względu na kumulację uszkodzeń w komórkach nabłonkowych naczyń, doprowa-

dzających do poszerzeń naczyń w skórze właściwej (*Orphanet 2010*); odnotowano, że około 66% mężczyzn i 36% kobiet chorujących na chorobę Fabry'ego ma zmiany o typie angiokeratoma, które najczęściej zlokalizowane są na tułowiu. Często zmiany ulokowane są w okolicy genitaliów, na palcach, wokół ust i pępka. Oprócz tego nierzadko dochodzi do zaburzeń potliwości manifestujących się pod postacią hipohidrozy. Wśród innych objawów obserwuje się przypadki występowania teleangiektazji i obrzęku chłonnego (*Mehta 2010*);

- **objawów ocznych** – zaćma podtorebkowa, zmętnienie rogówki, zmiany w naczyniach spojówki gałkowej, keratopatia wirowata w rogówce. Najczęściej występująca keratopatia wirowata (70%) ma szczególne nasilenie u płci męskiej, co ma związek ze sposobem dziedziczenia (*Szuścik 2015*). Cechy uszkodzeń wzroku odnotowuje się u około 60% pacjentów z chorobą Fabry'ego, a wśród nich: naczynia wężykowate i zaćmę (*Mehta 2010*);
- **postępującego upośledzenia słuchu** – mogą występować szумы uszne jako wczesny objaw postępującej utraty słuchu (*Orphanet 2010*); uszkodzenie słuchu dotyczy mężczyzn we wczesnym wieku w porównaniu do kobiet, upośledzenie słuchu stwierdza się u około 16% pacjentów z chorobą Fabry'ego (*Mehta 2010*).

W wieku dorosłym dołączają się:

- **objawy ze strony serca** – przerost lewej komory, niedomykalność mitralna, zaburzenia rytmu i przewodzenia, skrócenie odcinka PR, przedwczesna choroba wieńcowa, dławica piersiowa i zawał serca. Szacuje się, że około 40-60% pacjentów z chorobą Fabry'ego ma objawy sercowe (*Orphanet 2010*). Dolegliwości zwykle pojawiają się w czwartej lub piątej dekadzie życia (*Fabrazyme 2017*). Istnieje wariant choroby Fabry'ego, dotyczący jedynie mięśnia sercowego, doprowadzający początkowo do przerostu mięśnia, a następnie postępującej niewydolności serca z lokalnym zmniejszeniem grubości ściany tylnej (*Yuasa 2017*); uważa się, że w chorobie Fabry'ego wszystkie struktury serca mogą zostać uszkodzone. Nierzadko stwierdza się niewydolność mięśnia sercowego, wynikającą z dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego. U pacjentów z powyższą jednostką chorobową często stwierdza się również arytmie: migotanie przedsionków i tachykardię komorową. U około 50% chorych występuje przerost lewej komory, który częściej i wcześniej pojawia się u mężczyzn. Spotykane są również wady zastawek (mitralnej i aortalnej) (*Mehta 2010*); objawy zajęcia serca w choroby Fabry'ego pojawiają się średnio w 42 roku życia (*Mauer 2017*);

- **objawy uszkodzenia nerek** – progresywna akumulacja glikosfingolipidów powoduje obrzęk i proliferację komórek śródłonka nerek, co początkowo objawia się pod postacią białkomoczu (*Bokhari 2017*). Naturalny przebieg nefropatii w chorobie Fabry’ego prowadzi do ogniskowego stwardnienia kłębuszków nerkowych, co objawia się zmniejszonym GFR u dorosłych. Postępujące uszkodzenie nefronów doprowadza w końcu do zwłóknienia, stwardnienia i atrofii u mężczyzn w wieku około 40-50 lat (*Orphanet 2010*); uszkodzenie nerek dotyczy około 50% pacjentów z chorobą Fabry’ego, najczęściej stwierdza się białkomocz. Zwykle upośledzenie funkcjonowania nerek pojawia się u pacjentów powyżej 30 roku życia, ale zdarzają się przypadki dzieci i młodzieży (*Mehta 2010*);
- **objawy gastroenterologiczne** – średnio występują u 50-90% chorych dorosłych i ulegają nasileniu wraz z wiekiem. Najczęściej występują epizody biegunki z nudnościami i wymiotami. Podczas szczegółowej diagnostyki objawów można rozpoznać cechy achalazji przełyku, a także uchyłkowatości jelit, która może niekiedy doprowadzić do perforacji przewodu pokarmowego (*Brymora 2008*); niektóre badania sugerują, że objawy żołądkowo-jelitowe częściej i wcześniej pojawiają się u mężczyzn, średni wiek pojawienia się dolegliwości przypada średnio na 15 rok życia. Początkowo pojawiają się zmiany rytmu wypróżnień i ból brzucha, które występują u około 60% dzieci poniżej 10 r.ż. (*Mehta 2010*);
- **uszkodzenia naczyń mózgowych** – objawy uszkodzeń mogą się różnić, począwszy od bólów i zawrotów głowy po przemijające niedokrwienia mózgu i udary. Częstość występowania udarów u mężczyzn z chorobą Fabry’ego to 6,9%, a u kobiet 4,3% (*Orphanet 2010*); przemijające niedokrwienie mózgu (TIA, z ang. *transient ischemic attack*) i udar są często spotykane u pacjentów z chorobą Fabry’ego. TIA pojawiają się nawet u dzieci. Nawroty choroby bywają częste i cechują się złym rokowaniem. Badania wskazują, że u około 70-80% pacjentów nie stwierdza się choroby nerek lub serca przed pierwszym udarem. Około 50% chorych mężczyzn doświadcza pierwszego epizodu jeszcze przed rozpoznaniem choroby Fabry’ego (*Mehta 2010*); TIA i udary mózgu pojawiają się u 25% pacjentów średnio w wieku 40 lat (*Mauer 2017*);
- **objawy ze strony układu oddechowego** – odnotowano przypadki duszności, przewlekłego kaszlu i świstów oddechowych w związku z obstrukcją dróg oddechowych (*Orphanet 2010*);
- **zaburzenia mineralizacji kości** – zaobserwowano przypadki osteopenii i osteoporozy w populacji chorych na chorobę Fabry’ego (*Orphanet 2010*);

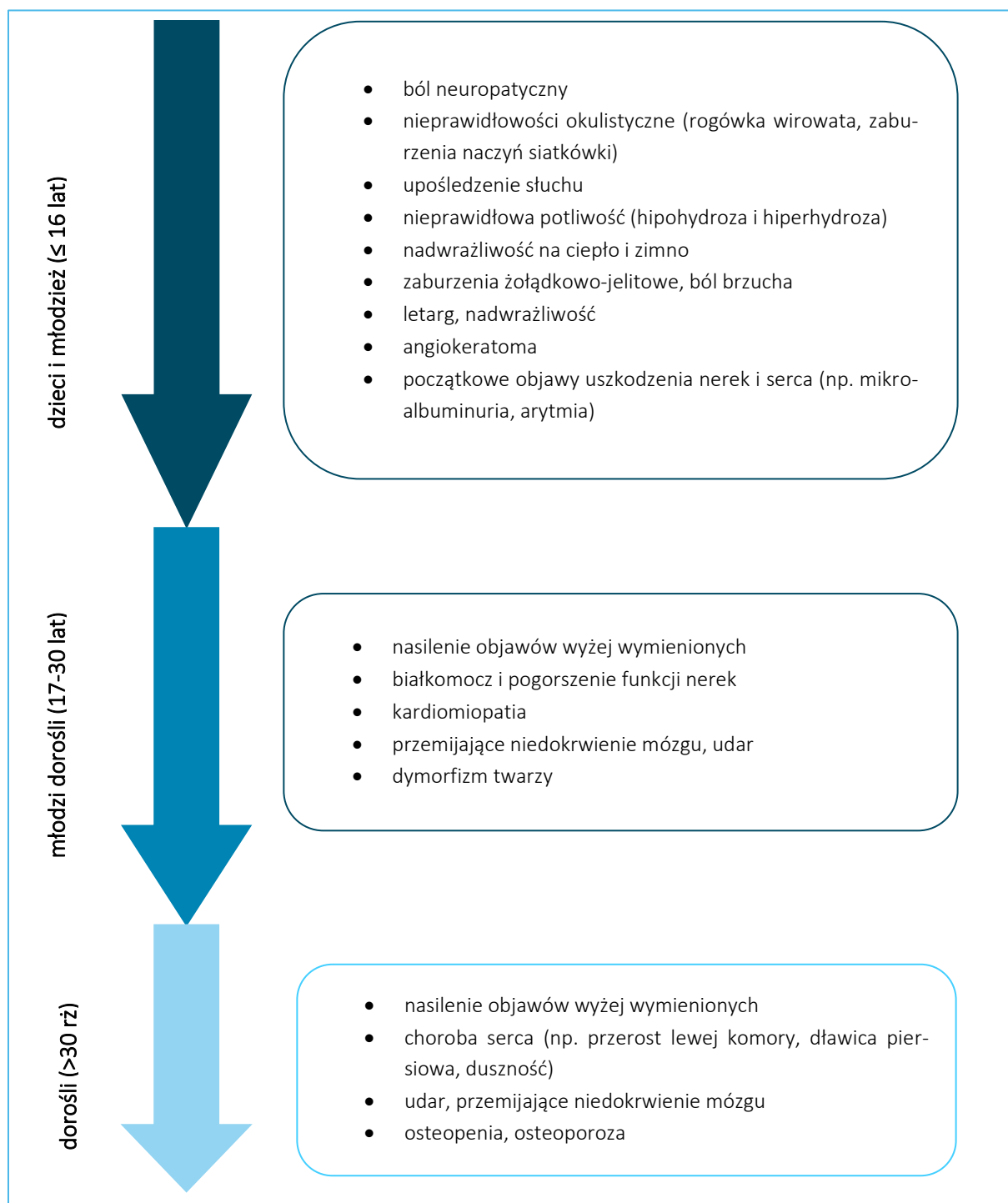
- **depresja, obniżona jakość życia** – depresja często pojawia się wśród pacjentów z chorobą Fabry’ego. Oszacowano, że dotyczy 46% chorych. W związku z wyżej wymienionymi objawami, u pacjentów cierpiących z powodu choroby Fabry’ego stwierdza się obniżoną jakość życia (*Mehta 2010*).

U mężczyzn objawy częściej są bardziej nasilone, niż u kobiet, będących heterozygotami. Ciężkość objawów klinicznych zależy także w dużej mierze od stopnia niedoboru enzymu. Odnotowano przypadki występowania niewydolności tylko jednego narządu, np. nerki lub serca. Obecnie najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów z chorobą Fabry’ego są udar mózgu i zawał serca (*Orphanet 2010*).

Badania demograficzne oparte na danych uzyskanych przez FOS (z ang. *Fabry Outcome Survey*), dotyczących 815 pacjentów z 87 ośrodków w 13 krajach europejskich wykazały, że średnia długość czasu od wystąpienia objawów do postawienia prawidłowej diagnozy wynosi u kobiet  $12,4 \pm 15,0$  lat, a u mężczyzn  $12,2 \pm 13,0$  (*Beck 2006*).

Wykres poniżej przedstawia objawy klinicznie najczęściej pojawiające się w określonych przedziałach wiekowych.

Wykres 4. Objawy kliniczne choroby Fabry'ego uwzględniając wiek pacjenta (Mehta 2010).



## 2.6 Epidemiologia

Schorzenie występuje z częstością około 1:40 000 żywych urodzeń (Kokot 2017). Wg danych opublikowanych w czerwcu 2017 r. przez portal Orpha.net współczynnik zachorowalności na tę jednostkę

chorobową wynosi 0,22:100 000 urodzeń, aczkolwiek rzeczywista liczba wszystkich osób chorujących może być znacznie wyższa (*Orphanet 2017*). Szacuje się, że choroba Fabry'ego dotyczy 2,6:10 000 osób w Unii Europejskiej, co stanowi około 134 000 chorych (*EMA 2017*).

Wg ekspertów klinicznych wydających opinię dla AOTMiT, szacowana częstość występowania choroby wacha się w granicach 1:31 000 – 1:120 000 urodzeń. Liczba chorych w Polsce określana jest na 40-70 osób (*AOTMiT 2013*).

Wg danych opublikowanych w raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, w kwietniu 2017 liczba chorych w Polsce szacowano na 70 osób (*Michalik 2017*).

Biorąc pod uwagę warianty tej choroby pojawiające się z opóźnionym początkiem, zachorowalność może sięgać 1 na 3000 (*Orphanet 2012*).

Szacuje się, że mutacja odpowiedzialna za chorobę Fabry'ego występuje u 1:22 000 do 1:40 000 mężczyzn. Atypowy wariant choroby pojawia się u mężczyzn z częstością 1:1000 do 1:3000, a u kobiet 1:6000 do 1:40 000 (*Bokhari 2017*). Około 3% pacjentów z niedoborem enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy A cierpi na wariant atakujący włącznie serce (*Yuasa 2017*).

**Tabela 3. Częstość występowania choroby Fabry'ego na świecie (Orphanet 2010).**

Kraj	Rok	Metoda	Częstość występowania
Australia	1980-1996	Częstość urodzeń (liczba prenatalnych i poporodowych diagnoz enzymatycznych podzielona przez liczbę urodzeń)	0,85:100 000
Holandia	1970-1996	Częstość urodzeń (liczba przypadków urodzeń w określonym czasie podzielona przez całkowitą liczbę żywych urodzeń w tym samym czasie)	0,21:100 000
Wielka Brytania	1980-1995	Częstość występowania nosicielstwa u kobiet	0,29:100 000
Wielka Brytania	1980-1995	Częstość występowania u mężczyzn	0,27:100 000
Turcja	1997-2002	Częstość urodzeń (liczba przypadków urodzeń w określonym czasie podzielona przez całkowitą liczbę żywych urodzeń w tym samym czasie)	0,015:100 000
Portugalia Północna	1982-2001	Częstość urodzeń (liczba przypadków urodzeń w określonym czasie podzielona przez całkowitą liczbę żywych	0,12:100 000



Kraj	Rok	Metoda	Częstość występowania
urodzeń w tym samym czasie) w północnej Portugalii			
Włochy	2004-2006	Badania przesiewowe noworodków	30:100 000
Tajwan	2006-2008	Badania przesiewowe noworodków	80:100 000

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

W celu oceny kosztów bezpośrednich chorych z rozpoznaniem E.75 odnaleziono analizę przeprowadzoną przez holenderski rząd w 2009 roku. AMC (z ang. *The Academic Medical Center of Amsterdam*) został wyznaczony jako centrum koordynujące oceny enzymatycznej terapii zastępczej dla pacjentów z chorobą Fabry'ego. Szczegółowe dane dotyczące wysokości kosztów związanych z poszczególnymi elementami leczniczymi choroby Fabry'ego zostały przedstawione w tabeli poniżej na podstawie opracowań kosztów opublikowanych w *Orphanet 2013*, *Mehta 2003*, *Connock 2006*, *Maggon 2007*, *Guest 2011*, *ACP-ASIM 2003*.

**Tabela 4. Tabela kosztów bezpośrednich dla rozpoznania choroby Fabry'ego na świecie.**

Kategoria	Koszt	Rok	Źródło
Opieka szpitalna (1 dzień)	596 – 1,036 €	2009	AMC (Holandia) ( <i>Orphanet 2013</i> )
Opieka szpitalna na oddziale IT (1 dzień)	2,183 €	2009	
ERT (agalzydaza $\alpha/\beta$ dla 1 osoby przez rok) <sup>^</sup>	200 000 €	2009	
Opieka pozaszpitalna	90 – 460 €	2009	
ERT dla jednego pacjenta przez rok <sup>^</sup>	30 000 – 100 000 £	2003	Wielka Brytania ( <i>Mehta 2003</i> )
Roczny koszt leczenia <sup>#</sup>	85 000 £	2006	Wielka Brytania i Walia ( <i>Connock 2006</i> )
Miesięczna terapia preparatem <i>Farbzyme</i> <sup>®</sup>	15 000 \$	2005-2006	USA ( <i>Maggon 2007</i> )
Terapia ERT/rok	110 796 €	2008-2009	Włochy

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Kategoria	Koszt	Rok	Źródło
Opieka szpitalna (1 dzień)	671 – 1719 €	2008-2009	(Guest 2011)
Całkowity koszt	115 384 – 116 432 €	2008-2009	
Terapia ERT (1 rok)	160 000 \$	2003	Europa (ACP-ASIM 2003)

^ średnia ważona kosztów rocznej terapii przypadająca na pacjenta o masie ciała 70 kg;  
# średnia kosztów terapii przypadająca na pacjenta o masie ciała 50 kg.

Ważnym aspektem obciążenia ekonomicznego związanego z chorobowością na choroby spichrzeniowe są świadczenia społeczne w ramach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Analiza obciążenia systemu ubezpieczeniowego w Polsce może zostać oparta na danych opublikowanych przez ZUS, uwzględniających niezdolność do pracy, zarówno czasową (absencja chorobowa) jak i długotrwałą. Statystyki te uwzględniają podział na jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10. Obejmują osoby z prawem do zasiłku chorobowego, podlegających ubezpieczeniu w Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych, tj. z wyłączeniem rolników indywidualnych oraz członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych. Powyższa ocena dotyczy rozpoznania E.75, nie uwzględniając poszczególnych jednostek chorobowych (np. E.75.211 dla choroby Fabry’ego). Z tego względu przedstawiona poniżej analiza ma charakter wyłącznie orientacyjny, a wartości mogą się różnić w stosunku do stanu rzeczywistego.

W roku 2016 w ZUS zostało zarejestrowanych 67 zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z tytułu zaburzeń przemian sfingolipidów i innych zaburzeń spichrzenia lipidów (ICD-10 E.75), wydanych osobom ubezpieczonym w ZUS na łączną liczbę 419 dni absencji chorobowej (ZUS 2017). Analizując dane z poprzednich lat zaobserwowano wzrost liczby wydawanych zaświadczeń lekarskich, co przekłada się na większą łączną liczbę dni absencji chorobowej.

**Tabela 5. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E75 (ZUS 2017).**

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2016	419	67
2015	136	52
2014	257	50
2013	158	30

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2012	283	38

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy, przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2016 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania E.75 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 0 osób, natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 3 osoby dorosłe, spośród których 2 stanowili mężczyźni. Zanotowano, że wśród orzeczeń pierwszorazowych wydano tylko jeden taki dokument w 2014 roku, przypadający rozpoznaniu ICD-10 E.75 u kobiety (*ZUS 2017*).

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowi orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W 2016 roku 1 kobieta otrzymała orzeczenie pierwszorazowe w zakresie częściowej niezdolności do pracy. Nie wydano żadnych orzeczeń pierwszorazowych lub ponownych o niezdolności do samodzielnej egzystencji wśród chorych z rozpoznaniem E.75. Najwięcej orzeczeń ponownych wydano w 2014 roku, 5 osób ogółem, 3 mężczyzn i 2 kobiety (*ZUS 2017*).

