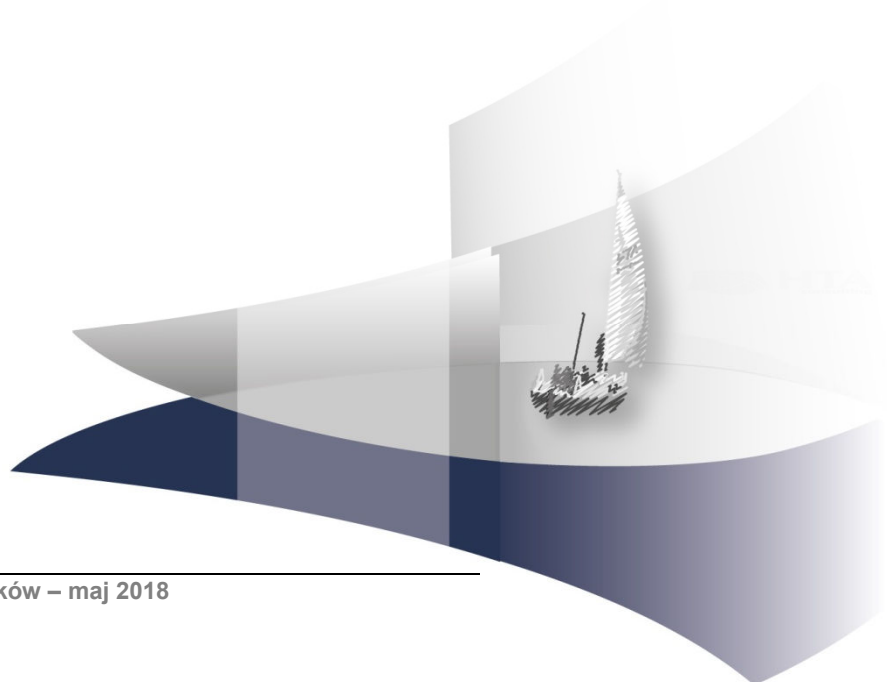


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

AGALZYDAZA BETA (FABRAZYME®) W LECZENIU CHOROBY FABRY'EGO

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.2.1. Dane światowe.....	9
2.2.2. Dane polskie	10
2.2.3. Liczebność populacji docelowej.....	11
2.3. Etiologia i patogenez.....	11
2.4. Rozpoznanie	13
2.5. Obraz kliniczny.....	14
2.6. Powikłania i rokowanie.....	17
2.7. Leczenie	19
3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ	22
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	22
3.2. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	30
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	32
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	32
4.2. Rekomendacje finansowe	32
4.3. Proponowany program lekowy.....	34
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE	37
6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW.....	38
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW.....	40
7.1. Agalzydaza beta.....	40
7.2. Agalzydaza alfa.....	41
7.3. BSC.....	43
7.4. Migalastat.....	43

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	45
8.1. Populacja docelowa	45
8.2. Interwencja	45
8.3. Komparatory	45
8.4. Punkty końcowe	45
8.5. Metodyka badań	46
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	47
9.1. Analiza kliniczna	47
9.2. Analiza ekonomiczna	47
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	48
9.4. Podsumowanie	48
10. BIBLIOGRAFIA	50
11. SPIS TABEL, ILUSTRACJI I WYKRESÓW	53
11.1. Spis tabel	53
11.2. Spis ilustracji	53
11.3. Spis wykresów	53

INDEKS SKRÓTÓW

ACMG	Amerykańskie wytyczne dotyczące leczenia choroby Fabry'ego (<i>American Collage of Medical Genetics</i>)
alfa-GAL A	alfa-galaktozydaza A
AGL-A	Agalzydaza alfa
AGL-B	Agalzydaza beta
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChF	Choroba Fabry'ego
CKD	Przewlekła choroba nerek (<i>Chronic Kidney Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EFWG	Europejskie wytyczne dotyczące leczenia choroby Fabry'ego (<i>European Fabry Working Group</i>)
eGFR	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FDWG	Wytyczne Panelu Ekspertów dotyczące leczenia choroby Fabry'ego (<i>Fabry Delphi Working Group</i>)
Gb3	Globotriaosyloceramid (<i>Globotriaosylceramide</i>)
GFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GLA	Gen dla alfa-galaktozydazy A

HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
lyso-Gb3	Globotriaosylosfingozyna (<i>Globotriaosylosphingosine</i>)
MPE	Wytyczne Międzynarodowego Panelu Ekspertów
MWT	Maksymalna grubość ściany (<i>Maximal wall thickness</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NYHA	Skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego do oceny niewydolności serca (<i>New York Heart Association</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
SRT	Terapia redukująca substrat (<i>Substrate reduction therapy</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper limit normal</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie agalzydazy beta (Fabrazyme®), stosowanej w populacji pacjentów w wieku 8 lat i starszych, z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniających kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu obejmującym leczenie choroby Fabry'ego (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego agalzydazy beta oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania agalzydazy beta oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. przedstawienie kosztów terapii agalzydazą beta oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać agalzydazę beta w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie agalzydazy beta ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Choroba Fabry'ego (ChF) jest ultrarzadką chorobą genetyczną, której przyczyną jest mutacja w genie kodującym enzym alfa-galaktozydazę A. Fizjologiczną funkcją tego enzymu jest rozkład sfingolipidów wchodzących w skład błon komórkowych. Niedobór aktywności alfa-galaktozydazy A (alfa-GAL A) prowadzi do gromadzenia się w komórkach (spichrzania) nierozłożonych przez enzym substancji lipidowych, głównie globotriaosyloceramidu (Gb3). Wraz z upływem czasu gromadzony w komórkach Gb3 prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia tkanek i narządów, co skutkuje skróceniem długości życia, wywołanego m.in. częstym występowaniem udarów, niewydolnością funkcji nerek i serca oraz pogorszeniem jakości życia z powodu silnych dolegliwości bólowych oraz obecności innych objawów, w tym: neurologicznych, żołądkowo-jelitowych czy skórnych [1].

