



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 99/2018 z dnia 15 października 2018 roku

w sprawie oceny leku Replagal (agalzydaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiole. 3,5 ml, kod EAN: 5909990999514, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uznaje za zasadne finansowanie leku pod warunkiem wprowadzenia mechanizmu ograniczania wydatków płatnika publicznego (capping).

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- zamiast zapisu „ [redacted] ” zapis: [redacted]
- [redacted].

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych tj globotriaosyloceramidu (oznaczonego symbolem Gb3 lub GL-3, zwanego również triheksozydem ceramidu (CTH)), substratu glikosfingolipidowego dla α -galaktozydazy A.

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

Agalzydaza alfa (AGA) katalizuje hydrolizę Gb3, odszczepiając końcową resztę galaktozy od cząsteczki. Leczenie enzymem spowodowało zmniejszenie



gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiąższowych. Agalzydaza alfa została wytworzona w hodowli komórek ludzkich, aby zapewnić profil glikozylacji u ludzi, który wpływa na wychwyty przez receptory fosforanu-6- mannozy na powierzchni komórek docelowych. Wniosek dotyczy długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Replagal ma być podawany w dawce [REDACTED].

Dowody naukowe

Chorobę Fabry'ego leczy się przyczynowo oraz objawowo. Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby. Leczenie przyczynowe, polega na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy, ERT), czyli podawaniu rekombinowanego analogu naturalnego enzymu we wlewie dożylnym, co dwa tygodnie. Leczenie pozwala przede wszystkim na spowolnienie postępowania choroby, a w części przypadków prowadzi do ustępowania niektórych objawów. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu α -galaktozydazy: agalzydaza alfa (Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme).

Dostępna jest również terapia chaperonowa. Pierwszym zatwierdzonym w Unii Europejskiej białkiem opiekuńczym przeznaczonym do leczenia chorych z chorobą Fabry'ego jest migalastat (lek Galafold). Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form AGA-a, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. W związku z tym, że dotyczy tylko niektórych mutacji, nie jest on skuteczny u wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego.

W toku obecnej analizy otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych, wg których obecna liczba chorych w naszym kraju wynosi od 45 do 72 osób, z czego leczonych ocenianą technologią, po objęciu jej refundacją, wyniosłaby ok. 40-58 osób.

W literaturze dostępnych jest 5 zagranicznych rekomendacji klinicznych. Zodnalazionych wytycznych wynika, że leczenie choroby Fabry'ego jest wskazane w przypadkach wystąpienia objawów narządowych, za wyjątkiem mężczyzn z klasyczną postacią choroby, u których leczenie rekomendowane jest nawet bez występowania objawów somatycznych. Obecnie leczenie choroby Fabry'ego ograniczone jest do dwóch terapii: zastępczej terapii enzymatycznej (ERT) oraz terapii chaperonowej, w ramach której obecnie dopuszczony do stosowania (zarówno w UE jak i w USA) w tym wskazaniu jest tylko migalastat.

Rekomendacje kanadyjskie Sirrs 2017 wskazują, że wyboru pomiędzy terapiami należy dokonywać indywidualnie u każdego pacjenta, natomiast należy wziąć pod uwagę, że terapia chaperonowa jest skuteczna tylko u części pacjentów z określonymi mutacjami genów.

W ramach terapii ERT można stosować zamiennie dwa leki: agalzydazę alfa (produkt leczniczy Replagal) i agalzydazę beta (Fabrazyme). Autorzy międzynarodowych rekomendacji Politei 2015 zwracają uwagę, że bezpośrednie porównanie obu leków nie wykazało przewagi w klinicznych punktach końcowych pomiędzy pacjentami leczonymi jednym lub drugim preparatem. W rekomendacjach kanadyjskich Sirrs 2017 nadmieniono, że dane z badań klinicznych wskazują również na stabilność parametrów nerek i serca u pacjentów, którzy przeszli z agalzydazy beta na agalzydazę alfa w okresie niedoboru pierwszego leku.

Wśród autorów rekomendacji EFWG 2015 istnieją rozbieżności co do leczenia terapią ERT pacjentów poniżej 16 roku życia. Część ekspertów biorących udział w tworzeniu rekomendacji EFWG 2015 dopuszczała możliwość leczenia chłopców poniżej 16 lat z klasyczną postacią choroby Fabry'ego.

W rekomendacjach, jako potencjalny problem przy stosowaniu terapii ERT, wskazywano występujące po infuzji agalzydazy reakcje z przeciwciałami, które zmniejszają skuteczność leku oraz mogą powodować działania niepożądane. Dodatkowym problemem jest kwestia dużych kosztów leczenia ERT.

Terapia agalzydazą alfa jest skuteczna lekiem zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wyniki badań RCT wykazały istotną statystycznie przewagę agalzydazy alfa w porównaniu z placebo w zakresie redukcji nasilenia bólu. Ponadto istotnie statystycznie korzystniejsze były wyniki odnośnie zwiększania klirensu kreatyniny, zwiększania występowania prawidłowych kłębuszków nerkowych, zmniejszania liczby kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium, redukcji masy lewej komory serca oraz spadku stężenia Gb3 w osoczu i w osadzie moczu.

Wyniki badań opartych na rejestrach medycznych również wskazują na korzystne efekty leczenia AGA w zakresie stabilizacji większości ocenianych parametrów kardiologicznych, nefrologicznych, a także związanych z nasileniem bólu. W zakresie oceny jakości życia odnotowano istotną statystycznie poprawę dla kohorty 59 pacjentów z badania Hoffmann 2005 w pierwszym roku leczenia, a poprawa ta utrzymywała się do końca drugiego roku terapii. Wśród pacjentów leczonych AGA w badaniu Mehta 2009 odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika LVMI, natomiast w badaniach Beck 2004, Hoffmann 2005 oraz Mehta 2009 istotną statystycznie poprawę w odczuwaniu dolegliwości bólowych. W badaniach dotyczących populacji dziecięcej w większości parametrów nie zaobserwowano istotnych zmian, jedynie

w zakresie odczuwania bólu, w każdym badaniu raportowano spadek jego nasilenia.

W badaniach dotyczących leczenia agalzydazą alfa nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do placebo, występowały łagodne reakcje związane z wlewem oraz miano przeciwciał IgG 1:2. Odnośnie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie AGA-a w miejsce obecnie dostępnego leczenia podtrzymującego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AGA-a vs BSC wyniósł [redacted]/QALY w wariancie z RSS oraz [redacted]/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ponadto wartości te są wyższe niż w wariancie podstawowym wnioskodawcy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł. We wniosku 1mg AGA leku Replagal z RSS wynosi [redacted], co daje średni koszt dawki jednorazowej (0,2 mg/kg mc. co 2 tygodnie) [redacted] z uwzględnieniem RSS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Replagal jest obecnie refundowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 8 krajach o poziomie PKB zbliżonym do Polski. Poziom refundacji w 23 z 24 krajów wynosi 100%.

Główne argumenty decyzji

Stosowanie AGA-a w miejsce obecnie dostępnego leczenia podtrzymującego jest droższe ale i skuteczniejsze. Głównym argumentem decyzji jest problem ekonomiczny wynikający z kosztów przekraczających próg opłacalności terapii opisany w ustawie o refundacji. W związku z tym, bezwzględnym warunkiem pozytywnego stanowiska Rady jest wprowadzenie mechanizmu cappingu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.30.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: »Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)«”. Data ukończenia: 4 października 2018.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Shire Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Shire Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Shire Polska Sp. z o.o.).