W przypadku pacjentów pełnoletnich, którzy stali się całkowicie niezdolni do pracy z powodu naruszenia sprawności organizmu, która powstała przed ukończeniem przez nich 18 roku życia bądź w trakcie trwania nauki na studiach II stopnia (do ukończenia 25 lat) oraz studiów III stopnia lub aspirantury naukowej, przysługuje im do prawo do renty socjalnej. Rentę socjalną z tytułu zaburzeń przemian sfin- golipidów i innych zaburzeń spichrzania lipidów (ICD-10 E.75) w roku 2016 przyznano 4 pacjentom, w tym 2 mężczyznom i 2 kobietom. Liczba osób otrzymujących orzeczenie o przyznaniu renty socjalnej była zbliżona – od 3 do 5 w uprzednich latach (2011-2015) (*ZUS 2017*).

## 2.8 Wpływ choroby Fabry'ego na jakość życia

Pacjenci cierpiący na chorobę Fabry'ego cechują się obniżoną jakością życia w porównaniu do populacji ogólnej. Na podstawie danych z badań klinicznych przeprowadzonych na polskich pacjentach wykazano, że subiektywna ocena stanu zdrowia jest gorsza wśród dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego w porównaniu z populacją ogólną Polski. W celu oceny jakości życia pacjentów uwarunkowana zdrowiem przeprowadzono badanie dotyczące HRQoL wśród polskich pacjentów z chorobą Fabry'ego porównując wyniki z populacją ogólną. Jako drugorzędowy punkt końcowy porównano również jakość życia polskich heterozygotycznych kobiet z rozpoznaniem choroby Fabry'ego z hemizygotycznymi mężczyznami. Do oceny jakości życia użyto kwestionariusza EQ-5D, będącego najczęściej wybieranym instrumentem, składającym się z dwóch części: opisowej i wizualnej (EQ-VAS). Element opisowy ankiety dotyczył pięciu wymiarów funkcjonowania:

- zdolności poruszania się (ang. *mobility*);
- samoopieki (ang. *self-care*);
- zwykłych czynności (ang. *usual care*);
- bólu/dyskomfortu (ang. *pain/discomfort*);
- niepokoju/depresji (ang. *anxiety/depression*) (Żuraw 2011).

Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemu, niewielki problem, poważny problem. Stan zdrowia został zdefiniowany jako kombinacja wszystkich wymienionych dolegliwości na poziomie pierwszym (brak problemu). Dodatkowym uzupełnieniem kwestionariusza była wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) (Żuraw 2011).

W celu określenia jakości życia wśród pacjentów cierpiących na chorobę Fabry'ego, badacze używali również skali SF-36, która stanowi instrument najczęściej używany do oceny ogólnej jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL, ang. *health-related quality of life*). Powyższe narzędzie składa się z 36 pytań oceniających 8 domen funkcjonowania fizycznego, psychologicznego i socjalnego, przyznając punkty w zakresie każdego aspektu od wartości 0 (najgorzej) do wartości 100 (najlepiej). Ze względu na brak norm populacyjnych zdefiniowanych dla Polski w celu porównania jakości życia pacjentów chorych na chorobę Fabry'ego ze średnią w populacji ogólnej skorzystano z danych dla Szwedzkiej populacji. Elementy oceniane w kwestionariuszu to:

- funkcjonowanie fizyczne (PF, ang. *physical functioning*) – analizowane jest w odniesieniu do codziennej aktywności pacjenta;
- rola zdrowia fizycznego (RP, ang. *role-physical*) – odnosi się do wpływu zdrowia fizycznego na życie;
- ból (BP, ang. *bodily pain*) – ocenia poziom bólu i jego wpływ na codzienną aktywność;
- zdrowie ogólne (GH, ang. *general health*) – ocenia subiektywne odczucie na temat stanu zdrowia w danym momencie i w przyszłości oraz oporność na chorobę;
- witalność (VT, ang. *vitality*) – ocenia odczucia pacjenta na temat jego energii, żywotności i zmęczenia;
- funkcjonowanie socjalne (SF, ang. *social functioning*) – ocenia wpływ zdrowia na rutynowe aktywności socjalne;
- rola emocjonalna (RE, ang. *role emotional*) – mierzy wpływ stanu emocjonalnego na codzienną aktywność pacjenta;
- zdrowie psychiczne (MH, ang. *mental health*) – ocenia nastrój i samopoczucie, włączając depresję i niepokój (Żuraw 2011).

Analiza kwestionariuszy EQ-5D wykazała, że obiektywna ocena jakości życia charakteryzuje się niskimi wartościami wśród mężczyzn z chorobą Fabry'ego w porównaniu z kobietami z tą samą jednostką chorobową, szczególnie w zakresie problemów z ruchomością. Ocena kwestionariuszy SF-36 wskazała, że pacjenci z chorobą Fabry'ego zgłaszali zaburzenia we wszystkich ośmiu domenach, szczególnie z zakresu funkcjonowania społecznego, ale także psychicznego (Żuraw 2011).

Na portalu przeznaczonym dla rodzin obciążonych chorobą Fabry'ego opublikowano dane z zakresu jakości życia chorych. Wg tych analiz, 91% pacjentów z chorobą Fabry'ego skarży się na uciążliwe objawy związane z zaburzeniem potliwości. Brak wydzielania potu powoduje utrudnione chłodzenie organizmu, co z kolei wywołuje gorączkę i ból. Wpływa to istotnie na jakość życia chorych, którzy unikają wysiłku fizycznego i słońca (Michalik 2017). Ponadto, szacuje się, że 46% pacjentów z diagnozą choroby Fabry'ego może cierpieć na depresję, a aż 28% na jej ciężką postać (Orphanet 2010).

Pacjenci żyjący z chorobą rzadką mają poczucie wyobcowania, w wielu przypadkach zmuszeni są do rezygnacji z planów zawodowych i doświadczają izolacji od społeczeństwa. W ankiecie przeprowadzonej przez Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego, 36% pacjentów zgłosiło potrzebę pomocy drugiej osoby w codziennym funkcjonowaniu, a 49% chorych musiało zrezygnować ze swoich planów życiowych z powodu stanu zdrowia. Choroba rozwija się od młodego wieku, dlatego często dzieci zmuszone są do przerywania edukacji i ograniczenia aktywności fizycznej, co negatywnie wpływa na jakość ich życia. Aż 41% chorych zgłosiło konieczność zmiany pracy ze względu na stan zdrowia. Jednym z ważnych dylematów pacjentów z chorobą Fabry'ego jest podjęcie decyzji o posiadaniu potomstwa, gdyż ze względu na dziedziczność choroby, istnieje duże prawdopodobieństwo przekazania cechy dzieciom. Z powyższego powodu aż 37% chorych deklaruje, że nie planuje potomstwa w obawie przed odziedziczeniem przez nie schorzenia, którego przyczynowe leczenie nie jest w Polsce refundowane (*Michalik 2017*).

W pytaniu ankietowym o jakość życia, 68% pacjentów określiło, że choroba utrudnia im życie w stopniu dużym lub bardzo dużym. Dla porównania, tylko 3% chorych uznało, że choroba nie ma wpływu na ich życie (*Michalik 2017*).

Wśród pacjentów, doświadczających objawów choroby Fabry'ego, znajdują się również chorzy, u których procesem chorobowym zajęte są stawy. Upośledzenie w zakresie ruchomości, aktywności, dolegliwości bólowych i niepokoju występowały częściej u pacjentów poniżej 50 roku życia w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania dolegliwości stawowych wśród pacjentów powyżej 50 r.ż. w porównaniu z populacją ogólną. Badania wykazały, że wśród kobiet chorujących na chorobę Fabry'ego odnotowano większy odsetek pacjentek zgłaszających zmęczenie w porównaniu do zdrowej populacji (*Ivleva 2017*).

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby pacjentów (z ang. *unmet needs*)

Spichrzeniowe choroby lizosomalne dotyczą około 50 jednostek chorobowych ze wspólnym współczynnikiem zachorowalności na poziomie około 1:7700 i znacznie ograniczoną liczbą zarejestrowanych i dostępnych terapii leczniczych. Obecne standardy leczenia opierają się głównie na wspomagającej terapii objawowej oraz zastępczej terapii enzymatycznej (*Kirkegaard 2013*).

W przypadku pacjentów z chorobą Fabry'ego, postępowaniem przyczynowym jest wczesne wdrożenie leczenia enzymatycznego i udoskonalenie diagnostyki w celu lepszej kontroli progresji choroby i uniknięcia nieodwracalnych uszkodzeń narządów (*Orphanet 2015*). Obecnie uznaje się, że w tym za-

kresie terapia ERT przynosi największe korzyści dla pacjentów, dlatego jednym z najważniejszych elementów leczenia chorych z chorobą Fabry'ego jest zapewnienie dostępu do tego leczenia (*Michalik 2017*). Niezaspokojoną potrzebą w polskich warunkach jest właśnie brak dostępu do jakiegokolwiek leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego, ze względu na brak refundacji takiego postępowania oraz wysokie koszty terapii. Jedynie część chorych (uczestniczących wcześniej w sponsorowanych badaniach klinicznych) otrzymuje dalej lek od producentów w ramach programów kontynuacja terapii, ale nie jest to sytuacja stała i nie dotyczy wszystkich pacjentów, którzy potrzebują takiego. Wskutek braku refundacji, chorzy są pozbawieni dostępu do terapii mogącej opóźnić rozwój powikłań, wpływających na jakość życia, przeżycie oraz zwiększających obciążenia systemu opieki zdrowotnej.

Zastępcza terapia enzymatyczna wymaga podawania rekombinowanego enzymu w postaci dożyłnej infuzji. Koszt związany z hospitalizacją, wynikającą z konieczności podania leku oraz potencjalny wpływ na życie prywatne pacjentów może pogarszać jakość życia chorych. Z tego względu istnieje niezaspokojona potrzeba umożliwienia prowadzenia terapii w trybie leczenia ambulatoryjnego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego *Replagal*<sup>®</sup> pozwala na podawanie leku dożylnie przez 40 minut co dwa tygodnie, co umożliwia leczenie w domu przy pomocy personelu medycznego. Badania kliniczne wykazały, że podawanie agalzydazy  $\alpha$  w warunkach ambulatoryjnych nie wiązało się ze zwiększonym odsetkiem reakcji związanych z infuzją w porównaniu z pacjentami leczonymi w szpitalu (*Targets & Therapy 2007*).

## 2.10 Leczenie choroby Fabry'ego

Choroba Fabry'ego związana jest z dolegliwościami pochodzącymi z wielu narządów. Leczenie opiera się głównie na zastępczej terapii enzymatycznej, terapii powikłań i leczeniu wspomagającym (*Orphanet 2010*).

### Zastępcza terapia enzymatyczna (ERT)

Ze względu na to, że klasyczna terapia objawowa nie likwiduje przyczyny choroby, leżącej w niedoborze enzymu, na rokowanie chorych znacząco wpływa dostępność zastępczej terapii enzymatycznej. W Europie dostępne są dwa preparaty, wskazane w leczeniu choroby Fabry'ego: **agalzydaza  $\alpha$**  (*Replagal*<sup>®</sup>), produkowana przy użyciu hodowli fibroblastów ludzkiej skóry, podawana co dwa tygodnie w dawce 0,2 mg/kg i **agalzydaza  $\beta$**  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>), wytwarzana poprzez ekspresję ludzkiego cDNA  $\alpha$ -galaktozydazy A w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) i zarejestrowana do stosowania w dawce 1 mg/kg raz na 2 tygodnie. Celem zastępczego leczenia enzymatycznego jest zatrzymanie lub

spowolnienie progresji choroby (*Orphanet 2010*). Agalzydaza powoduje zmniejszenie magazynowania substratu w obrębie narządów i tkanek, a dzięki temu zmniejsza stopień ciężkości objawów (*Sheppard 2011*).

W długotrwałej terapii choroby Fabry'ego stosowany jest również preparat nienależący do enzymatycznej terapii zastępczej: **migalastat** (*Galafold*<sup>®</sup>) w dawce 123 mg doustnie co drugi dzień. Powyższy produkt nie jest enzymem, tylko białkiem opiekuńczym (chaperonem), a jego mechanizm działania polega na selektywnym i odwracalnym wiązaniu się z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form  $\alpha$ -galaktozydazy A. W związku z charakterystyczną farmakodynamiką preparatu, można go stosować jedynie u części u chorych, u których stwierdzono mutacje wrażliwe. Podobnie jak inne terapie ERT, powyższy lek nie jest refundowany w Polsce (*ChPL Galafold 2017*).

Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii enzymatycznej wykazały korzystny wpływ tych leków w leczeniu zaburzeń neurologicznych i powikłań nerkowych, co przekładało się na poprawę jakości życia. Stosowanie terapii ERT znacząco wpływa także na spadek ryzyka zdarzeń niedokrwienych w naczyniach mózgowych, zmniejszenie bólu neuropatycznego (także u dzieci), poprawę funkcjonowania gruczołów potowych (*Schiffmann 2006*). W zakresie poprawy zaburzeń sercowych, badania biopsji serca wykazały zmniejszenie ilości złogów w nabłonku naczyń mięśnia sercowego. Zaobserwowano także poprawę w strukturze i funkcjonowaniu lewej komory (*Linhart 2006*).

### Terapia powikłań i leczenie wspomagające.

Ważnym elementem leczenia powyższej choroby spichrzeniowej jest postępowanie objawowe, które może sprowadzać się do modyfikacji stylu życia i profilaktyki (*Orphanet 2010*):

- ból – ból neuropatyczny towarzyszący pacjentom często związany jest z konkretnymi czynnościami, dlatego chorym zaleca się ograniczenie aktywności wywołujących atak bólu, np. wysiłek fizyczny czy zmiany temperatury. Leki przeciwbólowe, jak NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), standardowo stosowane w łagodzeniu bólu, w tym wypadku nie są skuteczne, a dodatkowo szkodliwe dla nerek. Preparatami z wyboru są podawane przewlekle: **karbamazepina, okskarbazepina, gabapentyna, pregabalina i fenytoina** (*Orphanet 2010*);
- objawy żołądkowo-jelitowe – wynikające z opóźnionego opróżniania żołądka i spowolnionych ruchów perystaltycznych jelit odpowiadają na leczenie **metoklopramidem**. Zaleca się zmianę



nawyków żywieniowych. W przypadkach dyspepsji skuteczne jest stosowanie **H-2 blokerów** (*Orphanet 2010*);

- objawy skórne – stosowanie lasera nie wykazało pozytywnych efektów (*Orphanet 2010*);
- utrata słuchu – ciężkie przypadki zaburzeń słuchu z całkowitą głuchotą wymagają implantów ślimakowych (*Orphanet 2010*).

Ze względu na to, że choroba Fabry'ego szczególnie dotyczy nerek, mięśnia sercowego i układu nerwowego, w poniższych tabelach przedstawiono leczenie objawowe zaburzeń poszczególnych narządów.

**Tabela 6. Postępowanie w leczeniu zaburzeń czynności nerek w przebiegu choroby Fabry'ego (*Orphanet 2010*).**

Wskazanie	Postępowanie	Uwagi
Białkomocz	Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEi) Blokery receptora dla angiotensyny (ARBs)	dodatkowo obniżają ciśnienie krwi; leczenie wspomagające terapię ERT
Obrzęk, nadciśnienie	Diuretyki	mogą być stosowane razem z ACEi
Przewlekła niewydolność nerek	Dializoterapia	GFR < 15 ml/min
Przewlekła niewydolność nerek	Przeszczepienie nerki	przeszczepiona nerka pozostaje wolna od akumulacji Gb <sub>3</sub> , odsetek 5-letniego przeżycia narządu jest powyżej średniej dla przeszczepów nerek

**Tabela 7. Postępowanie w leczeniu zaburzeń czynności serca w przebiegu choroby Fabry'ego (*Orphanet 2010, Linhart 2006*).**

Wskazanie	Postępowanie	Uwagi
Niewydolność serca	ACEi, ARBs, diuretyki	zaleca się unikanie beta-blokerów, które mogą nasilać tendencję do bradykardii i upośledzać przewodzenie przedsionkowo-komorowe
Hipertrofia lewokomorowa	ACEi, ARBs	–

**Replagal® (agalazydaza α)**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Wskazanie	Postępowanie	Uwagi
Przerost lewego przedsionka	Aspiryna	–
Migotanie przedsionków	Warfaryna	–
Blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia komorowa	Rozrusznik serca Defibrylator serca	–
Złośliwa arytmia	Kardiowerter	–
Zastoinowa niewydolność serca	Transplantacja serca	samoistna produkcja enzymu przez przeszczepione serca powinna być wystarczająca do prewencji ponownego uszkodzenia

Tabela 8. Postępowanie w leczeniu zaburzeń układu nerwowego w przebiegu choroby Fabry'ego (*Orphanet 2010*).

Wskazanie	Postępowanie	Uwagi
Ból neuropatyczny	karbamazepina, okskarbazepina, gabapentyna, pregabalina i fenytoina	leczenie NLPZ nie jest skuteczne w terapii FD, a dodatkowo negatywnie wpływa na funkcjonowanie nerek
Profilaktyka zdarzeń mózgowo-naczyniowych	aspiryna	minimalizacja ryzyka udaru mózgu; w drugiej kolejności klopidoogrel, gdy ASA jest źle tolerowany
	abstynencja nikotynowa	–
	statyny, leczenie przeciwnadciśnieniowe	dodatkowy, pozytywny wpływ na wydolność serca

### 2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących leczenia osób z rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E.75.211).

### 2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

W wyniku wyszukiwania informacji na temat wytycznych klinicznych wśród baz zagranicznych, odnaleziono 9 publikacji organizacji międzynarodowych, opisujących postępowanie w chorobie Fabry'ego:

1. Wytyczne europejskiej grupy roboczej ds. choroby Fabry'ego (EFWG, z ang. *European Fabry Disease Working Group*) – 2015

2. Kanadyjskie wytyczne dla choroby Fabry'ego – 2017
3. Wytyczne Panelu Międzynarodowych Ekspertów – 2016
4. Wytyczne rządu australijskiego (*Australian Government Department of Health*) – 2015
5. Wytyczne amerykańskiego kolegium genetyki medycznej (ACMG, z ang. *American College of Medical Genetics and Genomics*) – 2011, 2006
6. Wytyczne HAS (z fr. *Haute Autorite de Sante*) – 2010
7. Rekomendacje międzynarodowych ekspertów – 2018

### 1. Wytyczne europejskiej grupy roboczej ds. choroby Fabry'ego (EFWG 2015).

Grupa EFWG zaleca rozpoczęcie terapii ERT przy użyciu jednego z dwóch dostępnych preparatów:

- **agalzydazy  $\alpha$**  – 0,2 mg/kg (*Replagal*®),
- **agalzydazy  $\beta$**  – 0,3-1,0 mg/kg (*Fabrazyme*®).