Pacjenci z chorobą Fabry'ego zmuszeni są do życia nie tylko z ciężkimi dolegliwościami bólowymi i chorobowymi, ale również ze świadomością nieuchronnego postępu choroby oraz odliczaniem czasu do wystąpienia zagrażających życiu powikłań takich jak udary, zawały oraz niewydolność nerek, spowodowanych postępującą niesprawnością organów wewnętrznych. Sytuacja pacjentów z chorobą Fabry'ego jest o tyle rozpaczliwa, iż przy braku szans nie tylko na wyleczenie swej choroby, ale i braku dostępu do odpowiedniego leczenia hamującego postęp choroby, niezależnie od wysiłku klinicystów, stan zdrowia pacjentów będzie ulegał systematycznemu pogorszeniu [2, 3].

Głębsze poznanie patomechanizmu choroby Fabry'ego oraz postęp w zakresie inżynierii genetycznej zaowocowały w 2001 r. rejestracją dwóch preparatów zawierających syntetyczny enzym alfa-GAL A: agalzydazę beta (AGL-B; Fabrazyme®) oraz agalzydazę alfa (AGL-A; Replagal®) [4, 5]. Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania obydwu preparatów jako leczenia zapobiegającego postępowaniu choroby, a w niektórych przypadkach również pozwalającego na cofanie zmian wywołanych chorobą, wykazano zarówno na podstawie badań randomizowanych [6, 7], jak i dużych badań obserwacyjnych w ramach rejestrów zrzeszających pacjentów z chorobą Fabry'ego (*Fabry Registry*, *Fabry Outcome Survey*) [8–10]. Ponadto od 2016 r. pacjenci z chorobą Fabry'ego z obecnością wrażliwych mutacji mogą być również leczeni terapią chaperonową w postaci migalastatu [11].

Pomimo udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa oraz dostępności na rynku obydwu agalzydaz, jak dotąd polscy pacjenci jako jedyni w Unii Europejskiej nie mają możliwości leczenia przyczynowego, obejmującego enzymatyczną terapię zastępczą (ERT, *enzymatic replacement therapy*), ze względu na wysokie koszty preparatów i brak ich finansowania ze środków publicznych. Według informacji udostępnionych przez Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego jedynie część pacjentów otrzymała możliwość leczenia ERT, przy czym w zdecydowanej większości są to pacjenci, którzy w przeszłości brali udział w badaniach klinicznych, sponsorowanych przez producentów leku, tym niemniej dostęp do powyższych terapii nie jest dożywotnio zagwarantowany. Pozostali pacjenci, w tym nowo zdiagnozowane dzieci oraz osoby młode, skądinąd najlepiej odpowiadające na leczenie ze względu na stosunkowo niewielkie uszkodzenia narządów wywołane akumulacją Gb3, nie są objęci leczeniem przyczynowym ze względu na brak możliwości włączenia do programów charytatywnych [2, 12, 13].

Istnieje zatem uzasadniona potrzeba zaspokojenia potrzeb terapeutycznych pacjentów z chorobą Fabry'ego (*clinical unmet need*). Potrzeba ta jest podkreślana zarówno przez pacjentów, jak i przez ekspertów klinicznych [3, 14]. Dotychczasowy brak finansowania wyżej wymienionej terapii, wydaje się o tyle niesprawiedliwy, iż leczenie innych chorób spichrzeniowych, przynależących do tego samego kodu ICD-10 E75.2, o analogicznej etiologii i sposobie leczenia przyczynowego, jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych (np. załącznik B.23: „Leczenie choroby Gauchera”, załącznik B.60: „Leczenie choroby Gauchera typu I”) [15].

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Choroba Fabry'ego (ICD-10-CM: E75.21) jest ultraradką, wrodzoną, wieloukładową chorobą spichrzeniową z grupy sfingolipidoz, której przyczyną jest niedobór aktywności lizosomalnego enzymu alfa-galaktozydazy A (alfa-GAL A), spowodowany mutacją w zlokalizowanym na chromosomie X genie dla tego enzymu (*GLA Xq22*). Niedobór alfa-GAL A prowadzi do zaburzeń metabolizmu glikosfingolipidów, a w szczególności globotriaosyloceramidu (Gb3), który stopniowo gromadząc się w komórkach tkanek i narządów, prowadzi do ich niewydolności [1, 16, 17].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Dane światowe

Choroba Fabry'ego należy do grupy chorób ultraradkich i jest drugą najczęściej występującą chorobą z grupy innych sfingolipidoz (ICD-10: E75.2). Światowy współczynnik zapadalności dla choroby Fabry'ego szacuje się w granicach 1,7–2,5/100 tys. (1/40–60 tys.) wśród mężczyzn oraz 0,85/100 tys. (1/117 tys.) w populacji ogólnej [16]. Całkowita liczba pacjentów z chorobą Fabry'ego może być jednak znacznie większa ze względu na trudności w prawidłowym rozpoznaniu choroby. Wczesne oszacowania epidemiologiczne wskazywały na wskaźniki chorobowości na poziomie 0,85/100 tys. (1/117 tys.) w Australii, 0,2/100 tys. (1/468 tys.) w Holandii oraz 0,12/100 tys. (1/833 tys.) w Portugalii [18]. Nowsze oszacowania wskaźników chorobowości, bazujące na badaniach przesiewowych pod kątem mutacji w genie *GLA* wśród noworodków, wskazują na znacznie częstsze rozpowszechnienie choroby, wynoszące: 32/100 tys. (1/3100) w północno-zachodnich Włoszech, 33/100 tys. (1/3000) w Austrii, 77/100 tys. (1/1300) na Tajwanie, 12,8/100 tys. (1/7800) oraz 66,7/100 tys. (1/1500) odpowiednio w stanach Waszyngton i Missouri (USA) [18]. Jak dotąd nie oszacowano współczynników śmiertelności z powodu choroby Fabry'ego, jednakże przyjmuje się, iż przeżycie całkowite wśród mężczyzn z chorobą Fabry'ego jest o ok. 20 lat krótsze względem populacji ogólnej, natomiast u kobiet o ok. 10–15 lat [19].

Dane dotyczące rozpowszechnienia choroby można częściowo uzyskać z prowadzonych przez firmy Genzyme (Sanofi) oraz Shire ogólnoswiatowych rejestrów pacjentów z chorobą Fabry'ego (*Fabry Registry*, *Fabry Outcome Survey*), zbierających dane demograficzne i kliniczne pacjentów leczonych odpowiednio agalzydazą beta i agalzydazą alfa, a także w przypadku obydwu rejestrów pacjentów niepoddanych ERT. Według raportu z listopada 2016 r. obserwowanych w ramach rejestru *Fabry Registry* było 2 449 mężczyzn oraz 3 085 kobiet, z czego 1 061 mężczyzn (43,3%) oraz 1 318 kobiet

(42,7%) pochodziło z krajów europejskich [20]. Analogiczne dane pochodzące z *Fabry Outcome Survey* wskazują, iż w styczniu 2017 r. w rejestrze obserwowano 3 112 pacjentów, w tym 1 749 kobiet i 1 363 mężczyzn. Spośród wszystkich pacjentów około 62% pochodziło z Europy [21]. Dane pochodzące z obu rejestrów należy interpretować, mając na uwadze fakt, że część pacjentów mogła zostać zakwalifikowana równocześnie do obu z nich, zwłaszcza pacjenci nieleczeni czy pacjenci, u których doszło do zmiany leczenia w okresie ograniczonej podaży rynkowej produktu leczniczego Fabrazyme®.

2.2.2. Dane polskie

Dane epidemiologiczne dla polskich pacjentów dotkniętych chorobą Fabry'ego nie zostały sprecyzowane. Jak dotąd nie przeprowadzono żadnego badania epidemiologicznego, które poruszałoby tę kwestię, a w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia nie są gromadzone dane dla pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego (E75.21), stąd nie można jednoznacznie określić wskaźników zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności dla tej jednostki chorobowej. [22]

Jedynie dane gromadzone przez NFZ odnoszą się do liczby pacjentów chorujących na inne sfingolipidozy (ICD-10: E75.2), wśród których znajdują się również pacjenci z chorobą Fabry'ego. Liczba pacjentów z rozpoznaniem E75.2 na przestrzeni ostatnich kilku lat wzrosła ze 181 pacjentów w 2011 r. do 281 pacjentów w 2016 r. (Tabela 1) [22]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Liczba ta może być zaniżona, gdyż prawdopodobnie nie uwzględnia pacjentów z nierozpoznaną postacią choroby, np. ze względu na bezobjawowe nosicielstwo lub manifestację objawów wyłącznie ze strony jednego układu lub narządu, lub pojawienie się dolegliwości w późnym wieku. Ze względu na charakter dziedziczenia związany z chromosomem X choroba Fabry'ego jest częściej diagnozowana u mężczyzn niż u kobiet.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szacowana częstość występowania choroby Fabry'ego podawana w polskich opracowaniach wynosi 2,5/100 tys. (1/40 tys.) u mężczyzn oraz 0,85/100 tys. (1/117 tys.) w całej populacji. Badania przesiewowe wskazują, iż choroba Fabry'ego częściej występuje wśród pacjentów poddanych dializowaniu (1/500 pacjentów), z kardiomiopatią przerostową (1/100 pacjentów) oraz u pacjentów z udarem przebyłym w wieku 18–55 lat (1/20–100 pacjentów) [17].

Tabela 1.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E75.2 (Inne sfingolipidozy) wg danych NFZ [22]

Rok realizacji	Pacjenci wyłącznie z rozpoznaniem E75.2	Pacjenci z rozpoznaniem E75.2 głównym lub współistniejącym
2011	163	181
2012	168	187
2013	181	200
2014	185	206
2015	219	251
2016	252	281
I-VI 2017	193	220

2.2.3. Liczebność populacji docelowej



2.3. Etiologia i patogeneza

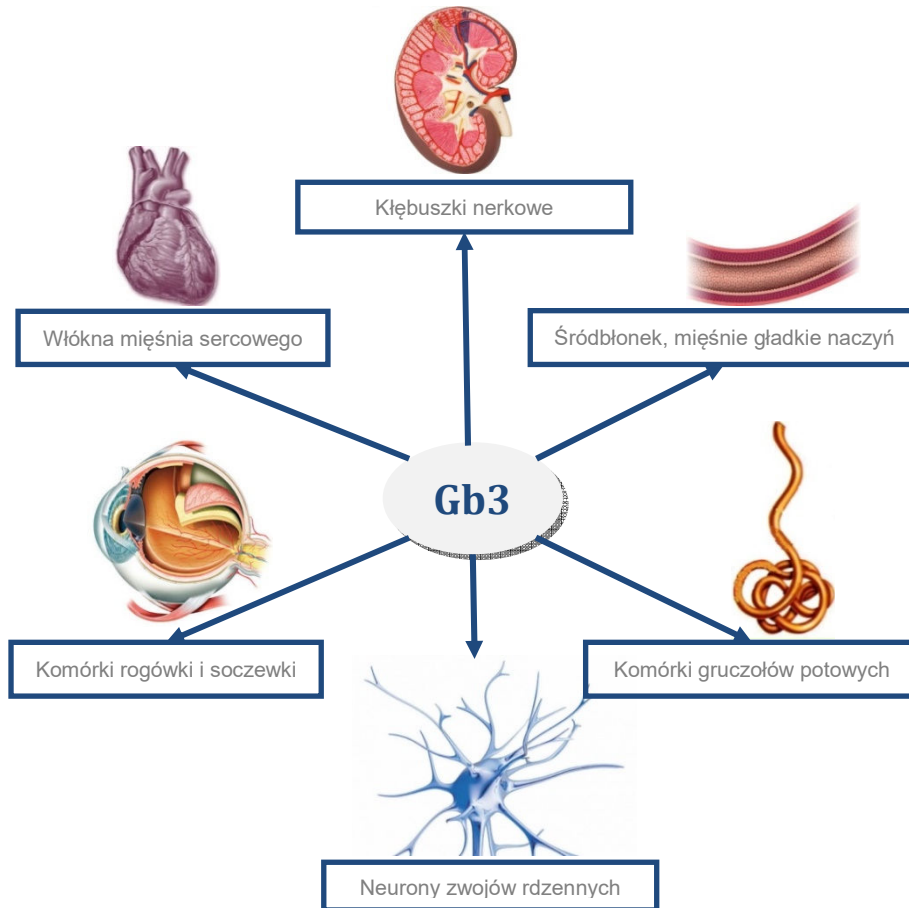
Przyczyną choroby Fabry'ego jest obecność mutacji w obrębie genu kodującego lizosomalny enzym alfa-galaktozydazę A (alfa-GAL A), znajdującego się na długim ramieniu chromosomu X (*GLA Xq22*). Do najczęściej występujących mutacji, będących przyczyną choroby Fabry'ego, należą mutacje zmiany sensu (zamiana pojedynczego nukleotydu) oraz mutacje nonsensowne, powodujące skrócenie cząsteczki enzymu, jak również delecje w obrębie genu [16]. Do tej pory wg *Human Gene Mutation Database* opisano ponad 749 mutacji będących przyczyną choroby Fabry'ego (stan na dzień: 29.05.2018 r.) [24]. Rzeczywista liczba mutacji może być nieco zawyżona, ze względu na błędny i niedokładny opis mutacji w tego typu bazach [25].