Wskazania do rozpoczęcia leczenia:

- nerkowe: mikroalbuminuria, proteinuria, niewydolność (GFR 45-90);
- sercowe: hipertrofia (z grubością ściany > 12 mm), zaburzenia rytmu serca;
- OUN: uszkodzenie istoty białej, TIA/udar, utrata słuchu;
- bólowe: ból neuropatyczny;
- żołądkowo-jelitowe: szczególnie u osób < 16 r.ż.

Terapii ERT nie powinno się kontynuować, gdy:

- brak możliwości stawiania się regularnie na wizyty kontrolne;
- stwierdzono przewlekłe, zagrażające życiu lub ciężkie reakcje po wstrzyknięciach, które nie odpowiadają na profilaktykę (np. anafilaksja);
- brak zgody pacjenta;
- stwierdzono schyłkową niewydolność nerek bez możliwości transplantacji w kombinacji z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA IV);
- zaawansowane stadium FD (z ang. *Fabry disease*) lub inne choroby współistniejące z oczekiwanym przeżyciem < 1 roku;
- brak odpowiedzi na leczenie w ciągu roku w przypadku, gdy wskazaniem do ERT jest ból neuropatyczny.

Terapii ERT nie zaleca się rozpoczynać u pacjentów z zaawansowaną chorobą serca i rozległym włóknieniem w przypadku, gdy brak jest innych wskazań. Nie zaleca się także rozpoczęcia terapii w schyłkowej niewydolności nerek, gdy nie ma możliwości przeszczepienia i jednocześnie występuje zaawansowana choroba serca (NYHA IV). Leczenia zastępczą terapią enzymatyczną nie wdraża się także u chorych z zaawansowaną chorobą Fabry'ego, gdy przewidywany okres przeżycia nie przekracza 1 roku.

## 2. Kanadyjskie wytyczne leczenia choroby Fabry'ego 2017 (*Sirrs 2017*).

Eksperti kanadyjskiego towarzystwa naukowego, zajmującego się chorobą Fabry'ego, zaktualizowali w 2017 roku wytyczne postępowania leczniczego, wyróżniając dwie główne metody, opierające się na zastępczej terapii enzymatycznej i terapii chaperonowej (*Sirrs 2017*). W ramach leczenia niniejszej choroby spichrzeniowej, zwrócono również uwagę na rozwijającą się terapię redukcji substratu. Podczas gdy terapia ERT i chaperonowa skupiają się na substytucji brakującego enzymu, terapia SRT (z ang. *substrate reduction therapy*) odpowiada za redukcję produkcji substratu, wynikającą z niedoboru enzymatycznego – Gb3. Terapia redukująca substrat potencjalnie oferuje leczenie dla wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu. Przykładem leku działającego w powyższym mechanizmie jest luce-rastat, stanowiący inhibitor syntazy glukozyloceramidu (*Guerard 2017*).

ERT stanowi rodzaj terapii choroby Fabry'ego, której skuteczność jest najlepiej poznana. Zastępcza terapia enzymatyczna jest właściwa dla wszystkich pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem, niezależnie od statusu mutacji. Terapia chaperonowa jest efektywna tylko u pacjentów, u których stwierdzono mutację, która umożliwia łączenie się uszkodzonego enzymu z chaperonem, dlatego może być rozważona jedynie u części pacjentów z chorobą Fabry'ego. Obecnie wśród leków, będących przykładem terapii chaperonowej, wyróżnia się jeden preparat zarejestrowany do użytku w Kanadzie – migalastat. Nie istnieją jednak dane na temat skuteczności migalastatu wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą. Wybór metody leczenia powinien być zindywidualizowany dla każdego pacjenta. U chorych, u których nie stwierdza się mutacji umożliwiającej leczenie migalastatem, zaleca się zastosowanie terapii ERT. W przypadku obecności mutacji zarówno ERT i terapia chaperonowa jest właściwym postępowaniem. W celu podjęcia decyzji należy ocenić:

- stopień uszkodzenia narządów – brak badań dotyczących skuteczności stosowania migalastatu wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą;

- stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich – łatwiejsze przestrzeganie schematu leczenia w terapii chaperonowej ze względu na doustne podawania migalastatu;
- wiek pacjenta – migalastat nie został do tej pory zarejestrowany do stosowania w Kanadzie u pacjentów < 18 r.ż.;
- potrzeba monitorowania odpowiedzi na leczenie (Sirrs 2017).

Wg kanadyjskich wytycznych leczenia choroby Fabry’ego, zastępcza terapia enzymatyczna powinna zostać rozważona u wszystkich pacjentów z udokumentowaną chorobą Fabry’ego, niezależnie od płci i wieku. W leczeniu zaleca się stosowanie preparatów:

- **agalzydazy  $\alpha$**  (Replagal®) – 0,2 mg/kg,
- **agalzydazy  $\beta$**  (Fabrazyme®) – 1,0 mg/kg (Sirrs 2017).

W celu otrzymania leczenia zastępczego, chorzy muszą spełniać przynajmniej jedno kryterium specyficzne dla tej jednostki, podane szczegółowo w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Wskazania do ERT wg kanadyjskich wytycznych (Sirrs 2017).**

Wskazanie	Uwagi				
	Wszystkie inne przyczyny zmniejszenia GFR i wystąpienia białkomoczu muszą zostać wykluczone łącznie z wpływem innych leków (np. ACEi, NLPZ, ARBs, diuretyków). Dodatkowo w przypadku ERT pacjenci powinni zaprzestać palenia, kontrolować dyslipidemię i białkomocz oraz nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z białkomoczem powinni stosować blokery układu renina-angiotensyna, aby zmniejszyć wydalanie dobowe białka poniżej 500mg/d. W celu wdrożenia leczenia zastępczą enzymoterapią, chory musi spełnić 1 duże kryterium lub dwa małe.				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kryteria duże</th> <th>Kryteria małe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <b>Choroby nerek</b>            1. Nefropatia Fabry’ego ze zmniejszeniem GFR           <ul style="list-style-type: none"> <li>o Przewlekła choroba nerek (PChN) st. 3-5 z GFR &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dwa zgodne pomiary w odstępie minimum 2 miesięcy,</li> <li>o PChN st. 2 z GFR = 60-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, przynajmniej 3 zgodne pomiary w ciągu 4 miesięcy ze spadkiem GFR większym niż przewidywany dla wieku,</li> <li>o GFR &gt; 135 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 15% spadek GFR lub spadek GFR większy niż przewidywany dla wieku mierzony technikami medycyny nuklearnej,</li> <li>o Przewlekły białkomocz <math>\geq</math> 500 mg/d/1,73m<sup>2</sup>,</li> </ul>           Rozpoznanie patologii wysokiego ryzyka np. stwardnienie kłębuszków, atrofia cewkowo-śródmiaższowa, włóknienie lub stwardnienie naczyń w badaniu biopsyj-         </td> <td>           1. Hiperfiltracja – przynajmniej dwa zgodne pomiary GFR w ciągu 1 miesiąca wskazujące na GFR <math>\geq</math> 135 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.            2. Izolowany białkomocz <math>\geq</math> 300 mg/d/1,73m<sup>2</sup> trwający przynajmniej rok po wykluczeniu innych przyczyn.            3. Zaburzenie funkcji cewek nerkowych – należy wykonać test odwodnienia i test z desmopresyną, ponieważ zazwyczaj potwierdzają rozpoznanie zespołu Fanconiego i/lub moczówkę prostą.            4. Nadciśnienie tętnicze trwające przynajmniej rok.         </td> </tr> </tbody> </table>	Kryteria duże	Kryteria małe	<b>Choroby nerek</b> 1. Nefropatia Fabry’ego ze zmniejszeniem GFR <ul style="list-style-type: none"> <li>o Przewlekła choroba nerek (PChN) st. 3-5 z GFR &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dwa zgodne pomiary w odstępie minimum 2 miesięcy,</li> <li>o PChN st. 2 z GFR = 60-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, przynajmniej 3 zgodne pomiary w ciągu 4 miesięcy ze spadkiem GFR większym niż przewidywany dla wieku,</li> <li>o GFR &gt; 135 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 15% spadek GFR lub spadek GFR większy niż przewidywany dla wieku mierzony technikami medycyny nuklearnej,</li> <li>o Przewlekły białkomocz <math>\geq</math> 500 mg/d/1,73m<sup>2</sup>,</li> </ul> Rozpoznanie patologii wysokiego ryzyka np. stwardnienie kłębuszków, atrofia cewkowo-śródmiaższowa, włóknienie lub stwardnienie naczyń w badaniu biopsyj-	1. Hiperfiltracja – przynajmniej dwa zgodne pomiary GFR w ciągu 1 miesiąca wskazujące na GFR $\geq$ 135 ml/min/1,73m <sup>2</sup> . 2. Izolowany białkomocz $\geq$ 300 mg/d/1,73m <sup>2</sup> trwający przynajmniej rok po wykluczeniu innych przyczyn. 3. Zaburzenie funkcji cewek nerkowych – należy wykonać test odwodnienia i test z desmopresyną, ponieważ zazwyczaj potwierdzają rozpoznanie zespołu Fanconiego i/lub moczówkę prostą. 4. Nadciśnienie tętnicze trwające przynajmniej rok.
Kryteria duże	Kryteria małe				
<b>Choroby nerek</b> 1. Nefropatia Fabry’ego ze zmniejszeniem GFR <ul style="list-style-type: none"> <li>o Przewlekła choroba nerek (PChN) st. 3-5 z GFR &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dwa zgodne pomiary w odstępie minimum 2 miesięcy,</li> <li>o PChN st. 2 z GFR = 60-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, przynajmniej 3 zgodne pomiary w ciągu 4 miesięcy ze spadkiem GFR większym niż przewidywany dla wieku,</li> <li>o GFR &gt; 135 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 15% spadek GFR lub spadek GFR większy niż przewidywany dla wieku mierzony technikami medycyny nuklearnej,</li> <li>o Przewlekły białkomocz <math>\geq</math> 500 mg/d/1,73m<sup>2</sup>,</li> </ul> Rozpoznanie patologii wysokiego ryzyka np. stwardnienie kłębuszków, atrofia cewkowo-śródmiaższowa, włóknienie lub stwardnienie naczyń w badaniu biopsyj-	1. Hiperfiltracja – przynajmniej dwa zgodne pomiary GFR w ciągu 1 miesiąca wskazujące na GFR $\geq$ 135 ml/min/1,73m <sup>2</sup> . 2. Izolowany białkomocz $\geq$ 300 mg/d/1,73m <sup>2</sup> trwający przynajmniej rok po wykluczeniu innych przyczyn. 3. Zaburzenie funkcji cewek nerkowych – należy wykonać test odwodnienia i test z desmopresyną, ponieważ zazwyczaj potwierdzają rozpoznanie zespołu Fanconiego i/lub moczówkę prostą. 4. Nadciśnienie tętnicze trwające przynajmniej rok.				

Wskazanie	Uwagi
	<p>nym (duże kryterium wyłącznie dla mężczyzn)</p> <p>Patologia nerek u kobiet, jeśli jest wskazanie do przeprowadzenia biopsji. Obecność stwardnienia kłębuszków, atrofii cewkowo-śródmiaższowej, włóknienia lub stwardnienia naczyń powinna być traktowana jako spełnienie małego kryterium.</p>
<p><b>Choroby serca</b></p>	<p>Wymagane spełnienie minimum dwóch kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Grubość lewej komory serca (LK) &gt; 12 mm u mężczyzn i &gt; 11 mm u kobiet.</li> <li>2. Hipertrofia LK wg punktacji Estes ECG ≥ 5.</li> <li>3. Wskaźnik masy LK 20% powyżej normy dla wieku w badaniu echo 2D.</li> <li>4. Wzrost masy LK przynajmniej 5g/m<sup>2</sup>/rok w trzech pomiarach w ciągu 12 miesięcy.</li> <li>5. Odchylenia od normy w pomiarze przepływu rozkurczowego w badaniu echo, w stopniu 2. lub 3. wg ASE.</li> <li>6. Nieprawidłowe krzywe odkształcenia podłużnego i radialnego.</li> <li>7. Powiększenie lewego przedsionka &gt; 40 mm w przymostkowej osi długiej, wskaźnik objętości lewego przedsionka &gt; 34 ml/m<sup>2</sup>.</li> <li>8. Zaburzenia przewodzenia sercowego z nieprawidłowościami rytmu: blok przedsionkowo-komorowy, skrócenie odcinka PR, blok lewej odnogi pęczka Hisa, tachyarytmie komorowe lub przedsionkowe, bradykardia zatokowa.</li> <li>9. Umiarkowana lub ciężka niewydolność mitralna lub aortalna.</li> <li>10. Opóźnione wzmocnienie ściany lewej komory w MRI.</li> <li>11. Wzrost NT-proBNP powyżej górnej granicy dla wieku i płci.</li> </ol>
<p><b>Zaburzenia neurologiczne</b></p>	<p>Wymagane spełnienie minimum jednego kryterium:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Udar lub TIA.</li> <li>2. Nagła, jednostronna utrata słuchu.</li> <li>3. Ostre niedokrwienie nerwu wzrokowego.</li> </ol>
<p><b>Ból neuropatyczny</b></p>	<p>Ból nie jest rozważany jako izolowane wskazanie do terapii enzymatycznej. Jeśli występowanie tej dolegliwości jest jedynym objawem predysponującym do kwalifikacji do ERT, to powinno się rozważyć to leczenie, jeśli wszystkie poniższe kryteria są spełnione:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Określony wcześniej pozytywny efekt terapii ERT w postaci: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Istotnego zmniejszenia potrzeby leczenia przeciwbólowego.</li> <li>○ Istotnego zmniejszenia absencji w pracy lub szkole ze względu na ból.</li> <li>○ Istotnego zmniejszenia częstości przełomów bólowych itd.</li> </ul> </li> <li>2. U niektórych pacjentów terapia może mieć na celu inne objawy i mogą być one ustalone przed próbą terapii, w oparciu o indywidualne potrzeby pacjenta. Poprawa w zwalidowanych skalach bólu może być brana pod uwagę, ale nie zastępuje bardziej wiarygodnych wskaźników.</li> <li>3. Należy zgromadzić adekwatne dane przed rozpoczęciem ERT, np. przegląd zużycia przepisanych leków i absencji w pracy lub szkole.</li> <li>4. Należy uzyskać zgodę od pacjenta i zapisać w dokumentacji medycznej, że leczenie ERT będzie przerwane, jeśli wcześniej zdefiniowane cele nie zostały osiągnięte i brak jest innych wskazań to terapii ERT.</li> </ol>
<p><b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b></p>	<p>Znaczące zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nieodpowiadające na inne metody leczenia, trwające minimum 6 miesięcy lub związane z opóźnieniem wzrostu lub istotną redukcją jakości życia.</p>

## Przeciwwskazania do ERT:

- ciąża i karmienie piersią (przeciwwskazanie względne);
- poważne choroby lub współtowarzyszące stany kliniczne, w których czas przeżycia jest krótszy niż rok (przeciwwskazanie bezwzględne);
- obecność poważnego stanu współistniejącego z chorobą Fabry'ego, który pomimo stosowania ERT nie poprawi znacznie jakości życia (przeciwwskazanie bezwzględne);
- inne stany zdrowotne, w których stosunek korzyści do ryzyka dla ERT jest niepomyślny (przeciwwskazanie bezwzględne);
- obecność przeciwciał IgE w odpowiedzi na lek, co może być związane z reakcją anafilaktyczną (przeciwwskazanie bezwzględne) (*Sirrs 2017*).

W leczeniu wspomagającym zaleca się stosowanie ASA oraz innych leków przeciwplatek, jak klopidoogrel, w profilaktyce udarów. U pacjentów z chorobą Fabry'ego należy unikać leków zwiększających ryzyko epizodów naczyniowych, np. antykoncepcji hormonalnej (*Sirrs 2017*).

W celu podsumowania leczenia objawowego odnaleziono wytyczne z 2005 r., które zawierały takie zalecenia. Szczegółowe informacje uwzględniające postępowanie zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wytyczne postępowania w leczeniu objawowym choroby Fabry'ego wg wytycznych kanadyjskich z 2005 r.; (Clarke 2005).**

Wskazanie	Uwagi
Nadciśnienie tętnicze	ACEi, ARBs
Profilaktyka zdarzeń naczyniowych	ASA – profilaktyka powinna być rozważona u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do ASA w ramach profilaktyki zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu
Ból	modyfikacja stylu życia (unikanie czynności wywołujących ataki bólu np. zmęczenie, brak snu), difenylhydantoina, karbamazepina, gabapentyna. NLPZ oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny mogą być stosowane w bólu przerywanym.
Dolegliwości z jamy brzusznej	pankrelipaza lub metoklopramid
Zaawansowana niewydolność nerek	dializa lub przeszczepienie nerki często mogą wydłużyć życie, ale nie zmieniają przebiegu choroby w innych narządach
Choroba serca	czasem wymaga przeszczepienia narządu

### 3. Wytyczne panelu międzynarodowych ekspertów (*Politei 2016*).

Wytyczne przedstawione przez międzynarodowych ekspertów dotyczą leczenia bólu u pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Eksperci zalecają leczenie bólu terapią zastępczą preparatami enzymów:

- **agalzydazą  $\beta$**  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>) - 1,0 mg/kg co dwa tygodnie,
- **agalzydazą  $\alpha$**  (*Replagal*<sup>®</sup>) - 0,2 mg/kg co dwa tygodnie.

Poniższe wytyczne opisują także szczegółowo leczenie objawowe dolegliwości bólowych, ze względu na indywidualny charakter bólu występujący w chorobie Fabry'ego. Zalecają modyfikację stylu życia np. unikanie przegrzania, szybkie wdrażanie leczenia przeciwgorączkowego lub przeciwdrobnoustrojowego oraz utrzymanie prawidłowego poziomu nawodnienia, co może być pomocne w unikaniu sytuacji wywołujących atak bólu.

Poniższa tabela przedstawia rekomendacje dotyczące postępowania w bólu neuropatycznym, występującym w chorobie Fabry'ego.

**Tabela 11. Rekomendacje dotyczące postępowania w przewlekłym bólu neuropatycznym, występującym w chorobie Fabry'ego (*Politei 2016*).**

Wskazanie	Dawka	Uwagi
Karbamazepina	250-800 mg/dzień	może wchodzić w interakcję z innymi lekami, np. warfaryną
Gabapentyna	100-2400 mg/dzień, stopniowe miareczkowanie	ograniczenia przy niewydolności nerek
Fenytoina	300 mg/dzień	—
Pregabalina	75-300 mg/dzień	ograniczenia przy niewydolności nerek
TCA's	12,5-150 mg	unikać przy arytmiiach
SNRI Duloksetyna	60-120 mg/dzień	—
SNRI Venlafksyna	150-225 mg/dzień <sup>^</sup>	wydłużenie odcinka QT, dawka dostosowywana do stopnia niewydolności nerek

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



Tabela 12. Rekomendacje dotyczące postępowania w ostrym bólu neuropatycznym występującym w chorobie Fabry'ego (Politei 2016).