Obecność mutacji w genie *GLA* prowadzi do niedoboru aktywności alfa-GAL A, który skutkuje zaburzeniem katabolizmu glikosfingolipidów i gromadzeniem się (spichrzaniem) ich w komórkach tkanek i narządów. Wewnątrzkomórkowemu spichrzaniu podlega głównie globotriaosyloceramid (Gb3), zwany również triheksozydem ceramidu (CTH) oraz w nieznacznym stopniu galabiozyloceramid (Gb2) [1, 16, 17]. Największe znaczenie kliniczne ma gromadzenie się Gb3 w obrębie komórek śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych, włókien mięśnia sercowego, w neuronach zwojów rdzeniowych, komórkach gruczołów potowych oraz komórkach rogówki i soczewki, które prowadzi do zmian morfologicznych i funkcjonalnych wyżej wymienionych narządów, skutkując ich niewydolnością (Rysunek 1). Dokładny mechanizm uszkodzenia tkanek na skutek spichrzania Gb3 pozostaje niewyjaśniony, aczkolwiek sugeruje się, iż szczególnie istotną rolę

w większości powikłań stanowią zmiany naczyniowe powodujące niedokrwienie narządów oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [1, 16, 17].

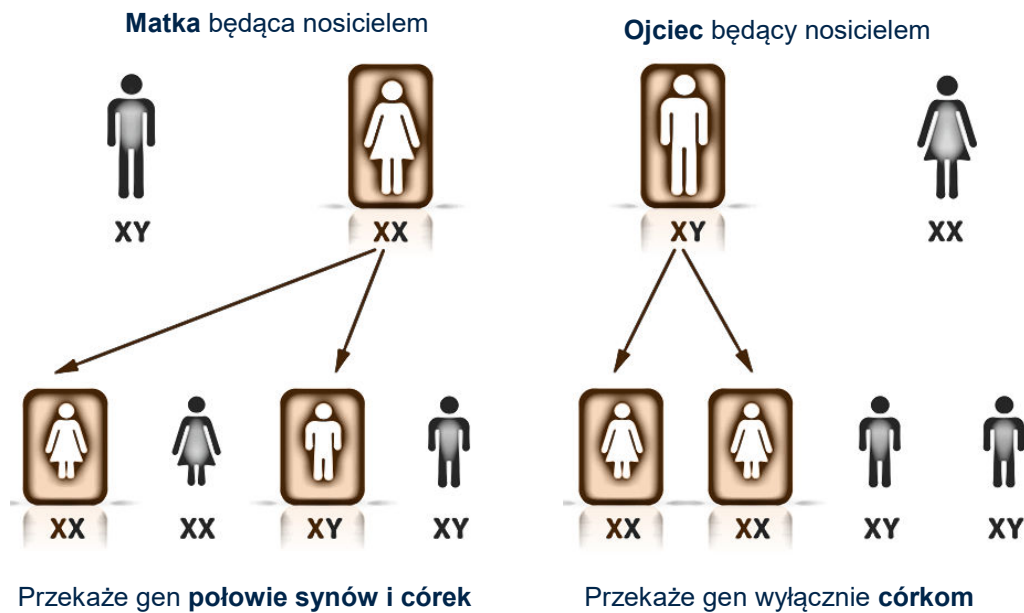
Mimo iż mutacja dotyczy chromosomów płci, choroba nie jest dziedziczona w pełni recesywnie. U nosicielek mutacji również obserwowane są objawy chorobowe, zależnie od wzoru inaktywacji chromosomu X. Schemat dziedziczenia choroby Fabry'ego przedstawiono poniżej (Rysunek 2) [26].

Rysunek 1.
Miejsca najczęstszego i najbardziej istotnego klinicznie odkładania się Gb3



Źródło: opracowanie własne na podstawie rycin odnalezionych w wyszukiwarce www.google.pl

Rysunek 2.
Schemat dziedziczenia choroby Fabry'ego [26]



2.4. Rozpoznanie

Ze względu na rzadkość występowania oraz niespecyficzne objawy rozpoznanie choroby Fabry'ego zwykle trwa od kilku do kilkunastu lat. Według informacji zawartych w Raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego „Niewidoczna choroba, niewidoczni pacjenci” zaledwie 15% przypadków diagnozowanych jest przed upływem roku. Są to zazwyczaj pacjenci, u których stwierdzono występowanie mutacji genu *GLA* w rodzinie. Rozpoznanie choroby Fabry'ego u znakomitej większości pacjentów (73%) zajmuje więcej niż 5 lat [2].

Pomocna przy stawianiu odpowiedniej diagnozy jest obecność we wczesnym dzieciństwie charakterystycznych objawów choroby Fabry'ego, takich jak: bóle kończyn (akroparestezje), zaburzenia potliwości, występowanie zmian skórnych (angiokeratoma) oraz zmian w narządzie wzroku [17].

W wypadku podejrzenia choroby Fabry'ego należy wykonać przesiewowe badanie, polegające na oznaczeniu aktywności alfa-GAL A w suchej kropli krwi lub osoczu, lub leukocytach krwi obwodowej albo fibroblastach skóry. W przypadku objawowych mężczyzn wynik badania enzymatycznego może wystarczyć do rozpoznania choroby. U kobiet, ze względu na zmienny wzór inaktywacji chromosomu X w tkankach, należy dodatkowo wykonać analizę genetyczną sekwencji kodującej gen *GLA* w celu zidentyfikowania mutacji [17].

W przypadku wykrycia nowej, nieopisanej dotąd w bazach danych, mutacji o nieustalonym znaczeniu klinicznym istnieje konieczność wykonania dodatkowych badań wykazujących zwiększoną akumulację

Gb3 w komórkach, np. stężenia Gb3 lub jego pochodnej formy (lyso-Gb3) w osoczu lub moczu, lub wycinkach histopatologicznych. Jednakże w Polsce powyższe badania nie są dostępne rutynowo [17, 27].

Według wytycznych europejskich z 2015 r. do definitywnego postawienia diagnozy choroby Fabry'ego u mężczyzn niezbędne jest potwierdzenie obniżonej aktywności alfa-GAL A do $\leq 5\%$ normy w leukocytach w badaniu enzymatycznym, obecności mutacji w genie GLA, a także stwierdzenie obecności ≥ 1 charakterystycznego dla choroby Fabry'ego objawu (ból neuropatyczny, keratopatia wirowata, angiokeratoma) lub zwiększonego stężenia Gb3/lyso-Gb3 w osoczu, lub występowania choroby Fabry'ego u członków rodziny. W przypadku diagnostyki kobiet europejskie kryteria diagnostyczne są takie same, z wyjątkiem kryterium aktywności enzymatycznej alfa-GAL A. W przypadku spełnienia pozostałych kryteriów poziom aktywności alfa-GAL A u kobiet z chorobą Fabry'ego może mieścić się w granicach normy lub być tylko nieznacznie obniżony (Tabela 2) [28].

Tabela 2.
Kryteria definitywnego rozpoznania choroby Fabry'ego wg wytycznych europejskich z 2015 r. [28].

Kryterium	Mężczyźni	Kobiety
Obecność mutacji w genie <i>GLA</i>	potwierdzona obecność mutacji w genie <i>GLA</i>	
Poziom aktywności alfa-GAL A	$\leq 5\%$ normy w leukocytach	w granicach normy lub nieznacznie obniżony
Dodatkowe	Konieczne spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • obecność ≥ 1 charakterystycznego dla ChF objawu choroby (ból neuropatyczny, keratopatia wirowata, angiokeratoma) • zwiększone stężenie Gb3/lyso-Gb3 w osoczu • występowanie ChF u członka rodziny będącego nosicielem tej samej mutacji 	

Do definitywnego rozpoznania choroby Fabry'ego konieczne jest spełnienie łącznie kryteriów odnośnie do obecności mutacji, aktywności alfa-GAL A oraz jednego kryterium dodatkowego.

2.5. Obraz kliniczny

Obraz kliniczny choroby Fabry'ego jest heterogeny i zależy od postaci oraz postępu choroby. Na podstawie zachowanej aktywności resztkowej alfa-GAL A w obrazie klinicznym choroby Fabry'ego wyróżnia się dwie postaci choroby: klasyczną i nieklasyczną. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych charakterystyk obydwu postaci (Tabela 3) [1, 17, 18]. Obraz kliniczny różni się w zależności od stadium choroby, co przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 4). Zazwyczaj u pacjentów dochodzi do progresji choroby ze stadium bezobjawowego lub stadium bólu neuropatycznego do stadium objawowego, a następnie kolejno ze stadium objawowego do stadium powikłań w obrębie jednego narządu i niewydolności wielonarządowej [29].

Tabela 3.
Postacie choroby Fabry'ego [1, 17, 18]

Charakterystyka	Postać klasyczna	Postać nieklasyczna („late-onset”)
Resztkowa aktywność alfa-GAL A	≤1% średniej wartości normy (wg niektórych źródeł ≤3%)	>1% średniej wartości normy (wg niektórych źródeł >3%)
Początek kliniczny	wczesny (pierwsze objawy w wieku 3–10 lat)	późniejszy
Występowanie	zwykle u hemizygotycznych mężczyzn	zwykle u heterozygotycznych kobiet
Przebieg	ciężki, postępujący	zróżnicowany (od bezobjawowego do ciężkiego)
Objawy choroby	Wczesne	niespecyficzne, często ograniczone do jednego narządu
	Późne	
		niewydolność nerek, kardiomiopatia przerostowa, epizody niedokrwienia mózgu, udary

Tabela 4.
Charakterystyka stadiów choroby Fabry'ego [29]

Stadium choroby Fabry'ego	Charakterystyka	
Bezobjawowe (brak manifestacji choroby ze strony narządów)	Brak hipertrofii lewej komory, brak choroby nerek, brak uszkodzeń istoty białej lub innych objawów	
Objawowe	Ból neuropatyczny	Ból neuropatyczny odczuwany w kończynach, wywołany najczęściej ciepłem, gorączką lub wysiłkiem fizycznym (akroparestezje)
	Objawy narządowe	Hipertrofia lewej komory, przewlekła choroba nerek w stadium 2–4., albuminuria/proteinuria lub uszkodzenia istoty białej
Powikłania w obrębie jednego narządu	<ul style="list-style-type: none"> • Krańcowe stadium choroby nerek: stadium 5. przewlekłej choroby nerek (eGFR <15ml/min/1,73 m²), dializoterapia, lub przeszczep nerek • Powikłania sercowo-naczyniowe: migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji, wszczepienie rozrusznika lub kardiowertera-defibrylatora serca, zator serca wymagający hospitalizacji, zawał mięśnia sercowego, przeszczepiona interwencja sercowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe • Zdarzenia mózgowo-naczyniowe: epizod przemijającego niedokrwienia mózgu, udar mózgu zdiagnozowany przez neurologa 	
Niewydolność wielonarządowa	<ul style="list-style-type: none"> • Krańcowe stadium choroby nerek i powikłania sercowo-naczyniowe • Krańcowe stadium choroby nerek i zdarzenia mózgowo-naczyniowe • Powikłania sercowo-naczyniowe i zdarzenia mózgowo-naczyniowe • Krańcowe stadium choroby nerek i powikłania sercowo-naczyniowe, i zdarzenia mózgowo-naczyniowe 	

Do wczesnych oraz najbardziej charakterystycznych objawów choroby Fabry'ego, a zarazem ułatwiających rozpoznanie choroby należą:

- **ból neuropatyczny** – obejmujący:
 - **akroparestezje** – chroniczny ból dystalnych części kończyn o charakterze pieczenia, parzenia, łamania, mrowienia, nasilający się pod wpływem wysiłku fizycznego, zmian temperatury, zmęczenia, stresu emocjonalnego, spowodowanego uszkodzeniem neuronów zwojów rdzeniowych;