Wskazanie	Dawka	Uwagi
Lidokaina i.v.	2-5 mg/kg	—
Tramadol	100-400 mg/dzień	ostrożnie przy równoczesnym stosowaniu SSRI, SNRI lub TCAs; należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek i padaczką
Morfina	30-120 mg/12h, stopniowe miareczkowanie	obserwacja pod kątem możliwości wystąpienia uzależnienia, zaparcie wymagających preparatów kontrolujących perystaltykę
Oksykodon	20-60 mg/12h, stopniowe miareczkowanie	
Ibuprofen	400-2400 mg/dzień	stosowanie najniższych skutecznych dawek w celu zminimalizowania ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego
Diklofenak	50-150 mg/dzień	stosowanie najniższych dawek w celu zminimalizowania ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego; należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek

#### 4. Wytyczne rządu australijskiego (Australian Government 2015)

Odnaleziono wytyczne leczenia choroby Fabry'ego przedstawione w dokumencie dotyczącym programu lekowego 2015 (z ang. *The Life Saving Drugs Programme*). Wg australijskich rekomendacji preparatami zalecanymi w leczeniu enzymatycznym są:

- **agalzydaza  $\alpha$**  (*Replagal*<sup>®</sup>) – 0,2 mg/kg co dwa tygodnie,
- **agalzydaza  $\beta$**  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>) – 1 mg/kg co dwa tygodnie.

Wszyscy pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego w celu otrzymywania któregoś z powyższych leków, muszą pozostać na tej terapii przez 12 miesięcy, chyba że pojawią się obiektywne, kliniczne dowody na pogorszenie stanu chorego lub istotne zdarzenia niepożądane.

Leczenie ERT wskazane jest u osób z rozpoznaniem choroby Fabry'ego, u których stwierdzono niewystarczającą aktywność enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy we krwi lub wykryto mutację genetyczną odpowiadającą za deficyt aktywności tego enzymu. Do terapii ERT kwalifikują się ci pacjenci, którzy spełniają dodatkowo przynajmniej jedno kryterium przedstawione w tabeli poniżej.

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Tabela 13. Kryteria wdrożenia enzymatycznej terapii zastępczej (*Australian Government 2015*).

Kryterium	Uwagi	
	Mężczyźni	Kobiety
Choroby nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowy poziom albuminy (&gt; 20 µg/min)</li> <li>nieprawidłowe wydalanie białka (&gt; 150 mg/24h) i/lub</li> <li>albuminy: wskaźnik kreatyniny powyżej górnej granicy normy w dwóch odrębnych próbkach pobranych w odstępie przynajmniej 24 h i/lub</li> <li>choroba nerek wynikająca z przewlekłej akumulacji glikosfingolipidów w nerkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>białkomocz &gt; 300 mg/24h z klinicznymi objawami progresji</li> <li>choroba nerek wynikająca z przewlekłej akumulacji glikosfingolipidów w nerkach</li> </ul>
<p>Zaleca się wykonanie biopsji nerki w celu oceny prognozy przeżycia, wykluczenia innych przyczyn choroby, wykazania obecności ogniskowego stwardnienia kłębuszków lub zwłóknienia większego niż przewidywane dla wieku, udokumentowania istotnych histologicznie zmian związanych z chorobą Fabry'ego.</p>		
Choroby serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>hipertrofia lewokomorowa – wykazana w badaniu MRI lub echo przy braku nadciśnienia tętniczego; jeśli stwierdza się nadciśnienie tętnicze, to należy w pierwszej kolejności wdrożyć optymalną terapię, trwającą 6 miesięcy</li> <li>istotna, zagrażająca życiu arytmia lub zaburzenia przewodzenia</li> </ul> <p>Zaleca się wykonanie biopsji mięśnia sercowego w celu wykluczenia innych przyczyn hipertrofii.</p>	
Epizody niedokrwienne	wykazane w obiektywnych badaniach bez innych zidentyfikowanych czynników ryzyka	
Przewlekły niekontrolowany ból	ból występujący pomimo stosowania maksymalnych dawek środków przeciwbólowych i leków przeciwdrgawkowych w leczeniu objawowym neuropatii obwodowej	

## 5. Wytyczne Amerykańskiego Kolegium Genetyki Medycznej (*ACMG 2011*)

Wg wytycznych ACMG 2011 w leczeniu choroby Fabry'ego zalecane są dwa preparaty enzymatyczne:

- agalzydaza  $\alpha$  (*Replagal*<sup>®</sup>),
- agalzydaza  $\beta$  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>).

Terapia uzupełniająca, składająca się z aspiryny i statyn, jest zalecana w ramach profilaktyki przeciwkrzepowej. W ramach eliminowania białkomoczu i nadciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie blo-

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

kerów receptora dla angiotensyny (ARBs) i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi). Do leczenia bólu neuropatycznego rekomenduje się stosowanie leków przeciwdrgawkowych.

W celu prawidłowej kontroli choroby Fabry'ego, po postawieniu diagnozy, zaleca się wykonywanie podstawowych badań: echo serca, EKG, badanie wzroku, badanie funkcji nerek, poziom GL-3 w osoczu lub w moczu. Monitorowanie noworodków powinno odbywać się pod okiem specjalisty od chorób metabolicznych w odstępach 6-miesięcznych.

Ze względu na brak informacji na temat wskazań do stosowania ERT oraz szczegółowych rekomendacji w postępowaniu objawowym, odnaleziono starsze wytyczne opublikowane przez ACMG w 2006 roku.

Wg danych z 2006 roku ERT zaleca się rozpocząć u (ACMG 2006):

- dorosłych mężczyzn > 16 r.ż. w momencie diagnozy,
- chłopców < 16 r.ż. w momencie wystąpienia poważnych objawów lub terapię można rozważyć w przypadku braku objawów w wieku 10-13 lat,
- kobiety w każdym wieku, jeżeli wystąpią istotne objawy kliniczne lub oznaki uszkodzenia narządów; w postaci bezobjawowej należy monitorować.

Leczenie i monitorowanie powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w tej jednostce chorobowej.

**Tabela 14. Leczenie objawowe choroby Fabry'ego wg ACMG 2006 (ACMG 2006).**

Wskazanie	Postępowanie
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	
Białkomocz	ACEi, ARBs
Niewydolność nerek	Dializoterapia lub przeszczep narządu
<b>Zaburzenia czynności serca</b>	
Nadciśnienie tętnicze	ACEi, blokery kanałów wapniowych
Dyslipidemia	Statyny
Istotne zwężenie drogi odpływu lewokomorowego	Werapamil, PTSMa (z ang. <i>Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation</i> )

Wskazanie	Postępowanie
Blok A-V, znaczna bradykardia lub tachyarytmie	Stały rozrusznik serca
Istotne zwężenie tętnicy wieńcowej	PTCA (z ang. <i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty</i> ) lub CABG (z ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> )
Niewydolność serca	Przeszczepienie narządu
<b>Zaburzenia neurologiczne</b>	
Ból neuropatyczne (przełomy i akroparestezje)	Unikanie wysiłku fizycznego (przegrzania) i ekspozycji na sytuacje prowokujące wystąpienie bólu. Zaleca się stosowanie preparatów przeciwdrgawkowych, jak fenytoina, karbamazepina, okskarbamazepina, gabapentyna lub topiramet
Profilaktyka udarów	Aspiryna lub inny preparat przeciwplatekcyjny, 81 mg/d - dla mężczyzn od 30 r.ż., a u kobiet od 35 r.ż. Zaleca się stosowanie kłopidogrelu, jeżeli aspiryna nie jest dobrze tolerowana. Jeśli doszło do epizodu TIA lub udaru, można rozważyć stosowanie obydwu leków równocześnie. Należy zachęcać do adekwatnego spożywania witamin B12, B6, C i kwasu foliowego
Zaburzenia psychiczne	Np. depresja, niepokój, uzależnienie od leków. Zaleca się skierowanie do psychiatry i do centrum leczenia bólu. Można rozważyć leczenie inhibitorem wychwyty serotoniny
Nudności spowodowane zawrotami głowy	Trimetobenzamid, prochlorperazyna
Zaburzenia słuchu i głuchota	Aparaty słuchowe, implant ślimakowy
Objawy dermatologiczne (angiokeratoma)	Laseroterapia
Objawy z układu oddechowego	Zaprzestanie palenia papierosów, podawanie bronchodylatorów w przypadku obturacji dróg oddechowych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Małe, częste posiłki i metoklopramid, gdy opóźnione opróżnianie żołądka. H2-blokery i restrykcje dietetyczne, gdy występują objawy dyspepsji

## 6. Wytyczne HAS (HAS 2010)

Wytyczne Francuskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych zawierają zalecenia leczenia chorych z FD, opartego na enzymatycznej terapii zastępczej dostępnymi preparatami:

Replagal® (agalazydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

- agalzydazy  $\alpha$  (Replagal®) – 0,2 mg/kg i.v. co dwa tygodnie,
- agalzydazy  $\beta$  (Fabrazyme®) – 1 mg/kg i.v. co dwa tygodnie.

Początkowa szybkość wlewu nie powinna przekraczać 0,25 mg/min (15 mg/h) w celu zminimalizowania ryzyka reakcji związanych z infuzją.

Wskazania do wdrożenia ERT przedstawione przez komitet oceniający leczenie choroby Fabry'ego (CETF) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wskazania do ERT wg CETF (HAS 2010).

Wskazania	Uwagi
<b>Klasyczna forma FD z brakiem aktywności enzymatycznej u mężczyzn <math>\geq 18</math> r.ż.</b>	Nawet przy braku objawów wdraża się ERT ze względu na to, że płęć męska najczęściej dotknięta jest poważnymi zaburzeniami związanymi z utratą słuchu, epizodem TIA, zawałem mięśnia sercowego i schyłkową niewydolnością nerek. W przypadku braku jakiegokolwiek terapii, choroba związana jest z dużą śmiertelnością.
<b>Objawowa postać u kobiet</b>	Kwalifikacja w zależności od wyników badań laboratoryjnych. W sytuacji, gdy nie obserwuje się objawów klinicznych, zaleca się leczenie prewencyjne. U kobiet rzadziej dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek. W tej populacji dochodzi do zmniejszenia średniej długości życia o około 10 lat. Zaleca się: analizę wstępnego stanu klinicznego (stężenie kreatyniny, GFR, białkomocz, echo serca), kliniczną ocenę czynności nerek (np. zmiany naczyniowe w preparacie biopsyjnym nerki), wdrożenie leczenia enzymatycznego w przypadku wystąpienia objawów klinicznych w szczególności kardiomiopatii, choroby nerek, TIA, udar mózgu, zaburzenia słuchu.
<b>Dzieci poniżej 18 r.ż.</b>	Brak dowodów naukowych na skuteczność ERT, leczenie dzieci bezobjawowych nie jest uzasadnione. Zaleca się coroczne badanie słuchu, serca i nerek. W pewnych sytuacjach wskazane jest leczenie enzymatyczne, jeżeli pojawią się ciężkie dolegliwości bólowe, oporne na dotychczasową terapię przeciwbólową (np. lekami przeciwdrgawkowymi), wczesna choroba nerek, uszkodzenie mięśnia sercowego, zajęcie narządu ślimakowo-przedśionkowego, udar niedokrwienny.
<b>Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek i po przeszczepie</b>	W przypadku dializoterapii zaleca się stosowanie ERT bez konieczności dostosowywania dawki leku do niewydolności nerek. U pacjentów po przeszczepieniu nerki, narząd nie podlega patologicznemu procesowi związanemu z chorobą Fabry'ego, jednakże zaburzenia enzymatyczne w dalszym ciągu powodują zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego i serca, dlatego nierzadko konieczna jest terapia ERT.

Leczenie terapią zastępczą powinno być nadzorowane przez lekarza centrum referencyjnego lub lekarza z kompetencjami, posiadającego duże doświadczenie w postępowaniu z chorobą Fabry'ego.

**Zdarzenia niepożądane:**

W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji nadwrażliwości, leczenie może być kontynuowane po obniżeniu szybkości wlewu i premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, paracetamolem, ibuprofenem i/lub kortykosteroidami. W sytuacji wystąpienia ciężkich lub anafilaktycznych reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Wg wytycznych HAS zaleca się także stosowanie terapii objawowej. Szczegółowe postępowanie przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Postępowanie objawowe w chorobie Fabry'ego wg HAS (HAS 2010).**

Wskazania	Postępowanie
<b>Akroparestezje</b>	Zalecane leczenie preparatami przeciwdrgawkowymi typu: karbamazepina, gabapentyna lub fenytoina, ponieważ leki przeciwbólowe nie dają pozytywnych wyników. Karbamazepina jest wskazana jako lek pierwszego wyboru u dzieci ze względu na niewiele skutków ubocznych
<b>Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego</b>	Zaleca się leczenie profilaktyczne udaru niedokrwiennego oraz leczenie przeciwnadciśnieniowe. Migotanie przedsionków, tachysystolia i trzepotanie przedsionków mogą wymagać wszczęcia rozrusznika serca. Leczenie obejmuje dwa rodzaje interwencji: zapobieganie zakrzepicom oraz postępowanie w arytmii. Ciężkie zaburzenia rytmu komorowego wymagają stosowania $\beta$ -blokerów, niezbędnym może okazać się również wszczęcie kardiowertera. Zaobserwowanie hipercholesterolemii jest wskazaniem do stosowania statyn
<b>Zaburzenia funkcjonowania nerek</b>	U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zaleca się przeprowadzanie dializoterapii aż do momentu wykonania przeszczepienia nerki, o ile to możliwe
<b>Zaburzenie słuchu</b>	W przypadku nagłej głuchoty zaleca się stosowanie środków rozszerzających naczynia oraz bolusów kortykosteroidów, w sytuacjach ciężkich lub całkowitej głuchoty zaleca się stosowanie aparatów słuchowych lub wszczęcie implantu ślimaka
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	Dieta o niskiej zawartości tłuszczów i bogatobłonnikowa, podzielona na kilka małych posiłków w ciągu dnia
<b>Osteoporoza</b>	Bisfosfoniany

## 7. Rekomendacja międzynarodowych ekspertów

W 2018 roku eksperci z różnych krajów opublikowali aktualizację rekomendacji postępowania terapeutycznego u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego. Publikacja nie stanowi przeglądu systematycznego i nie zawarto w niej oceny mocy rekomendacji. Wytyczne powstały na podstawie długotrwa-

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

tego doświadczenia ekspertów i w oparciu o dane literaturowe. Autorzy zgadzają się co do stwierdzenia, że terapia choroby Fabry'ego powinna być oparta na stosowaniu enzymatycznej terapii zastępczej oraz leczeniu wspomagającym skierowanym na objawy wynikające z uszkodzeń narządowych. Wśród ERT wyróżniono możliwość stosowania agalzydazy  $\alpha$  (*Replagal*<sup>®</sup>, 0,2 mg/kg m.c. co dwa tygodnie) oraz agalzydazy  $\beta$  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>, 1 mg/kg m.c. co dwa tygodnie). Odnotowano, że w 2014 roku w Korei Południowej wyprodukowano preparat agalzydazy  $\beta$  (*Fabagal*<sup>®</sup>) (*Ortiz 2018*).

Tabela poniżej przedstawia rekomendacje odnoszące się do rozpoczęcia enzymatycznej terapii zastępczej wśród dorosłych pacjentów z klasyczną lub późną postacią choroby Fabry'ego.

**Tabela 17. Rekomendacje rozpoczęcia ERT u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego w zależności od postaci choroby (*Ortiz 2018*).**

Postać choroby	Rekomendacje rozpoczęcia terapii ERT
<p><b>Klasyczna postać choroby Fabry'ego:</b> Płeć męska, obecne objawy Płeć żeńska, obecne objawy</p>	<p>ERT powinno zostać rozważone u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku Objawy sugerujące duże uszkodzenie narządowe, uzasadniające wdrożenie ERT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból neuropatyczne, przełomy bólowe, neuropatia w chorobie Fabry'ego</li> <li>• Białkomocz, albuminuria bez innej przyczyny, oznaki uszkodzenia nerek (w niektórych przypadkach konieczna biopsja nerki)</li> <li>• Udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu</li> <li>• Objawowa choroba serca po wykluczeniu innych przyczyn (duszność, kołatanie serca, omdlenia, ból w klatce piersiowej)</li> <li>• Nawracające biegunki, przewlekłe zaburzenia żołądkowo-jelitowe (po wykluczeniu innych przyczyn)</li> <li>• Nietolerancja wysiłku fizycznego i upośledzona potliwość</li> </ul>
<p><b>Płeć żeńska, brak objawów</b></p>	<p>ERT powinno zostać rozważone w przypadku laboratoryjnych, histologicznych lub obrazowych dowodów uszkodzenia nerek, serca lub OUN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spadek GFR (&lt;90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, modyfikacja u chorych &gt; 40 rż [kategoria GFR <math>\geq</math>G2]), przewlekła albuminuria &gt; 30mg/g [albuminuria w kategorii A2 lub A3], zanik wypustek stopowatych podocytów lub stwardnienie kłębuszków nerkowych w materiale z biopsji, umiarkowane lub ciężkie nagromadzenie GL-3 w komórkach nerki</li> <li>• Cichy udar mózgu, zmiany w istotnie białej kory mózgowej (MRI)</li> <li>• Bezobjawowa choroba serca (kardiomiopatią lub arytmia, włóknienie serca widoczne w MRI z kontrastem)</li> </ul> <p>Ponadto, ERT powinno zostać rozważone, jeśli stwierdzono inaktywację chromosomu X z dominującą ekspresją zmutowanego <i>GLA</i> z lub bez niską aktywnością <math>\alpha</math>-Gal A przy obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.</p>
<p><b>Postać o późnym początku, mutacja lub mutacja typu missens <i>GLA</i> VUS</b></p>	<p>ERT powinna zostać rozważona w przypadku obecności laboratoryjnych, histologicznych lub obrazowych dowodów na obecność uszkodzenia nerki, serca lub OUN, nawet przy braku typowych objawów choroby Fabry'ego. Nieprawidłowości powinny</p>

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Postać choroby	Rekomendacje rozpoczęcia terapii ERT
Płeć męska Płeć żeńska	<p>składać się na obraz choroby Fabry'ego. Może to wymagać oceny histologiczne lub biochemicznego dowodu nagromadzenia GL-3 w tkankach.</p> <p>Porada eksperta w zakresie genetyki i leczenia choroby Fabry'ego powinna być zapewniona w celu interpretacji patogenetyczności i oceny pod kątem VUS.</p> <p>Pacjenci z prawidłowo ocenionym, łagodnym polimorfizmem <i>GLA</i> nie powinni być leczeni ERT</p> <p>W sytuacji braku patologii typowej dla choroby Fabry'ego w tkankach chorego lub klinicznych objawów schorzenia, ERT nie powinno być stosowane, w szczególności dotyczy to heterozygotycznych kobiet. Sugeruje się regularne monitorowanie poprzez wielodyscyplinarny zespół.</p>

VUS z ang. *variant of unknown significance*;

OUN ośrodkowy układ nerwowy;

GL-3 globotriaosyloceramid.