- **tzw. przełomy Fabry'ego** – napady niezwykle silnego, palącego i rozdzierającego bólu w obrębie dystalnych części kończyn, promieniującego dośrodkowo, trwające od kilku minut do kilku dni, wymagające często wizyt ambulatoryjnych w celu podania silnych leków przeciwbólowych;
- **angiokeratoma** – symetryczne, ciemnoczerwone lub sine punktowate zmiany skórne, najczęściej pojawiające się w okolicy pępka, kolan, łokci, narządów moczowo-płciowych, czerwieni wargowej, na błonie śluzowej jamy ustnej, spojówkach, występujące u ok. 2/3 mężczyzn i 1/3 kobiet;
- **upośledzenie pocenia się** – obejmujące zmniejszoną potliwość (hipohydroza), jego zanik (anhydroza), rzadziej zwiększoną potliwość (hiperhydroza), a także zmniejszenie tolerancji na wysokie temperatury oraz występowanie nawracających epizodów;
- **zmiany w narządzie wzroku** – obecność charakterystycznych zmian zwyrodnieniowych rogówki i/lub soczewki, obejmujące m. in. keratopatię wirowatą (*cornea verticillata*) oraz zaćmę podtorebkowej tylnej „szprychowatej” („zaćma Fabry'ego”) [1, 2, 16–18].

Wśród nieswoistych objawów choroby Fabry'ego oraz związanych z jej postępowaniem znajdują się:

- **choroba nerek** – proteinuria oraz pogorszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) pojawiają się zazwyczaj w drugiej i trzeciej dekadzie życia, prowadzą do krańcowej niewydolności nerek, wymagającej zastosowania leczenia nerkozastępczego i/lub transplantacji pomiędzy trzecią a piątą dekadą życia;
- **choroba serca** – obejmująca m. in. hipertrofię lewej komory serca, kardiomiopatię przerostową, zaburzenia rytmu serca, chorobę niedokrwinną serca, niedomykalność zastawki mitralnej, a na późniejszych etapach choroby włóknienie mięśnia sercowego i zastoinową niewydolność serca;
- **choroba naczyń mózgowych** – prowadząca do występowania epizodów przemijającego niedokrwienia mózgu oraz udarów;
- **objawy żołądkowo-jelitowe** – w tym nudności, biegunki, kolki jelitowe, zaburzenia wchłaniania;
- **objawy ze strony układu oddechowego** – w tym: przewlekłe zapalenia oskrzeli, świszczący oddech, duszność;
- **uszkodzenie nerwu przedsionkowo-ślimakowego** – w tym: postępujący niedosłuch, szumy uszne, zaburzenia równowagi;
- **objawy neuropsychologiczne** – m. in. depresja, niepokój, uczucie chronicznego zmęczenia [1, 2, 16–18].

Nasilenie objawów chorobowych kobiet zależy od wzoru inaktywacji chromosomu X i obejmuje szerokie spektrum kliniczne przypadków od bezobjawowych, poprzez łagodne, do równie ciężkich i zaawansowanych, jak u mężczyzn z postacią klasyczną [1, 2, 16–18]. Liczba objawów chorobowych zmienia się i wzrasta wraz z wiekiem pacjenta, co przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 1) [30].

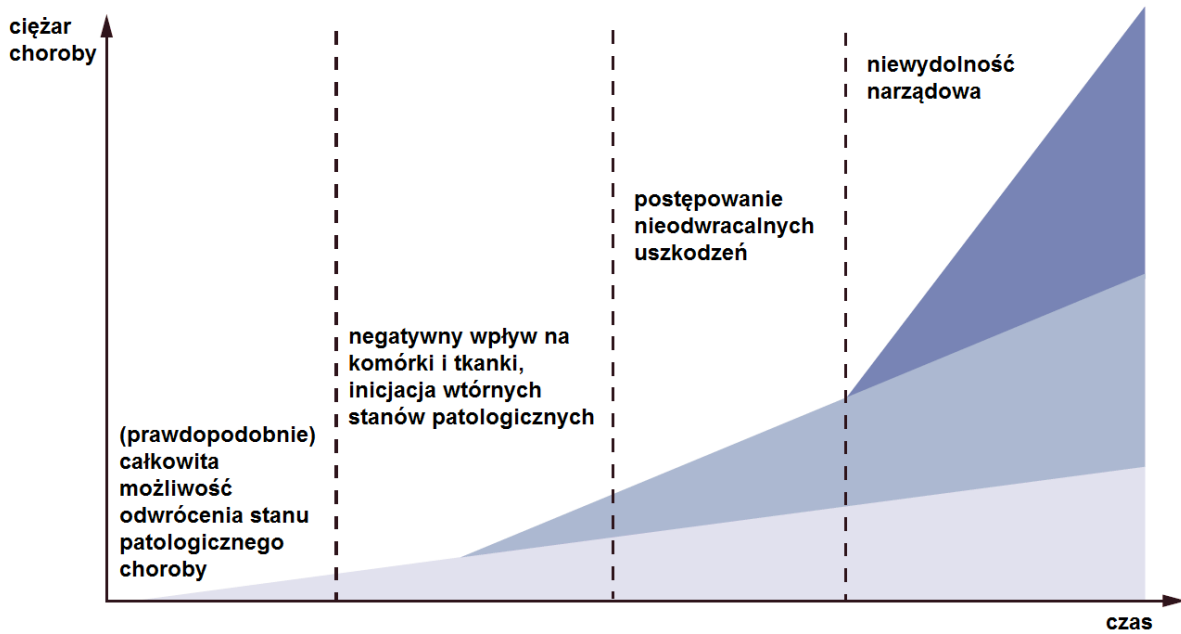
Rysunek 3.
Objawy choroby Fabry'ego zależnie od wieku pacjenta [30]



2.6. Powikłania i rokowanie

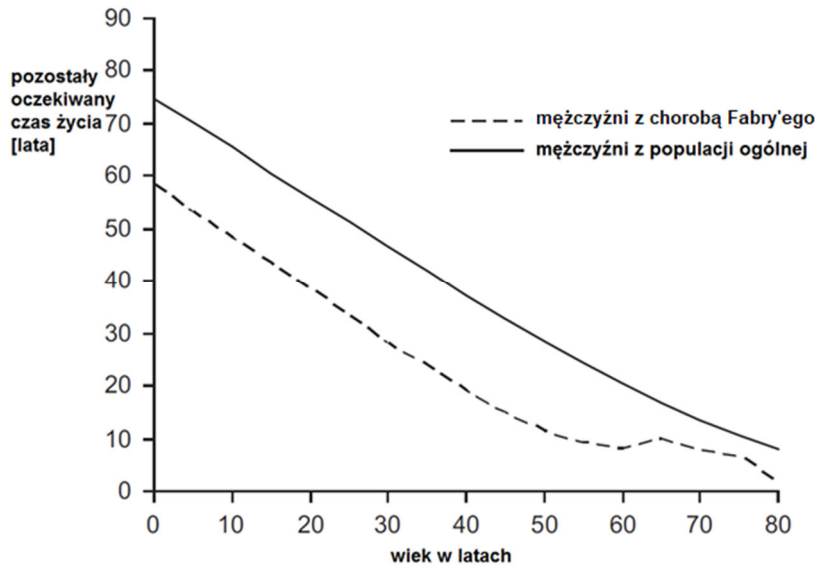
Choroba Fabry'ego ma charakter postępujący. Wraz z upływem czasu oraz akumulacją glikosfingolipidów w komórkach tkanek zwiększa się ryzyko powstawania nieodwracalnych uszkodzeń narządowych, w wyniku których dochodzi do skrócenia życia pacjentów (Rysunek 4) [31]. Przeżycie mężczyzn z chorobą Fabry'ego jest krótsze o ok. 20 lat względem populacji ogólnej, natomiast przeżycie kobiet o ok. 10–15 lat [19]. Według danych zebranych w ramach *Fabry Registry* najczęstszymi przyczynami przedwczesnych zgonów pacjentów z chorobą Fabry'ego są zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa (ok. 50%), choroba naczyniowa-mózgowa (12,5%) oraz niewydolność nerek (10,7%) [32]. Skrócony oczekiwany czas życia pacjentów z chorobą Fabry'ego względem populacji ogólnej na podstawie *Fabry Registry* przedstawiono na wykresach poniżej (Wykres 1, Wykres 2) [32]. Wzrost oczekiwanego czasu przeżycia pacjentów z chorobą Fabry'ego powyżej 60. r.ż. wynika z niskiej precyzji oszacowań przeprowadzonych przez autorów publikacji – w ramach rejestru obejmującego 1 422 mężczyzn dostępne były jedyne dane dla 93 chorych [32].

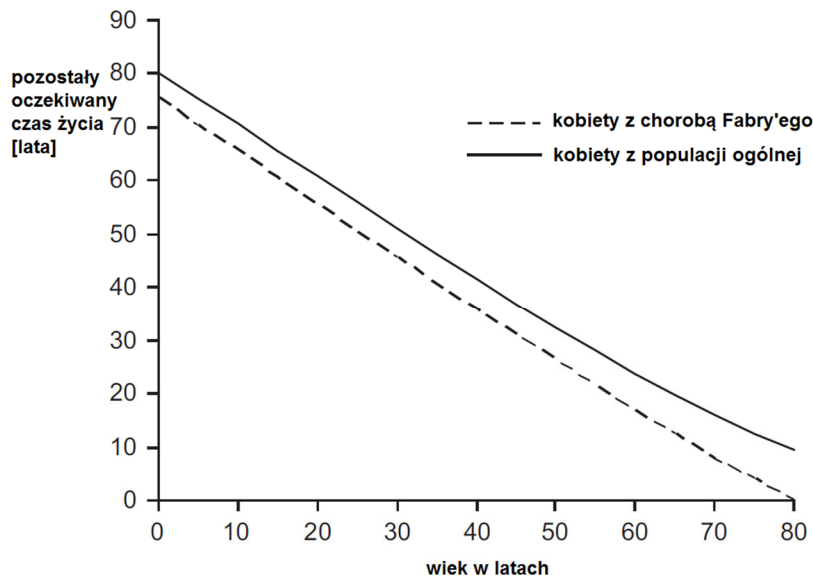
Rysunek 4.
Model progresji choroby Fabry'ego [31]



Jasnym odcieniem zaznaczono akumulację Gb3 w komórkach w czasie. Średnim odcieniem zaznaczono potencjalne nieodwracalne uszkodzenie tkanek z obecnością objawów chorobowych. Najciemniejszym odcieniem wyróżniono stan niewydolności narządowej.

Wykres 1.
Pozostały oczekiwany czas życia mężczyzn z chorobą Fabry'ego względem populacji ogólnej [źródło: Fabry Registry] [32]



Wykres 2.**Pozostały oczekiwany czas życia kobiet z chorobą Fabry'ego względem populacji ogólnej [źródło: Fabry Registry] [32]****2.7. Leczenie**

Leczenie choroby Fabry'ego obejmuje leczenie przyczynowe, które ma na celu profilaktykę oraz przeciwdziałanie odkładaniu się Gb3 w komórkach oraz leczenie objawowe [1, 2, 17].

Leczenie przyczynowe

W ramach leczenia przyczynowego stosuje się przewlekłą substytucję rekombinowanego enzymu alfa-GAL A (ERT, *enzymatic replacement therapy*), której celem jest zapobieganie progresji choroby, a w miarę możliwości odwracanie niektórych objawów chorobowych. Obecnie na rynku dostępne są dwa preparaty zawierające rekombinowaną alfa-GAL A: agalzydaza beta (Fabrazyme®) oraz agalzydaza alfa (Replagal®), które nie są finansowane ze środków publicznych. Część pacjentów stosuje ERT udostępnianą w programach charytatywnych [1, 2, 17].

Ponadto, leczenie pacjentów z wybranymi mutacjami możliwe jest za pomocą migalastatu (Galafold®), terapii chaperonowej zarejestrowanej w 2016 r., której stosowanie wpływa na stabilizację i przywrócenie aktywności niektórych zmutowanych form alfa-GAL A. Inne terapie obejmujące nowsze generacje ERT, substancje redukujące poziom Gb3 (SRT, *substrate reduction therapy*) oraz terapie genowe znajdują się w trakcie badań klinicznych i nie zostały jeszcze zarejestrowane jako terapia choroby Fabry'ego [16, 33].

Leczenie objawowe

W ramach leczenia objawowego u pacjentów z chorobą Fabry'ego można wyróżnić leczenie bólu neuropatycznego oraz leczenie innych objawów chorobowych i powikłań. Wszystkie terapie oraz procedury leczenia objawowego, którymi objęci są pacjenci z chorobą Fabry'ego są finansowane ze środków publicznych.