Leczenie ERT powinno być skojarzone z terapią wspomagającą, mającą na celu spowolnienie uszkodzenia nerek, serca i OUN (Ortiz 2018).

W tabeli poniżej zawarto wytyczne postępowania w ramach terapii wspomagającej u chorych z chorobą Fabry'ego.

Tabela 18. Leczenie wspomagające dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego (Ortiz 2018).

Narząd	Leczenie wspomagające
Ogólnie	Poradnictwo genetyczne
Nerki	<p><b>ACEi</b> lub <b>ARB</b> w celu uzyskania poziomu albuminurii &lt; 30 mg/g kreatyniny (gdy początkowo 30-300 mg/d) lub &lt; 300 mg/g (gdy początkowo &gt;300 mg/g)</p> <p>Rozważenie suplementacji <b>witaminą D3</b></p> <p><b>Dializa</b> lub <b>przeszczepienie nerki</b> u niektórych pacjentów</p>
Serce	<p><b>ACEi</b> lub <b>ARB</b>, <b>beta-bloker</b> (stosowane ostrożnie), unikanie amiodaronu przy równoczesnej ERT</p> <p>Rozważenie <b>stałego stymulatora serca</b>, gdy występuje bradykardia, niewydolność chronotropowa lub istotny blok przedsionkowo-komorowy</p> <p>Dożylotnie <b>leczenie przeciwkrzepliwe</b> w przypadku migotania przedsionków</p> <p>Rozważenie <b>kardiowertera-defibrylatora</b> w ciężkich arytmiiach serca</p>
Krążenie mózgowe	<p>Profilaktyka udaru (<b>aspiryna</b> lub <b>klopidogrel</b>) w ramach profilaktyki drugorzędowej, brak danych dotyczących profilaktyki pierwszorzędowej</p> <p>Profilaktyka udarów przy użyciu leków przeciwkrzepliwych (<b>warfaryna</b> lub <b>nowe leki przeciwkrzepliwe</b>, gdy brak uszkodzenia nerek), gdy obecne migotanie przedsionków</p>
Obwodowy układ	<p>Zindywidualizowane leczenie bólu neuropatycznego</p> <p>Leki I linii to <b>preparaty przeciwdrgawkowe</b> (karbamazepina, gabapentyna, pregabalina), inne leki</p>

Replagal® (agalazydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



Narząd	Leczenie wspomagające
nerwowy	należy rozważyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania w bólu neuropatycznym Przełomy bólowe: rozważyć leczenie <b>opiodami</b> Unikanie czynników wywołujących ból, <b>modyfikacja stylu życia</b> (unikanie wysokich temperatur, zapewnienie prawidłowego nawilżenia, korzystanie z klimatyzacji, chłodzenie)
Przewód pokarmowy	<b>Metoklopramid, H2-blokery</b> (przyspieszenie opróżniania żołądka, dyspepsja) Zmiana diety (zaparcia, biegunki)
Płuca	<b>Leki rozszerzające oskrzela</b>
Narząd wzroku	Okulary, stosowanie sztucznych łez
Narząd mowy	Aparaty słuchowe, implant ślimakowy
Skóra	Laseroterapia zmian o typie angiokeratoma nie wykazała skuteczności, leczenie uciskowe może zmniejszyć obrzęki
ACEi ARB	inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i> ); bloker receptora dla angiotensyny (z ang. <i>angiotensin receptor blocker</i> ).

### 2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych postępowania w chorobie Fabry'ego. W świetle odnalezionych zagranicznych i międzynarodowych zaleceń klinicznych prowadzenie leczenia z zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej w tej jednostce chorobowej zaleca się u :

- mężczyzn  $\geq 18$  r.ż. z klasyczną formą FD;
- kobiet z postacią objawową choroby;
- dzieci poniżej 18 r.ż., u których wystąpiły powikłania choroby.

We wszystkich analizowanych wytycznych rekomendowano rozpoczęcie leczenia ERT u pacjentów, u których doszło do uszkodzenia nerek, serca, układu nerwowego, pojawienia się niekontrolowanego bólu neuropatycznego lub epizodów niedokrwiennych.

We wszystkich zaleceniach zgodnie rekomendowano dostępne preparaty w postaci **agalzydazy  $\beta$**  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>) lub **agalzydazy  $\alpha$**  (*Replagal*<sup>®</sup>) podawanych dożylnie co dwa tygodnie w dawkach odpowiednio: 1,0 mg/kg i 0,2 mg/kg. Dodatkowo, w większości wytycznych odniesiono się także do postępowania objawowego. W ramach tego leczenia zalecano podawanie leków przeciwdrgawkowych w przeciwdziałaniu bólowi neuropatycznemu, wprowadzenie profilaktyki przeciwplatekowej, leczenia chorób

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

serca, nerek i zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Odnalezione wytyczne zostały podsumowanie w poniższej tabeli.

Data ostatniego dostępu: 28.03.2018 r.

Tabela 19. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Fabry'ego.

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	Kryteria rozpoczęcia ERT	Leczenie objawowe
<b>Rekomendowane postępowanie ERT:</b> <b>agalzydaza β (Fabrazyme®) – 1,0 mg/kg co dwa tygodnie;</b> <b>agalzydaza α (Replagal®) – 0,2 mg/kg co dwa tygodnie</b>			
Kanada ( <i>Sirrs 2017</i> )	<i>Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines</i>	Leczenie ERT u chorych z chorobami nerek (zmniejszenie GFR, białkomocz), chorobami serca (np. hipertrofia, zaburzenia przewodzenia), zaburzeniami neurologicznymi (udar, TIA, utrata słuchu, ostre niedokrwienie nerwu wzrokowego), bólem neuropatycznym, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi	Nadciśnienie tętnicze – ACEi, ARBs Profilaktyka zdarzeń naczyniowych – ASA, zaprzestanie palenia tytoniu Ból – modyfikacja stylu życia, difenylohydantoina, karbamazepina, gabapentyna. NLPZ i SSRI w bólu przerywanym Dolegliwości żołądkowo-jelitowe – pankrelipaza, metoklopramid Niewydolność nerek – dializa, przeszczepienie Choroba serca – czasem wymagająca przeszczepienia serca
Międzynarodowe wytyczne ( <i>Politei 2016</i> )	Wytyczne panelu międzynarodowych ekspertów	bd.	<b>Ból przewlekły</b> – karbamazepina, gabapentyna, fenytoina, pregabalina, TCA, SNRI, <b>Ból ostry</b> – lidokaina, tramadol, morfina, oksykodon, ibuprofen, diklofenak
Australia ( <i>Australian Government 2015</i> )	<i>Australian Government Department of Health</i>	Leczenie ERT wskazane jest u osób z rozpoznaniem choroby Fabry'ego, u których stwierdzono niewystarczającą aktywność enzymu α-galaktozydazy we krwi lub wykryto mutację genetyczną odpowiadającą za deficyt aktywności tego enzymu. Do terapii ERT kwalifikują się pacjenci z chorobami nerek, serca, epizodami niedokrwienia, przewlekłym niekontrolowanym bólem.	bd.

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	Kryteria rozpoczęcia ERT	Leczenie objawowe
Europa (EFWG 2015)	<i>European Fabry Disease Working Group</i>	Leczenie ERT rozpoczyna się u chorych ze schorzeniami nerek (mikroalbuminuria, proteinuria, GFR 45-90), serca (hipertrofia, zaburzenia rytmu), OUN (uszkodzenie istoty białej, TIA/udar, utrata słuchu), bólem neuropatycznym, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.	bd.
USA (ACMG 2011)	<i>American College of Medical Genetics</i>	Leczenie ERT zaleca się u dorosłych mężczyzn > 16 r.ż. w momencie diagnozy, chłopców < 16 r.ż. w momencie wystąpienia poważnych objawów lub terapię można rozważyć w przypadku braku objawów w wieku 10-13 lat, kobiety w każdym wieku – należy monitorować, rozpocząć leczenie, jeżeli wystąpią istotne objawy kliniczne lub oznaki uszkodzenia narządów.	<p><b>Zaburzenia funkcjonowania nerek</b> – ACEi, ARBs, dializoterapia, przeszczepienie nerki</p> <p><b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b> – ACEi, blokery kanałów wapniowych, PTMA, rozrusznik serca, PTCA, CABG, przeszczepienie serca</p> <p><b>Ból neuropatyczny</b> – leki przeciwdrgawkowe</p> <p><b>Profilaktyka udarów</b> – leki przeciwplatekcyjne</p> <p><b>Nudności</b> – trimetobenzamid, prochlorperazyna</p> <p><b>Zaburzenia słuchu</b> – aparat słuchowy, implant ślimakowy</p> <p><b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b> – małe, częste posiłki, metoklopramid, H2-blokery</p>
Francja (HAS 2010)	<i>Haute Autorite de Sante</i>	Leczenie ERT wskazane u mężczyzn $\geq$ 18 r.ż. z klasyczną formą FD z brakiem aktywności enzymatycznej; u kobiet z postacią objawową; dzieci poniżej 18 r.ż. w przypadku ciężkich dolegliwości bólowych opornych na leczenie przeciwbólowe, wczesnego zajęcia nerek, uszkodzenia mięśnia sercowego, zajęcia narządu ślimakowo-przedśionkowego, udaru niedokrwiennego; u osób ze schyłkową niewydolnością nerek i po przeszczepieniu.	<p><b>Akroparestezje</b> – leki przeciwdrgawkowe</p> <p><b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b> – leczenie przeciwnadciśnieniowe, rozrusznik serca, profilaktyka zakrzepicy, <math>\beta</math> blokery, statyny</p> <p><b>Zaburzenia funkcjonowania nerek</b> – dializoterapia, przeszczepienie nerki</p> <p><b>Zaburzenia słuchu</b> – środki rozszerzające naczynia, bolusy GKS, aparat słuchowy, implant ślimakowy</p> <p><b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b> – dieta niskotłuszczowa, bogatobłonnikowa, kilka małych posiłków</p>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	Kryteria rozpoczęcia ERT	Leczenie objawowe
			Osteoporoza - bisfosfoniany
Francja (Lidove 2007)	Wytyczne francuskiej grupy ekspertów ds. choroby Fabry'ego	Leczenie ERT u mężczyzn z klasyczną postacią FD powyżej 18 r.ż., kobiet z ciężkim zaostrzeniem objawów kardiomiopatii, nefropatii, niekontrolowanego bólu i niedokrwienia mózgu, dzieci, u których ból znacząco wpływa na codzienne funkcjonowanie	<b>Ból</b> – leki przeciwdrgawkowe <b>Wady zastawek</b> – profilaktyka zapalenia wsierdza <b>Udar/TIA</b> – leczenie przeciwplatekcyjne, statyny <b>Zaburzenia słuchu</b> – aparat słuchowy, implant ślimakowy <b>Niewydolność nerek</b> – przeszczepienie nerki
Wielka Brytania (NHS 2005)	National Health Service	Leczenie ERT u chorych z objawami ogólnymi (niekontrolowany ból), chorobami nerek (GFR < 80ml/min, białkomocz > 300 mg/24h, mikroalbuminuria z depozytami w naczyniach), chorobami serca, zaburzeń naczyń mózgowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych	<b>Ból</b> – leki przeciwdrgawkowe <b>Angiokeratoma</b> – laser argonowy <b>Choroba nerek</b> – ACEi, dializoterapia, przeszczepienie nerki <b>Choroba serca</b> – ARBs, antagoniści wapnia, nitraty, diuretyki, ACEi, digoksyna, leki antyarytmiczne, antykoagulanty, kardiowerter, rozrusznik <b>Objawy żołądkowo-jelitowe</b> – dieta niskotłuszczowa, małe, częste posiłki <b>Nadciśnienie tętnicze</b> – ACEi <b>Hiperlipidemia</b> – statyny <b>Choroba naczyń mózgowych</b> – aspiryna, klopidogrel
USA (ACP-ASIM 2003)	American College of Physicians-American Society of Internal Medicine	Leczenie ERT u wszystkich chorych z rozpoznaną chorobą Fabry'ego zaraz po pojawieniu się pierwszych objawów klinicznych, nosicielki z poważnymi objawami choroby.	<b>Profilaktyka bólu</b> – difenylohydantoida, karbamazepina, gabapentyna <b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b> – pankrelipaza, metoklopramid <b>Profilaktyka udarów</b> – leki przeciwkrzepliwne, przeciwplatekcyjne, zaprzestanie palenia tytoniu <b>Białkomocz</b> – ACEi, dieta uboga w sól i białko

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	Kryteria rozpoczęcia ERT	Leczenie objawowe
			<p><b>Zaburzenia słuchu</b> – aparat słuchowy</p> <p><b>Niewydolność nerek</b> – dializoterapia, przeszczepienie nerki</p>
Hiszpania, Francja, USA, Argentyna, Włochy, Czechy, Wielka Brytania, Niemcy	Panel międzynarodowych ekspertów (Ortiz 2018)	<p>Leczenie ERT powinno zostać rozważone u wszystkich pacjentów niezależnie od wieku w przypadku wystąpienia klasycznej postaci choroby. ERT zaleca się, gdy pojawią się objawy sugerujące uszkodzenia narządowe (ból neuropatyczny, białkomocz, udar, choroba serca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy neuropatii)</p> <p>Leczenie ERT u bezobjawowych kobiet i osób z postacią o późnym początku powinno być wdrożone w przypadku laboratoryjnych, histologicznych lub obrazowych objawów uszkodzenia nerek, serca lub OUN.</p>	<p><b>Ogólne</b> – poradnictwo genetyczne</p> <p><b>Nerki</b> – ACEi, ARB, witamina D3, dializa, przeszczepienie</p> <p><b>Serce</b> – ACEi, ARB, beta-blokery, stymulator serca, leczenie przeciwkrzepliwe, kardiowerter defibrylator</p> <p><b>Krążenie mózgowe</b> – aspiryna, klopidogrel, warfaryna, nowe leki przeciwkrzepliwe</p> <p><b>Obwodowy układ nerwowy</b> – preparaty przeciwdrgawkowe, opioidy, modyfikacja stylu życia</p> <p><b>Przewód pokarmowy</b> – metoklopramid, H2-blokery</p> <p><b>Układ oddechowy</b> – leki rozszerzające oskrzela</p>

Replagal® (agalazydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

### 3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego *Replagal*<sup>®</sup> (*ChPL Replagal 2017*) oraz kryteriach szczegółowych zawartych w projekcie programu lekowego.

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, *Replagal*<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ ) jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór  $\alpha$ -galaktozydazy A) (*ChPL Replagal 2017*).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[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 containing multiple lines of blacked-out content]

## 4 Liczebność populacji docelowej

## 5 Opis ocenianej interwencji – *Replagal*<sup>®</sup> (agalzydaza- $\alpha$ )

Produkt leczniczy *Replagal*<sup>®</sup> stanowi ludzki enzym  $\alpha$  galaktozydazę A (agalzydaza  $\alpha$ ), będący hydrolazą lizosomalną, odpowiedzialną za metabolizm globotriaosylceramidu (Gb3). Agalzydaza  $\alpha$  doprowadza do odszczepienia końcowej reszty galaktozy od cząsteczki, powodując zmniejszenie gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym komórek śródbłonna i śródmiąższowych (*ChPL Replagal 2017*).

*Replagal*<sup>®</sup> podawany jest w dawce 0,2 mg/kg masy ciała co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. i obecnie nie można zdefiniować dawkowania w tej grupie chorych, gdyż nie oceniono bezpieczeństwa i skuteczności leku. Do tej pory nie określono również bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego *Replagal*<sup>®</sup> u dzieci w wieku od 0 do 6 lat. Podczas badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci w wieku 7-18 lat, które otrzymywały produkt leczniczy *Replagal*<sup>®</sup> w dawce 0,2 mg/kg m.c., nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania (*ChPL Replagal 2017*).

Komitet CHMP (z ang. *committee for medicinal products for human use*) uznał, że u pacjentów z chorobą Fabry'ego leczenie produktem leczniczym *Replagal*<sup>®</sup> może przynieść długoterminowe korzyści kliniczne.

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

---

Stwierdzono, że korzyści ze stosowania leku przewyższają ryzyko i zalecono przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu. Ze względu na rzadkie występowanie choroby i ograniczone informacje na temat leku w chwili oceny (2001 rok), *Replagal*<sup>®</sup> początkowo został zarejestrowany do stosowania w wyjątkowych okolicznościach. Po dostarczeniu dodatkowych wymaganych informacji, wyjątkowe okoliczności wygasły w 2015 roku (*EPAR Replagal 2015*).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21 listopada 2017 roku (*ChPL Replagal 2017*).

W 2000 roku COMP (z ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) wydała pozytywną opinię w sprawie uznania  $\alpha$ -agalzydazy A jako leku sierocego, ponieważ w momencie składania wniosku, badania kliniczne nad chorobą Fabry'ego były w toku. W sierpniu 2011 roku  $\alpha$ -agalzydaza A została wycofana z rejestru produktów sierocych (*COMP 2011*). W dniu 3 sierpnia 2001 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego *Replagal*<sup>®</sup> do obrotu, ważne w całej Unii Europejskiej (*EPAR Replagal 2015*).

Tabela 20. Opis ocenianej interwencji – *Replagal*<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ ).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Shire Human Genetic Therapies AB Vasagatan 7 111 20 Stockholm Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/01/189/001-003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/08/2001 Data ostatniego przedłużenia: 03/08/2006
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	21.11.2017r.

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm – Enzymy
<b>Kod ATC</b>	A16AB03
<b>Dostępne preparaty</b>	<i>Replagal</i> <sup>®</sup> 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<b><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></b>
	<p>Pojedyncze dawki w zakresie od 0,007 mg do 0,2 mg enzymu na kg masy ciała podawano pacjentom płci męskiej w 20-40 minutowych wlewach dożylnych, natomiast kobietom podawano 0,2 mg enzymu na kg masy ciała w postaci 40-minutowych wlewów dożylnych. Dawka enzymu nie wpływała istotnie na właściwości farmakokinetyczne. Po podaniu pojedynczej dożylnej dawki 0,2 mg/kg mc., agalzydaza alfa miała dwufazowy profil dystrybucji i eliminacji z krążenia. Parametry farmakokinetyczne u kobiet i mężczyzn nie wykazywały zasadniczych różnic. Okres półtrwania wynosił u mężczyzn około 108 ± 17 minut, podczas gdy u kobiet 89 ± 28, a objętość dystrybucji stanowiła około 17% masy ciała u obu płci. Klirens znormalizowany w stosunku do masy ciała wynosił 2,66 ml/min/kg mc. i 2,10 ml/min/kg mc. odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Na podstawie podobieństwa parametrów farmakokinetycznych agalzydazy alfa u mężczyzn i kobiet przewiduje się, że dystrybucja tkankowa w głównych tkankach i narządach organizmu będzie się przedstawiać podobnie u mężczyzn i kobiet. Po 6 miesiącach leczenia produktem <i>Replagal</i><sup>®</sup> u 12 z 28 pacjentów płci męskiej wykazano zmianę właściwości farmakokinetycznych, w tym wyraźne zwiększenie klirensu. Zmiany te były związane ze stwierdzeniem niskiego miana przeciwciał przeciwko agalzydazie alfa, ale wśród badanych pacjentów nie zaobserwowano klinicznie znamienych skutków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności leku. Na podstawie analizy tkanek pobranych biopsyjnie z wątroby mężczyzn z chorobą Fabry'ego przed i po podaniu leku, oceniono, że okres półtrwania w tkankach przekroczył 24 godziny, a wychwyt enzymu w wątrobie wynosił 10 % podanej dawki. Agalzydaza alfa jest białkiem. Nie należy spodziewać się, że będzie wiązać się z innymi białkami. Należy spodziewać się, że jej metabolizm będzie przebiegać takim szlakiem jak innych białek, np. hydroliza do aminokwasów. Agalzydaza alfa prawdopodobnie nie będzie wchodzić w interakcje z innymi lekami.</p>
	<p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>Uważa się, że wydalanie agalzydazy alfa przez nerki ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania, gdyż parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się w zaburzeniach czynności nerek.</p>
	<p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>Przypuszcza się, że metabolizm polega na hydrolizie do aminokwasów, zatem można się spodziewać, że upośledzenie czynności wątroby nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne agalzydazy alfa w sposób istotny klinicznie.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>U dzieci w wieku 7-18 lat lek <i>Replagal</i><sup>®</sup> podawany w dawce 0,2 mg/kg mc. był usuwany z krążenia szybciej niż u dorosłych. Średni klirens leku</p>

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza α)**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

	<p><i>Replagal</i><sup>®</sup> u dzieci w wieku 7-11 lat, u młodzieży w wieku 12-18 lat i u dorosłych wynosił odpowiednio 4,2 ml/min./kg mc., 3,1 ml/min./kg mc. i 2,3 ml/min./kg mc. Dane farmakodynamiczne sugerują, że podczas podawania leku <i>Replagal</i><sup>®</sup> w dawce wynoszącej 0,2 mg/kg mc. zmniejszenie stężenia Gb3 w osoczu jest mniej więcej porównywalne u małych dzieci i u młodzieży.</p>
<b>Wskazanie</b>	<p><i>Replagal</i><sup>®</sup> jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (nie-dobór <math>\alpha</math>-galaktozydazy A).</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><i>Replagal</i><sup>®</sup> jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat i obecnie nie można ustalić sposobu dawkowania u tych pacjentów, gdyż nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności leku w tych grupach chorych.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Obecność rozległego uszkodzenia nerek (eGFR &lt;60 ml/min.) może ograniczać odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą. Dostępne dane dotyczące dializowanych pacjentów lub pacjentów po transplantacji nerek są ograniczone. Nie zaleca się modyfikacji dawki.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego <i>Replagal</i><sup>®</sup> u dzieci w wieku od 0 do 6 lat. Podczas badań klinicznych prowadzonych u dzieci (w wieku 7-18 lat), które otrzymywały produkt leczniczy <i>Replagal</i><sup>®</sup> w dawce 0,2 mg/kg mc., nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podawać roztwór we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. Nie podawać produktu <i>Replagal</i><sup>®</sup> jednocześnie z innymi lekami przez ten sam dostęp dożylny.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><i>Reakcje idiosynkratyczne związane z infuzją</i></p> <p>U 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem <i>Replagal</i><sup>®</sup> podczas badań klinicznych występowały objawy nadwrażliwości typu alergicznego związane z wlewem. U czterech z 17 (23,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku <math>\geq 7</math> lat włączonych do badań klinicznych wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie okresu leczenia obejmującego 4,5 roku (średni czas trwania leczenia wynosi około 4 lat). U trzech</p>

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

z 8 (37,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku <7 lat wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,2 roku. Najczęstszymi objawami były dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, zaczerwienienie twarzy i zmęczenie. Ciężkie reakcje na wlew występowały niezbyt często: zgłaszano objawy takie jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności/wymioty, obrzęk angioneurotyczny z uczuciem ucisku w gardle, świst oddechowy i opuchnięcie języka. Inne objawy związane z wlewem mogą obejmować zawroty głowy i nadmierne pocenie się. Przegląd zdarzeń sercowych wykazał, że reakcje infuzyjne mogą wiązać się ze stresem hemodynamicznym uruchamiającym zdarzenia sercowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej sercowymi objawami choroby Fabry'ego.

Początek występowania objawów związanych z infuzją miał miejsce najczęściej 2-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia produktem *Replagal*®, jednak sporadycznie zgłaszano również późniejszy początek występowania objawów (po roku). Objawy zmniejszały się wraz z upływem czasu. Jeśli wystąpią łagodne lub umiarkowane odczyny w trakcie wlewu, należy natychmiast podjąć odpowiednie postępowanie. Wlew można chwilowo przerwać (5 do 10 minut) aż do ustąpienia objawów, po czym można go ponownie podawać. Łagodne i przemijające objawy mogą nie wymagać leczenia lub przerwania wlewu. Ponadto podanie doustnie lub dożylnie przed rozpoczęciem podawania produktu *Replagal*® środków przeciwhistaminowych i/lub kortykosteroidów na 1 - 24 godziny przed wlewem może zapobiec wystąpieniu objawów w przypadkach, w których konieczne było leczenie objawowe.

#### *Reakcje nadwrażliwości*

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości lub anafilaktyczne, należy natychmiast przerwać podawanie produktu *Replagal*® i podjąć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych leczenia w nagłych przypadkach.

#### *Przeciwciała przeciwko białku*

Podobnie jak w przypadkach innych produktów leczniczych zawierających białko, u pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko białkom. U około 24% mężczyzn leczonych produktem *Replagal*® zaobserwowano niskie miano powstających przeciwciał IgG. Na podstawie ograniczonych danych stwierdzono, że ten odsetek jest mniejszy (7%) w populacji dzieci i młodzieży płci męskiej. Przeciwciała IgG powstały po około 3-12 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach do 54 miesięcy terapii produktem *Replagal*® u 17% pacjentów nadal wykrywano przeciwciała. Natomiast u 7% pacjentów, u których wykryto przeciwciała wykazano wytworzenie się tolerancji immunologicznej, na podstawie zniknięcia mian przeciwciał IgG w czasie leczenia. U pozostałych 76% pacjentów nie wykrywano przeciwciał przez cały okres leczenia. U pacjentów pediatrycznych w wieku > 7 lat u 1 na 16 pacjentów płci męskiej w trakcie trwania badania stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie  $\alpha$ . W przypadku tego pacjenta nie wykryto nasilenia działań niepożądanych. U pacjentów pediatrycznych w wieku < 7 lat u 0 na 7 pacjentów płci męskiej stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie  $\alpha$ . W trakcie badań klinicznych u bardzo ograniczonej liczby pacjentów zgłaszano graniczne wyniki dodatnie dotyczące obecności przeciwciał IgE, niezwiązanej z reakcją anafilaktyczną.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

W przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą może być ograniczona, prawdopodobnie w

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

wyniku nieodwracalnych zmian patologicznych w nerkach. W takich wypadkach upośledzenie funkcji nerek utrzymuje się w przewidywanych granicach naturalnej progresji choroby.

Leczenie produktem *Replagal*<sup>®</sup> powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać preparatu agalzydazy  $\alpha$  nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 26/02/2018). Dostęp do bezpłatnego leczenia (finansowanego przez firmę Shire) produktem leczniczym Replagal ma jedynie część pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym z zastosowaniem agalzydazy  $\alpha$  prowadzonym na terenie Polski.

Warto zaznaczyć, że produkt Replagal<sup>®</sup> w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (1 mg/ml.; 1 fiol. 3.5 ml; kod EAN: 5909990999514) jest finansowany ze środków publicznych ze 100% poziomem refundacji w 7 krajach Unii Europejskiej o PKB zbliżonym do Polski (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Węgry i Chorwacja).

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy *Replagal*<sup>®</sup> nie był do tej pory poddany ocenie AOTMiT w trybie wynikającym z ustawy refundacyjnej. Odnaleziono natomiast stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT z dnia 12 sierpnia 2013 w sprawie oceny leku *Fabrazyme*<sup>®</sup> (agalzydaza  $\beta$ ) w programie lekowym „Leczenie choroby Fabry’ego”. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego *Fabrazyme*<sup>®</sup> (agalzydaza  $\beta$ ) we wskazaniu: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego (niedobór  $\alpha$ -galaktozydazy A), w ramach terapeutycznego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (AOTMiT 162/2013).

Jako uzasadnienie wskazano, że opublikowane wyniki badań nie wykazują istotnego wpływu preparatu na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania dotyczące jakości życia przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Zwrócono uwagę, iż poprawę wyników u pacjentów uzyskuje się jedynie w zakresie parametrów laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a nie klinicznych. Dodatkowo terapia ERT jest obciążona wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych. Ponadto cena leku wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. Badania kliniczne uzasadniające skuteczność preparatu zostały przeprowadzone na osobach pełnoletnich z objawami choroby, wykazując istotne różnice w reakcji na lek w zależności od płci. Z tego względu Rada Przejrzystości AOTMiT uważa za niezasadne objęcie terapią wszystkich osób powyżej 8 roku życia, bez objawów choroby, w oparciu jedynie o badania laboratoryjne i molekularne (AOTMiT 162/2013). Należy także podkreślić, że wnioskowana populacja docelowa została oparta na ogólnych i szerokich zapisach rejestracyjnych, a nie obejmowała pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem na podstawie badania genetycznego oraz wystąpieniem pierwszych objawów powikłań, którzy odniosą największą korzyść z enzymatycznej terapii zastępczej.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu *Replagal*<sup>®</sup> w leczeniu pacjentów chorych na chorobę Fabry’ego (ICD-10 E75.211) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania agalzydazy  $\alpha$  w leczeniu choroby Fabry'ego odnaleziono na stronach AWMSG, CADTH, HAS, PTAC i PBAC. Należy zwrócić uwagę, że przedstawione poniżej rekomendacje agencji technologii medycznych pochodzą sprzed kilku lub kilkunastu lat. Podczas powstawania niektórych z nich, eksperci nie dysponowali wieloma danymi dostępnymi obecnie. Wobec powyższego, może to stanowić przyczynę negatywnych rekomendacji dotyczących preparatu *Replagal*<sup>®</sup> w leczeniu choroby Fabry'ego. Mając na uwadze te ograniczenia, poniższe opisy decyzji należy traktować orientacyjnie. Przegląd rekomendacji, z uwzględnieniem kluczowych wniosków, zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najnowszych.

**Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu *Replagal*<sup>®</sup>.**

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2011	negatywna	Brak przekonujących dowodów na poprawę funkcjonowania narządów i zahamowanie progresji choroby.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2009	z ograniczeniami	Brak typowych rekomendacji. Odnaleziono przegląd badań klinicznych oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów agalzydazy $\alpha$ i $\beta$ .
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2007	pozytywna	Wg rekomendacji produkt <i>Replagal</i> <sup>®</sup> powinien być stosowany u pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego.

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2004	negatywna	Brak istotnego wpływu produktu leczniczego <i>Replagal</i> ® na przebieg choroby.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2002	pozytywna	Leczenie pierwszego wyboru u pacjentów > 17 r.ż. z rozpoznaniem choroby Fabry'ego.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	bd.	bd.	bd.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	bd.	bd.	bd.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	bd.	bd.	bd.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	bd.	bd.	bd.

Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych rekomendacji finansowych, należy podkreślić, że charakteryzują się one znaczącym rozrzutem czasowym i nie są aktualne, a część z nich powstała ponad dekadę temu, przez co charakteryzują się znaczącymi ograniczeniami, gdyż przy ich wydawaniu nie uwzględniono nowszych, dostępnych obecnie badań klinicznych potwierdzających efektywność kliniczną enzymatycznej terapii zastępczej.

Odnaleziono wytyczne wydane w 2011 roku przez *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*. Eksperti PTAC odrzucili wniosek o refundację produktu agalzydazy  $\alpha$  (*Replagal*®) w leczeniu choroby Fabry'ego w dawce 0,2 mg/kg co dwa tygodnie. Wg komitetu, mechanizm działania agalzydazy  $\alpha$  i agalzydazy  $\beta$  jest nie do odróżnienia, a ponadto nie stwierdzono żadnych dowodów na znaczącą różnicę pomiędzy tymi dwoma preparatami w odniesieniu do wpływu na końcowe punkty surogatowe i kliniczne, za wyjątkiem zwiększonej produkcji przeciwciał produkowanych po podaniu agalzydazy  $\beta$  w dawce 1 mg/kg co dwa tygodnie. Członkowie PTAC uznali ocenę bezpieczeństwa agalzydazy  $\alpha$  za obciążoną ograniczeniami. Wpływ produktu na klinicznie istotne punkty końcowe pozostał niejasny. Komitet uznał, że agalzydaza  $\alpha$  i agalzydaza  $\beta$  to preparaty kosztowne, z ograniczonymi dowodami skuteczności klinicznej

**Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

i niewystarczającą efektywnością kosztową. Stwierdzono, iż pomimo udowodnionego wpływu tych leków na zmniejszenie stężenia GL-3 w surowicy i narządach, nie potwierdzono wpływu tego efektu na poprawę funkcjonowania narządów czy opóźnienia progresji klinicznej u pacjentów z chorobą Fabry'ego (PTAC 2011).

Nie odnaleziono szczegółowych rekomendacji zaproponowanych przez **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)**, jednak odnaleziono przegląd badań klinicznych, opublikowany w 2009 roku, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo preparatów agalzydazy  $\alpha$  (*Replagal*<sup>®</sup>) i agalzydazy  $\beta$  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>) stosowanych w ramach programu lekowego (LSDP, z ang. *Life Saving Drug Program*) w leczeniu choroby Fabry'ego. Ze względu na niewystarczające dowody wskazujące na jakąkolwiek kliniczną różnicę w skuteczności podczas stosowania agalzydazy  $\alpha$  i  $\beta$ , PBAC zaleca zmniejszenie ceny preparatu *Fabrazyme*<sup>®</sup> do osiągnięcia wysokości kosztów terapii produktem *Replagal*<sup>®</sup> przypadających na jednego pacjenta, biorąc pod uwagę brak różnic w skuteczności klinicznej obu preparatów. Ogółem, wg ekspertów PBAC, nie stwierdzono biochemicznych lub farmakologicznych dowodów wyjaśniających 5-krotną różnicę w efektywnych dawkach (0,2 mg/kg dla *Replagal*<sup>®</sup> i 1 mg/kg dla *Fabrazyme*<sup>®</sup>) (PBAC 2009).

Eksperti **All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)** wydali pozytywną rekomendację w 2007 roku, zalecając stosowanie produktu *Replagal*<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ ) w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Zalecana dawka leku to 0,2 mg/kg dożylnie przez 40 minut raz na dwa tygodnie. Pacjenci otrzymujący leczenie zostali włączeni do rejestru *Fabry Outcomes Survey*. AWMSG zaleca producentom agalzydazy  $\alpha$  i agalzydazy  $\beta$  utworzenie wspólnej bazy danych. Terapia powinna być prowadzona pod nadzorem lekarza doświadczonego w postępowaniu z chorobą Fabry'ego lub inną wrodzoną chorobą metaboliczną. Wymaga się, aby leczenie było stosowane zgodnie z przyjętymi wytycznymi w wyznaczonych do tego ośrodkach (AWMSG 2007).

Odnaleziono także negatywną rekomendację wydaną w 2004 roku przez **Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)**, która nie zaleca stosowania produktu *Replagal*<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ ) w leczeniu choroby Fabry'ego. Dokonano przeglądu opublikowanych i nieopublikowanych badań porównujących stosowanie agalzydazy  $\alpha$  z placebo u pacjentów z chorobą Fabry'ego i na ich podstawie uzasadniono swoją decyzję. Stwierdzono, iż preparat *Replagal*<sup>®</sup> nie wykazywał istotnego klinicznie wpływu na przebieg choroby zarówno w badaniach randomizowanych jak i obserwacyjnych. Wg ekspertów CADTH terapia agalzydazą  $\alpha$  niesie ryzyko rozwoju przeciwciał, które mogą upośledzić działanie leku i zwiększyć ryzyko reakcji podczas infuzji, jednakże zaznaczają, że wnioski te wymagają dalszych badań. W rekomendacjach

zwrócono uwagę na brak wiarygodnych badań długoterminowych, dlatego istotne punkty końcowe jak np. uszkodzenie nerek, ocena jakości życia czy masa mięśniowa lewej komory zostały oszacowane na podstawie danych uzyskanych z *Fabry Outcome Survey (Beck 2006)*. Informacje uzyskane z tego rejestru są niemiarodajne ze względu na małą liczbę pacjentów wyselekcjonowanych nieznanymi metodami. Dodatkowo wykazano, że roczna terapia agalzydazą  $\alpha$  dla jednego, 70-kilogramowego pacjenta to koszt 239 200 \$. Producent leku nie zapewnił rzetelnych informacji na temat efektywności kosztowej tego produktu (*CADTH 2004*). Należy jednak podkreślić, że powyższa rekomendacja pochodzi sprzed 14 lat, co oznacza, że dostęp do wiarygodnych badań oceniających skuteczność  $\alpha$ -agalzydazy A był ograniczony. W związku z powyższym opinię należy traktować jedynie orientacyjnie.

Odmienne rekomendacje zostały zaproponowane przez *Haute de Autorite Sante (HAS)* w 2002 roku. Na podstawie badań klinicznych sformułowano wytyczne leczenia choroby Fabry'ego z zaleceniem stosowania agalzydazy  $\alpha$  (*Replagal*®) jako leczenia pierwszego wyboru u pacjentów powyżej 17 r.ż. z potwierdzoną diagnozą. Czas trwania infuzji powinien wynosić około 40 minut, lek zaleca się podawać co 14 dni. Dodatkowo eksperci HAS podkreślają, że jedyną alternatywą dla tego leku jest preparat agalzydazy  $\beta$  (*Fabrazyme*®) (*HAS 2002*).

Data ostatniego wyszukiwania: 27 marzec 2018 roku.

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Obecnie żaden z leków stosowanych w ramach enzymatycznej terapii zastępczej we wnioskowanym wskazaniu nie jest finansowany ze środków publicznych. W Polsce, w ramach programu charytatywnego (finansowanego przez producenta), stosowany jest u wybranych pacjentów preparat agalzydaza  $\beta$  (*Fabrazyme*<sup>®</sup>) zarejestrowany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (*ChPL Fabrazyme 2017*). Nie jest on objęty finansowaniem ze środków publicznych.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że stosowanie agalzydazy  $\alpha$  i  $\beta$  jest zalecane w leczeniu choroby Fabry'ego u dorosłych mężczyzn z klasyczną postacią choroby, dorosłych kobiet i dzieci z ciężkimi objawami w międzynarodowych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (*Australian Government Department of Health 2015, HAS 2010, ACMG 2011, EFWG 2015, NHS 2005, Kanadyjskie wytyczne leczenia choroby Fabry'ego 2016, Wytyczne Panelu Międzynarodowych Ekspertów 2016, ACP-ASIM 2003, Wytyczne Francuskiej Grupy Ekspertów ds. Choroby Fabry'ego 2007*). Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu choroby Fabry'ego.

W leczeniu choroby Fabry'ego stosuje się także produkt migalastat (*Galafold*<sup>®</sup>), który w powyższej analizie nie został uznany jako komparator, ponieważ nie jest dostępny w Polsce. Lek wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją (*ChPL Galafold 2017*). Ogranicza to możliwość jego zastosowania tylko do pewnej podgrupy pacjentów, poza tym lek ten ma inny mechanizm działania w porównaniu do enzymatycznego leczenia zastępczego.

Biorąc pod uwagę brak refundacji w polskich warunkach jakiegokolwiek formy leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego, jako podstawowy komparator należy wskazać leczenie objawowe (placebo w przypadku badań z grupą kontrolną i zaślepieniem), które będzie zależało od rodzaju i stopnia ciężkości pojawiających się w przebiegu choroby powikłań. Trudno tu jednoznacznie wskazać konkretne postępowanie, biorąc pod uwagę zróżnicowanie odnośnie wieku, w którym wystąpią powikłania, ich rodzaju i ciężkości oraz chorób współistniejących. Takie postępowanie objawowe może obejmować terapię przeciwbólową w neuropatii, jak również przewlekłą dializoterapię w skrajnej niewydolności nerek albo przeszczepienie serca w jego krańcowym przeroście.

Drugi lek stosowany w enzymatycznej terapii zastępczej – agalzydaza  $\beta$  (*Fabrazyme*, również nieobjęty w Polsce refundacją), o bardzo podobnym mechanizmie działania, w warunkach polskich nie może być uznany za komparator. Wynika to przede wszystkim z faktu, że nie jest to technologia finansowana ze środków publicznych i dlatego nie można określić jej kosztu z perspektywy płatnika publicznego. Ponadto, ze względu na przypuszczalnie bardzo wysokie koszty terapii i konieczność przewlekłego, wieloletniego jej stosowania samofinansowanie jej przez chorych wydaje się mało prawdopodobne. Zatem w tym przypadku trudno uznać tę technologię za dostępną w Polsce. Natomiast biorąc pod uwagę oczekiwane ograniczenia dostępnych danych klinicznych ze względu na rzadkość występowania ocenianego schorzenia, zróżnicowany przebieg choroby, mnogość rodzajów i ciężkości potencjalnych powikłań narządowych w zależności od podłoża genetycznego, płci i wieku ocenianej grupy pacjentów, należy oczekiwać, że ocena kliniczna będzie wymagała rozszerzenia ocenianych danych na ogólnie rozumianą enzymatyczną terapię zastępczą, obejmującą zastosowanie agalzydazy  $\alpha$  i  $\beta$ , celem potwierdzenia zasadności takiego leczenia w chorobie Fabry'ego (wtedy kryteria włączenia badań dla leku *Fabrazyme* powinny obejmować także badania RCT umożliwiające ocenę tego leku versus placebo/brak leczenia przyczynowego oraz badania dotyczące ogólnie zastosowania ERT, obejmujące agalzydazę alfa i beta łącznie jako terapię, a bez rozróżniania wyników dla poszczególnych interwencji).

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych, w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe, odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Choroba Fabry'ego stanowi jednostkę chorobową o przewlekłym i wieloletnim przebiegu, przy czym narażające przez całe życie objawy i powikłania prowadzą ostatecznie do znacznego ograniczenia jakości życia i skracają przeżycie pacjentów. Z tego powodu, zgodnie z wytycznymi, w ocenie należy uwzględnić przeżycie całkowite. Należy jednak mieć na uwadze, że choroba Fabry'ego jest zaliczana do schorzeń rzadkich i przeprowadzenie wiarygodnych badań z randomizacją i grupą kontrolną na odpowiedniej liczbie pacjentów, pozwalającej ocenić wpływ enzymatycznej terapii zastępczej na częstość występowania poszczególnych objawów, może być utrudnione lub wręcz niemożliwe. Ograniczenie to dotyczy także oceny przeżycia całkowitego, która wymaga uwzględnienia okresu obserwacji obejmującego dziesiątki lat. Wobec powyższego, omawiana jednostka chorobowa jest przykładem schorzenia, w którym analiza przeżycia całkowitego jest utrudniona. Rejestr zgonów z powodu choroby Fabry'ego był prowadzony w ramach FOS (z ang. *Fabry Outcome Survey*) od 2001 roku, ale dane dotyczące zgonów pacjentów (8 przypadków) nie są wystarczające do przeprowadzenia prawidłowej analizy przeżycia chorych i nie uzupełniają wyników uzyskanych w ramach badań z randomizacją.

Z tego powodu Europejska Agencja Leków (z ang. *European Medicines Agency*) w dokumencie dotyczącym zaleceń przy projektowaniu badań klinicznych, prowadzonych na małych populacjach chorych, opisując dobór punktów końcowych zwraca uwagę na istotność uwzględnienia czasu do progresji choroby i klinicznie istotnych punktów końcowych. W ramach klinicznie istotnych punktów końcowych w chorobie Fabry'ego można wskazać obecność i stopień ciężkości poszczególnych powikłań narządowych, np. stopień niewydolności nerek - ze względu na znaczny wpływ uszkodzenia tego narządu na stan zdrowia pacjentów. Eksperti EMA podkreślają również konieczność uwzględnienia parametrów, dotyczących jakości życia, mierzonych za pomocą wiarygodnych skal, dedykowanych do poszczególnych objawów (EMA 2006).

Biorąc pod uwagę powyższe analiza skuteczności klinicznej enzymatycznej terapii zastępczej powinna objąć ocenę przeżycia całkowitego, a także specyficznych powikłań narządowych choroby Fabry'ego, czas do ich wystąpienia, nasilenie i progresję: powikłań nerkowych, sercowo-naczyniowych, żołądkowo-



---

jelitowych, bólu neuropatycznego i zużycia leków przeciwbólowych. W analizie należy uwzględnić także oceniane powszechnie w badaniach klinicznych punkty zastępcze – stężenia Gb3 w surowicy i osadzie moczu, spichrzanie Gb3 w tkankach, przewodnictwo nerwowe, czucie temperatury i wibracji, wydzielanie potu. Biorąc pod uwagę znaczący wpływ powikłań narządowych na jakość życia pacjentów należy również uwzględnić ten punkt końcowy w ocenie klinicznej. Analiza bezpieczeństwa enzymatycznej terapii zastępczej powinna obejmować zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (serious), poważne (severe), związane z leczeniem (treatment-related), prowadzące do zakończenia leczenia, a także immunogenność i tolerancję wlewów dożylnych.

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agalzydazy  $\alpha$  (Replagal®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego w ramach programu lekowego, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMIT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMIT 4/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

Tabela 22. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i> )	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt Replagal – agalzydaza alfa (AGA-a),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt Replagal lub Fabrazyme po-</li> </ul>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(I. z ang. <i>Intervention</i> )	<p>podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień (EOW), we wlewach dożylnych (IV) trwających około 40 minut</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enzymatyczna Terapia Zastępcza (ERT, z ang. Enzyme Replacement Therapy): Replagal i Fabrazyme, w przypadku badań bez randomizacji, w których wyniki podano łącznie dla obu leków</li> </ul>	<p>dawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania</p>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak leczenia przyczynowego/placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fabrazyme, migalastat</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, wystąpienie specyficznych powikłań narządowych, czas do ich wystąpienia, nasilenie i ocena progresji – powikłania nerkowe, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, ból neuropatyczny i zużycie leków przeciwbólowych, ocena stężenia Gb3 w surowicy i osadzie moczu, ocena spichrzania Gb3 w tkankach, przewodnictwo nerwowe, czucie temperatury i wibracji, wydzielanie potu, jakość życia.</li> <li>Ocena bezpieczeństwa terapii: tolerancja wlewu, zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (serious), poważne (severe), związane z leczeniem (treatment-related), prowadzące do zakończenia leczenia, immunogenność.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka i farmakodynamika, czynniki predykcyjne, ocena złogów Gb3 w materiale biopsyjnym jako jedyny oceniany punkt końcowy</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT – porównanie AGA-a vs brak leczenia, placebo; lub AGA-b vs placebo (leki w prawidłowym dawkowaniu), w populacji <math>\geq 10</math> pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT oceniające nieprawidłowe dawkowanie leku</li> <li>Wielkość próby <math>&lt; 10</math></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania bez randomizacji – eksperymentalne, obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru, kart szpitalnych itd. oceniające AGA-a lub ogółem ERT (AGA-a i AGA-b), stosowane dłużej niż 1 rok, w populacji powyżej 100 pacjentów (nie dotyczy badań z grupą kontrolną)</li> <li>Badania bez randomizacji z grupą kontrolną dla przynajmniej 50 chorych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania bez randomizacji oceniające wyłącznie AGA-b (produkt Fabrazyme)</li> <li>Badania bez randomizacji oceniające populację <math>&lt; 100</math> pacjentów (nie dotyczy badań z grupą kontrolną)</li> <li>Badania bez randomizacji o okresie obserwacji krótszym niż 1 rok</li> <li>Opisy przypadków, badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania w populacji dzieci – nie wprowadzono kryterium ograniczającego na czas trwania leczenia i wielkość próby (brak jakichkolwiek opublikowanych badań w populacji dzieci z FD liczącej <math>&gt; 100</math> pacjentów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania w populacji dzieci <math>&lt; 7</math> roku życia otrzymujących terapię ERT</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy systematyczne oceniające produkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne nie będące</li> </ul>

Replagal® (agalazydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Replagal (AGA-a) lub ogółem ERT (AGA-a i AGA-b) opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (tj. od 2008 roku).	przeглядami systematycznymi lub przeglądy systematyczne oceniające tylko AGA-b

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (agalzydaza alfa) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012). W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (agalzydaza alfa) i komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie użyteczności kosztów należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Replagal w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

---

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania agalzydazy alfa we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia agalzydazą alfa jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Replagal w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowy.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych, należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem terapii agalzydazą alfa. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się przeprowadzenie analizy wrażliwości. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOT-MiT 2016), w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

### 10.1 Charakterystyka produktu leczniczego *Fabrazyme*<sup>®</sup> (agalzydaza-β)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 22 listopada 2017 r. (*ChPL Fabrazyme 2017*).

Tabela 23. Opis komparatora – *Fabrazyme*<sup>®</sup> (agalzydaza-β).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/01/188/001 Fabrazyme <sup>®</sup> 35 mg, 1 fiolka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/01/188/002 Fabrazyme <sup>®</sup> 35 mg, 5 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/01/188/003 Fabrazyme <sup>®</sup> 35 mg, 10 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/01/188/004 Fabrazyme <sup>®</sup> 5 mg, 1 fiolka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/01/188/005 Fabrazyme <sup>®</sup> 5 mg, 5 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/01/188/006 Fabrazyme <sup>®</sup> 5 mg, 10 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 sierpnia 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 sierpnia 2006
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki	22 listopada 2017 r.

Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



<b>Produktu Leczniczego</b>	
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy.
<b>Kod ATC</b>	A16AB04
<b>Dostępne preparaty</b>	<i>Fabrazyme</i> <sup>®</sup> 35 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji <i>Fabrazyme</i> <sup>®</sup> 5 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<b>Mechanizm działania</b> Uzasadnieniem do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej jest przywrócenie aktywności enzymatycznej do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, w ten sposób zapobiegając, stabilizując lub odwracając postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian. Po podaniu dożylnym agalzydaza $\beta$ jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonki naczyń oraz komórek mięszzowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.
	<b>Właściwości farmakokinetyczne</b> Po dożylnym podaniu agalzydazy $\beta$ dorosłym pacjentom w dawkach 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. wartości AUC wzrastały bardziej niż proporcjonalnie do dawki z powodu zmniejszonego klirensu, co wskazuje na jego wysycenie. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zależał od dawki i zawierał się w przedziale od 45 do 100 minut. Po podaniu w infuzji agalzydazy $\beta$ dorosłym pacjentom przez w przybliżeniu 300 minut w dawce 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnie stężenie $C_{max}$ w osoczu wynosiło od 2000 ng/ml do 3500 ng/ml, a wartość $AUC_{inf}$ od 370 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ do 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ . Wartość $V_{ss}$ wynosiła od 8,3 l do 40,8 l, klirens osoczowy od 119 ml/min do 345 ml/min, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji od 80 do 120 minut. Agalzydaza $\beta$ jest białkiem i dlatego przypuszcza się, że jest metabolizowana na drodze hydrolizy wiązań peptydowych. Tak, więc nie wydaje się, aby upośledzona czynność wątroby wpływała na farmakokinetykę agalzydazy $\beta$ w sposób istotny klinicznie. Uważa się, że eliminacja agalzydazy $\beta$ przez nerki jest mniej znaczącą drogą jej usuwania.
	<b>Dzieci i młodzież</b> Farmakokinetykę produktu <i>Fabrazyme</i> <sup>®</sup> oceniano również w dwóch badaniach z udziałem dzieci. W jednym z tych badań, 15 dzieci, z dostępnymi danymi farmakokinetycznymi, w wieku od 8,5 do 16 lat, o masie ciała od 27,1 do 64,9 kg, leczono dawką 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie. W tej populacji masa ciała nie miała wpływu na klirens agalzydazy $\beta$ . Początkowy klirens wynosił 77 ml/min przy objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wynoszącej 2,6 l; okres półtrwania wynosił 55 min. Po serokonwersji IgG nastąpiło zmniejszenie klirensu do 35 ml/min, zwiększenie $V_{ss}$ do 5,4 l i okresu półtrwania do 240 min. W powiązaniu ze zmianami serokonwersji wystąpiło dwu-, trzykrotne zwiększenie ekspozycji na podstawie AUC i $C_{max}$ . Po zwiększeniu ekspozycji po serokonwersji nie wystąpiły nieoczekiwane problemy dotyczące bezpieczeństwa stosowania. W innym

Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Wskazanie**

badaniu, 30 dzieci, z dostępnymi danymi farmakokinetycznymi, w wieku od 5 do 18 lat leczono dwoma schematami z mniejszymi dawkami, 0,5 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie, średnia wartość klirensu wyniosła odpowiednio 4,6 i 2,3 ml/min/kg mc., średnia wartość  $V_{ss}$  wyniosła odpowiednio 0,27 i 0,22 l/kg, a średnia wartość okresu półtrwania w fazie eliminacji wyniosła odpowiednio 88 i 107 minut. Po serokonwersji IgG nie stwierdzono wyraźnej zmiany wartości Cl (odpowiednio: +24% i +6%), podczas gdy wartość  $V_{ss}$  była 1,8 i 2,2-krotnie większa, przy niewielkim spadku końcowej wartości  $C_{max}$  (odpowiednio: do -34% i -11%) oraz braku zmiany wartości AUC (odpowiednio: -19% i -6%).

Produkt leczniczy *Fabrazyme*<sup>®</sup> jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór  $\alpha$ -galaktozydazy A). Produkt *Fabrazyme*<sup>®</sup> jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.

Zalecana dawka produktu leczniczego *Fabrazyme*<sup>®</sup> wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.

W badaniach klinicznych stosowano schematy dawkowania z mniejszymi dawkami. W jednym z tych badań, przeprowadzonym u dorosłych pacjentów płci męskiej, stwierdzono, że u niektórych pacjentów po podaniu początkowej dawki 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 6 miesięcy, dawka 0,3 mg/kg mc. stosowana co 2 tygodnie może podtrzymać zmniejszanie złogów GL-3 w pewnych typach komórek; długofalowe znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało jednak ustalone

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

**Dawkowanie i sposób podawania****Szczególne grupy pacjentów***Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawki leku.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego *Fabrazyme*<sup>®</sup> u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dlatego nie można obecnie zalecić schematu dawkowania u tych pacjentów.

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego *Fabrazyme*<sup>®</sup> u dzieci w wieku od 0 do 7 lat. Na podstawie aktualnie dostępnych

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Przeciwwskazania**

danych nie można zalecić schematu dawkowania u dzieci w wieku od 5 do 7 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 0 do 4 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci w wieku 8-16 lat

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

**Immunogenność**

Ponieważ agalzydaza  $\beta$  (r-h $\alpha$ GAL) jest rekombinowanym białkiem, u pacjentów z niewielką lub z brakiem rezydualnej czynności enzymu można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U większości pacjentów przeciwciała IgG przeciwko r-h $\alpha$ GAL pojawiają się najczęściej w ciągu 3 miesięcy od pierwszego podania produktu leczniczego Fabrazyme<sup>®</sup>. Podczas badań klinicznych w miarę upływu czasu, u większości serododatnich pacjentów stwierdzono zarówno zmniejszenie miana przeciwciał (na podstawie więcej niż czterokrotnego zmniejszenia miana przeciwciał pomiędzy najwyższym pomiarem a ostatnim pomiarem u 40% pacjentów), tolerancję (brak wykrywalnych przeciwciał potwierdzony przez 2 kolejne analizy radioimmunoprecypitacji u 14% pacjentów) jak i brak zmian (35% pacjentów).

**Reakcje związane z infuzją**

U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-h $\alpha$ GAL istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IAR, ang. infusion associated reactions), które są określane jako reakcje niepożądane występujące w dniu podania infuzji. W przypadku takich pacjentów, podczas ponownego 4 podawania agalzydazy  $\beta$  należy zachować ostrożność. Należy monitorować stężenie przeciwciał. Podczas badań klinicznych u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Częstość występowania takich reakcji malała wraz z upływem czasu. Podczas badań klinicznych pacjenci, u których pojawiły się łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją podczas leczenia agalzydazą  $\beta$  kontynuowali leczenie po zmniejszeniu szybkości podawania produktu leczniczego (~ 0,15 mg/min; 10 mg/godzinę) i (lub) stosowaniu premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, paracetamolem, ibuprofenem i (lub) kortykosteroidami.

**Nadwrażliwość**

Tak, jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów leczniczych zawierających białko, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I). Jeśli wystąpią ciężkie reakcje typu alergicznego lub typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fabrazyme<sup>®</sup> i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych obowiązujących w leczeniu nagłych przypadków. W badaniu klinicznym sześciu pacjentom z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał IgE lub z dodatnim wynikiem testu skórniego na produkt ponownie ostrożnie podawano produkt leczniczy Fabrazyme<sup>®</sup>. Podczas tego badania klinicznego produkt był podawany w małej dawce i z mniejszą szybkością infuzji (1/2 dawki leczniczej z 1/25 początkowej standardowo zalecanej szybkości). Jeśli pacjent toleruje produkt leczniczy, dawkę można zwiększyć do osiągnięcia dawki leczniczej wynoszącej 1 mg/kg mc., a w miarę dalszej poprawy tolerancji szybkość podawania można stopniowo zwiększać.

Pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek

U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme<sup>®</sup> na nerki może być ograniczony.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji**

Leczenie produktem leczniczym *Fabrazyme*<sup>®</sup> powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

**Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## 10.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu choroby Fabry'ego

W warunkach polskich, żaden z leków stosowanych w ramach enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby Fabry'ego nie jest refundowany ze środków publicznych (MZ 26/02/2018).

## 10.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Brak aktualnie obowiązującego programu lekowego w leczeniu choroby Fabry'ego w Polsce (MZ 26/02/2018).

## 10.4 Wnioskowany program lekowy

Tabela 24. [Redacted]

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ ) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego









## Zakres świadczenia gwarantowanego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )**

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## 11 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## 12 Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzania lipidów wg klasyfikacji ICD-10 E75 (ICD-10). .....	14
Tabela 2. Definicje pewnego i niepewnego rozpoznania choroby Fabry'ego ( <i>Smid 2014, EFWG 2015</i> ).....	22
Tabela 3. Częstość występowania choroby Fabry'ego na świecie ( <i>Orphanet 2010</i> ). .....	32
Tabela 4. Tabela kosztów bezpośrednich dla rozpoznania choroby Fabry'ego na świecie. ....	33
Tabela 5. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E75 ( <i>ZUS 2017</i> ). .....	34
Tabela 6. Postępowanie w leczeniu zaburzeń czynności nerek w przebiegu choroby Fabry'ego ( <i>Orphanet 2010</i> ).....	41
Tabela 7. Postępowanie w leczeniu zaburzeń czynności serca w przebiegu choroby Fabry'ego ( <i>Orphanet 2010, Linhart 2006</i> ).....	41
Tabela 8. Postępowanie w leczeniu zaburzeń układu nerwowego w przebiegu choroby Fabry'ego ( <i>Orphanet 2010</i> ). .....	42
Tabela 9. Wskazania do ERT wg kanadyjskich wytycznych ( <i>Sirrs 2017</i> ). .....	45
Tabela 10. Wytyczne postępowania w leczeniu objawowym choroby Fabry'ego wg wytycznych kanadyjskich z 2005 r.; ( <i>Clarke 2005</i> ).....	47
Tabela 11. Rekomendacje dotyczące postępowania w przewlekłym bólu neuropatycznym, występującym w chorobie Fabry'ego ( <i>Politei 2016</i> ). .....	48
Tabela 12. Rekomendacje dotyczące postępowania w ostrym bólu neuropatycznym występującym w chorobie Fabry'ego ( <i>Politei 2016</i> ).....	49
Tabela 13. Kryteria wdrożenia enzymatycznej terapii zastępczej ( <i>Australian Government 2015</i> ). .....	50
Tabela 14. Leczenie objawowe choroby Fabry'ego wg ACMG 2006 ( <i>ACMG 2006</i> ).....	51
Tabela 15. Wskazania do ERT wg CEFT ( <i>HAS 2010</i> ).....	53
Tabela 16. Postępowanie objawowe w chorobie Fabry'ego wg HAS ( <i>HAS 2010</i> ). .....	54
Tabela 17. Rekomendacje rozpoczęcia ERT u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego w zależności od postaci choroby ( <i>Ortiz 2018</i> ).....	55
Tabela 18. Leczenie wspomagające dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego ( <i>Ortiz 2018</i> ).....	56
Tabela 19. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Fabry'ego.....	59
Tabela 20. Opis ocenianej interwencji – Replagal® (agalzydaza $\alpha$ ). .....	68
Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Replagal®. ....	74

---

Tabela 22. Kryteria PICOS.....	82
Tabela 23. Opis komparatora – <i>Fabrazyme</i> <sup>®</sup> (agalzydaza- $\beta$ ).....	88
Tabela 24. [REDACTED].....	94

## 13 Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu choroby Fabry'ego (Yuasa 2017)..	21
Wykres 2. Algorytm diagnostyczny pacjentów z izolowanym LVH i niepewną diagnozą FD (Smid 2014)...	23
Wykres 3. Algorytm diagnostyczny choroby Fabry'ego (Laney 2013).....	25
Wykres 4. Objawy kliniczne choroby Fabry'ego uwzględniając wiek pacjenta (Mehta 2010).....	31

## 14 Piśmiennictwo

- ACMG 2006** Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*. American College of Medical Genetics. September 2006, vol. 8, No. 9.  
Dostęp on line: <https://www.nature.com/gim/journal/v8/n9/pdf/gim200691a.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 28.03.2018r.
- ACMG 2011** Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, et al. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *ACMG Standards and Guidelines, Genetics in Medicine*. Volume 13, Number 5, May 2011.
- ACP-ASIM 2003** Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *American College of Physicians - American Society of Internal Medicine* 2003; 138:338-346.
- Aerts 2007** Aerts JM, Groener JE, Kuiper Sijmen, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *PNAS* February 26, 2008, vol. 105, no.8
- AOTMiT 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 162/2013** 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”. Dostęp on-line: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/126/SRP/U\\_23\\_397\\_130812\\_stanowisko\\_162\\_Fabrazyme\\_5mg.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/SRP/U_23_397_130812_stanowisko_162_Fabrazyme_5mg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 05.09.2017
- AOTMiT 2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydazy  $\beta$ ) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry’ego. Analiza Weryfikacyjna. 2.08.2013 Warszawa  
Data ostatniego dostępu: 16.08.2017
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>  
Data ostatniego dostępu: 12.09.2017 r.
- Australian Government 2015** Australian Government Department of Health. Life saving Drugs Programme (LSDP) guidelines and application form for subsidised treatment for Fabry disease. January 2015.  
Data ostatniego dostępu: 28.03.2018r.
- AWA Fabrazyme 2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydazy beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry’ego. Analiza Weryfikacyjna. 2.08.2013 Warszawa
- AWMSG 2007** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report. Agalsidase  $\alpha$  (Replagal®) Shire Human Genetic Therapies. Advice No: 1107 – October 2007.  
Dostęp on line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/11>



Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.

- Beck 2006** Beck M. Chapter 16: Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. W: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease. Perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis 2006.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11581/>  
Data ostatniego dostępu: 05.02.2018r.
- Bodzioch 2014** Bodzioch M, Łapicka-Bodzioch K. Choroba Fabry’ego. Medycyna Praktyczna, 23.12.2014.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/111408,choroba-fabryego,1>  
Data ostatniego dostępu: 05.02.2018r.
- Bokhari 2017** Bokhari SR, Al Aboud AM. Fabry Disease. StatPearls (internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017. 11 Jun 2017  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/?report=reader>  
Data ostatniego dostępu: 05.02.2018r.
- Brymora 2008** Brymora A, Trafny R, Bogucka S i wsp. Choroba Andersona i Fabry’ego – trudności diagnostyczne. Od manifestacji gastroenterologicznych do rozpoznania choroby nerek. Pol Arch Med. Wewn., 2008; 118 (11):670-674.
- CADTH 2004** Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Agalsidase  $\alpha$  (Replagal™- Transkaryotic Therapies Inc.). November 24, 2004.  
Dostęp on line pod adresem:  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Replagal\\_2004Nov24.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Replagal_2004Nov24.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.
- ChPL Fabrazyme 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme 26/10/2017 Fabrazyme - EMEA/H/C/000370 -N/0102z dnia 22.11.2017.  
Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.
- ChPL Galafold 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Galafold. 11/05/2017 Galafold -EMEA/H/C/004059 - II/0009 Z dnia, 30.05.2017.  
Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.
- ChPL Replagal 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego 21/11/2017 Replagal -EMEA/H/C/000369 -IAIN/0096 z dnia 21.11.2017r.  
Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.
- Clarke 2005** Clarke LA, Clarke JTR, Sirrs S, et al. Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada. November 2005.
- COMP 2011** Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Alpha-galactosidase A for the treatment of Fabry disease. 17 November 2011. EMA/COMP/235368/2008 Rev.1

- Connock 2006** Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10, No. 20
- D'Angelo 2013** D'Angelo G, Capasso S, Sticco L, et al. Glycosphingolipids: synthesis and function. FEBS Journal 280 (2013) 6338-6353.
- Desnick 2003** Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003; 138:338-346
- EFWG 2015** Biegstraaten et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015)  
Data ostatniego dostępu: 28.03.2018r.
- Elliott 2017** Elliott PM. Fabry disease: a rare condition emerging from the darkness. Circ Cardiovasc Genet. 2017 Aug; 10(4).
- EMA 2006** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. London, 27 July 2006 Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005.
- EMA 2017** European Medicines Agency. 3 May 2017. EMA/159926/2017 Public summary of opinion on orphan designation.
- Eng 2001** Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase a replacement therapy in Fabry's disease. N Eng J Med., Vol 345, No. 1, 5 lipiec 2001.
- EPAR Replagal 2015** European Medicines Agency. EMA/396624/2015 EMEA/H/C/000369. Replagal agalzydaza alfa. Dostęp on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human\\_med\\_001029.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WCOB01ac058001d124)
- Fabrazyme 2017** Fabrazyme agalsidase  $\beta$ . Fabry disease. Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.Fabrazyme.com/healthcare/Fabry-Disease/Information-for-Specialists.aspx>  
Data ostatniego dostępu: 5.02.2018r.
- Germain 2006** Germain DP. General aspects of X-linked diseases. W: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease. Perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis, 2006.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11593/>  
data ostatniego dostępu: 05.02.2018r.
- Guerard 2017** Guerard N, Oder D, Nordbeck P, et al. Lucerastat, an iminosugar for substrate reduction therapy: tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics in patients with Fabry disease of enzyme replacement. Clin Pharmacol Ther 2017 Jul 12
- Guest 2011** Guest JF, Concolino D, Di Vito R, et al. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry diseases in Italy. Eur J Clin Invest 2011; 41 (7): 710-718.
- HAS 2002** Haute Autorite de Sante. Commission de la transparence. Avis de la commsion 20 fevrier

2002. Dostęp on line pod adresem:  
<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020895.pdf>  
 Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.

- HAS 2010** Haute Autorite de Sante. Guide – affection de longue duree. Maladie de Fabry. Protocole national de diagnostic et de soins. Novembre 2010  
 Dostęp on-line: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald\\_17\\_pnds\\_fabry\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_17_pnds_fabry_vd.pdf)  
 Data ostatniego dostępu: 28.03.2018r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hsuan-Chieh 2013** Hsuan-Chieh L, Yu-Hsiu H, Yann-Jang C, et al. Plasma globotriaosylsphingosine (lysoGb3) could be a biomarker for Fabry Disease with a Chinese hotspot late-onset mutation (IVS4+919G>A). Clinica Chimica Acta 426 (2013) 114-120.
- Hughes 2007** Hughes DA, Elliot PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart 2008; 94: 153-158
- Hughes 2013** Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism 109 (2013) 269-275.
- ICD-10** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Wydanie 2008. Wydane przez Światową Organizację Zdrowia w 2009 r.  
 Dostęp on-line:  
<http://wyszukiwarka.icd10.pl/index.php>  
 data ostatniego dostępu: 06.02.2018r.
- Ivleva 2017** Ivleva A, Weith E, Mehta A, et al. The influence of Patient-Reported Joint Manifestations of Quality of Life in Fabry Patients. JIMD Rep. 2018 Jan 30.
- Kirkegaard 2013** Kirkegaard T. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. Expert Opinion on Orphan Drugs (2013) 1(5):385-404.
- Kokot 2017** Kokot F. Choroba Fabry’ego. W : Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2017. Medycyna Praktyczna. Kraków.
- Laney 2013** Laney DA, Bennet RL, Clarke V, et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel (2013) 22:555-564.
- Lidove 2007** Lidove O, Bekri S, Goizet C, et al. Maladie de Fabry : propositions d’un groupe d’experts francais concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients. Presse Med. 2007; 36: 1084-1097
- Linhart 2006** Linhart A. Heart in Fabry disease. W: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease. Perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis 2006.  
 Dostęp on-line:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11576/?report=reader>

Data ostatniego dostępu: 06.02.2018r.

- Maggon 2007** Maggon K. R&D Paradigm Shift and Billion-Dollar Biologics. W: Handbook of Pharmaceutical Biotechnology. Wiley-Interscience A. John Wiley & Sons, Inc., Publication. 2007.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<http://library.nuft.edu.ua/ebook/file/Gad2007.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 06.02.2018r.
- Mahmud 2014** Mahmud HM. Fabry's Disease – A comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. Vol. 64, No. 2, February 2014.
- Mauer 2017** Mauer M, Kopp JB, et al. Clinical features and diagnosis of Fabry Disease. UpToDate 2017.
- Mehta 2003** Mehta AB. Treatment of lysosomal storage disorders. BMJ volume 327, 30 August 2003.
- Mehta 2010** Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. Med. 2010; 103:641-659.
- Michalik 2017** Roman Michalik. Niewidoczna choroba, niewidoczni pacjenci. Raport, kwiecień 2017. Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/02/2018** Obwieszczenie z dnia 26 lutego 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 roku (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13).
- Nakao 2003** Nakao S, Kodama C, Takenaka T et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a „renal variant” phenotype. Kidney International, Vol. 64 (2003), pp 801-807.
- NHS 2005** Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. NHS Specialised Services Documents 30/11/2010  
Data ostatniego dostępu: 05.09.2017  
Dostęp on-line pod adresem:  
[https://www.researchgate.net/publication/265541198\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Diagnosis\\_and\\_Management\\_of\\_Anderson-Fabry\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/265541198_Guidelines_for_the_Diagnosis_and_Management_of_Anderson-Fabry_Disease)  
Data ostatniego dostępu: 02.03.2018
- Nowak 2017** Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, et al. Plasma lysoGb3: a useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry Disease heterozygotes.
- Orphanet 2010** Germain DP. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Disease 2010, 5:30
- Orphanet 2012** Germain DP. Orphanet. Fabry disease. Marzec 2012  
Dostęp on-line pod adresem:

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=94&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=fabry-disea-se&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry-disease&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=fabry-disea-se&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Fabry-disease&title=Fabry-disease&search=Disease_Search_Simple)  
Data ostatniego dostępu: 5.02.2018

- Orphanet 2013** Rombach SM, Hollak CEM, Linthorst GE et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013.
- Orphanet 2015** Arends et al. Quality of life in patients with Fabry disease: systematic review of the literature. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:77
- Orphanet 2016** Orphanet Report Series. Lista chorób rzadkich i synonimów w porządku alfabetycznym. Maj 2016  
Dostęp on-line pod adresem:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista\\_chor-b\\_rzadkich\\_w\\_porzdku\\_abetycznym.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porzdku_abetycznym.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 14.08.2017
- Orphanet 2017** Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases. Nr 1, czerwiec 2017.  
Dostęp on-line:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 14.08.2017
- Ortiz 2018** Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited : Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab, 2018 Feb 28 pii : S1096-7192(17)30768-0  
Data ostatniego dostępu : 28.03.2018r.
- PBAC 2009** Public Summary Document. November 2009 PBAC Meeting.  
Dostęp on line pod adresem:  
[http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Agalsidase\\_Fabry\\_Review\\_PSD\\_2009-11\\_FINAL.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Agalsidase_Fabry_Review_PSD_2009-11_FINAL.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.
- Petkow-Dimitrow 2004** Petkow-Dimitrow P, Undas A. Choroba Fabry’ego – przyczyna „uleczalnej” postaci kardiomiopatii przerostowej. Forum Kardiologów 2004, 9, 1, 9-15
- Politei 2016** Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. CNS Neuroscience & Therapeutics 22 (2016) 568-576  
Data ostatniego dostępu: 28.03.2018r.
- PTAC 2011** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. 10-11 November 2011.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2011-11.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 27.03.2018r.

- Sakuraba 2017** Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme Replacement Therapy. Clin Exp Nephrol. 2017 Dec 29
- Schiffmann 2006** Schiffmann R, Moore DF. Neurological effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease. W: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease Perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis 2006  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11595/?report=reader>
- Sheppard 2011** Sheppards MN. The heart in Fabry's disease. Cardiovascular Pathology 20 (2011) 8-14.
- Sirrs 2017** Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017. Data ostatniego dostępu: 28.03.2018
- Smid 2014** Smid BE, Van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry Disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. International Journal of Cardiology 177 (2014) 400-408.
- Szuścik 2015** Szuścik I, Bazan-Socha S. Objawy oczne choroby Fabry'ego. Ophthatherapy vol. 2/Nr 2(6)/2015 (s. 130-135)
- Targets & Therapy 2007** Pastyorek GM. Agalsidase alfa (Replagal™) in the treatment of Anderson-Fabry disease. Biologics: Targets & Therapy 2007:1(3) 291-300
- Tylki-Szymańska 2006** Tylki-Szymańska A. Lizosomalne choroby spichrzeniowe. Medycyna Praktyczna. 13.02.2006  
Dostęp on-line pod adresem:  
<http://www.mp.pl/artykuly/27463,lizosomalne-choroby-spichrzeniowe,1>  
Data ostatniego dostępu: 05.08.2017
- Yuasa 2017** Yuasa T, Takenaka T, Higuchi K et al. Fabry disease. Journal of Echocardiography 03 Jul 2017, 15(4):151-157
- ZUS 2017** Opracowanie na podstawie danych dostępnych na Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.  
Dostępne on-line pod adresem : <http://psz.zus.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 5.02.2018
- Żuraw 2011** Żuraw W, Golicki D, Jurecka A i wsp. Quality of life among polish Fabry patients – a cross-sectional study quality of life among polish Fabry patients. Cent. Eur. J. Med. 6(6); 2011: 741-749