W ramach leczenia przeciwbólowego, zależnie od nasilenia bólu, stosuje się: silne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe, np. karbamazepinę, pregabalinę, fenytoinę, gabapentynę, a w niektórych przypadkach również leczenie opioidowe. Leczenie innych objawów choroby Fabry'ego, w tym również zaawansowanej choroby serca, naczyń krwionośnych oraz nerek, zależy od stopnia zaawansowania klinicznego i nie różni się od postępowania standardowego względem pacjentów bez stwierdzonej choroby Fabry'ego [1, 2, 17, 34]. Wśród najczęściej stosowanych terapii znajdują się leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny w leczeniu niewydolności nerek i niewydolności sercowo-naczyniowej, leczenie blokerami receptora angiotensynowego 2 i lekami moczopędnymi w schorzeniach nerek oraz leczenie m.in. antagonistami kanału wapniowego, przeciwartmicznymi i przeciwzakrzepowymi schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zaawansowane postacie choroby nerek oraz serca często wymagają wdrożenia dializoterapii, wszczepienia rozruszników lub kardiowerterów-defibrylatorów serca, a w skrajnych przypadkach konieczny jest przeszczep narządów. W ramach profilaktyki przeciwko występowaniu udarów stosuje się leki przeciwkrwotoczne, leki hipotensyjne oraz statyny, natomiast w wypadku obecności zaburzeń afektywnych, takich jak depresja, stosuje się również standardowe leczenie przeciwdepresyjne. W przypadku pogorszenia słuchu u pacjentów zwykle podaje się leki steroidowe lub leki rozszerzające naczynia krwionośne, natomiast w zaawansowanych przypadkach konieczne jest wszczepienie implantu ślimakowego. Pacjentom cierpiącym na mdłości z powodu uszkodzenia nerwu przedsionkowo-ślimakowego można podawać leki przeciwwymiotne, natomiast u pacjentów cierpiących z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych należy rozważyć zmianę nawyków żywieniowych oraz suplementację enzymów trawiennych oraz preparatów hamujących wydzielanie soków żołądkowych [30, 34, 35]. Podsumowanie przykładowych terapii stosowanych w leczeniu objawowym choroby Fabry'ego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Przykładowe rodzaje leczenia objawowego stosowanego w chorobie Fabry'ego [30, 34, 35]

Objawy ChF	Przykładowe rodzaje terapii oraz procedur medycznych
Ból	Leczenie przeciwbólowe obejmujące: silne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, pregabalina, fenytoina, gabapentyna), leki opioidowe
Choroba nerek	Inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego 2, leki moczopędne, leczenie nerkozastępcze (dializa, przeszczep)
Choroba nerwowo-naczyniowa	Leki przeciwkrwotoczne (np. aspiryna, kłopidrogel, t kłopidyna), leki hipotensyjne, statyny
Choroba sercowo-naczyniowa	Antagoniści kanału wapniowego, nitraty, leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki przeciwartmiczne, leki przeciwzakrzepowe, wszczepialny kardiowerter-defibrylator, rozrusznik serca

Objawy ChF	Przykładowe rodzaje terapii oraz procedur medycznych
Utrata słuchu/zaburzenia równowagi	Leki steroidowe, leki rozszerzające naczynia, implanty ślimakowe / leki przeciwwymiotne (np. trimetobenzamid, prochlorperazyna)
Zaburzenia psychiczne	Leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, wenlafaksyna, fluoksetyna)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Leki przeciwwymiotne (np. metoklopramid), blokery receptora H2, enzymy trawienne (np. pankrelipaza)

3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ

W wyniku przeszukania literatury zidentyfikowano łącznie 9 opracowań zawierających zalecenia dotyczące rozpoznawania oraz leczenia choroby Fabry'ego. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz opisem analizowanego obszaru przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). W toku przeszukania nie odnaleziono żadnych polskich wytycznych dedykowanych chorobie Fabry'ego, z tego względu kryteria dotyczące rozpoznawania oraz leczenia choroby Fabry'ego opisano na podstawie aktualnego wydania „Interny” Szczeklika z 2017 r. [1].

Tabela 6.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu choroby Fabry'ego

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie^a			
„Interna” Szczeklika 2017 ^a	Informacje dotyczące ogólnej charakterystyki, rozpoznawania oraz leczenia choroby Fabry'ego	2017	[1]
Wytyczne zagraniczne			
Wytyczne Międzynarodowego Panelu Ekspertów (MPE)	Wytyczne dotyczące kryteriów rozpoczęcia ERT, rodzajów leczenia objawowego, przeprowadzania badań przesiewowych pod kątem choroby Fabry'ego oraz doradztwa genetycznego	2018	[36]
Wytyczne kanadyjskie	Wytyczne dotyczące standardów leczenia choroby Fabry'ego	2017	[25]
Europejskie wytyczne EFWG (European Fabry Working Group)	Wytyczne dotyczące rozpoczęcia i przerwania enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Fabry'ego	2015	[28]
Wytyczne Panelu Ekspertów FDWG (Fabry Delphi Working Group)	Wytyczne dotyczące rozpoznawania, rozpoczęcia enzymatycznej terapii zastępczej oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chorobą Fabry'ego	2014	[37]
Wytyczne australijskie	Wytyczne dotyczące kwalifikacji pacjentów z chorobą Fabry'ego do rozpoczęcia ERT w ramach <i>Life Saving Drugs Program</i>	2013	[38]
Wytyczne brytyjskie	Wytyczne dotyczące Standardowych Procedur Operacyjnych u pacjentów z chorobą Fabry'ego	2013	[39]
Wytyczne Międzynarodowego Panelu Ekspertów (MPE)	Wytyczne dotyczące diagnozowania zajęcia układu nerwowego oraz leczenia bólu w chorobie Fabry'ego	2011	[34]
Amerykańskie wytyczne ACMG (American Collage of Medical Genetics)	Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz rozpoczęcia enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Fabry'ego	2006	[35]

a) Brak polskich wytycznych dedykowanych chorobie Fabry'ego.

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

Ze względu na fakt, iż choroba Fabry'ego należy do grona chorób ultrazadkich, często przez lata nierozpoznawanych ze względu na niespecyficzne objawy, większość odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej skupiła się na szczegółowym omówieniu kryteriów rozpoznania choroby Fabry'ego oraz kryteriach rozpoczęcia, zaprzestania oraz monitorowania skuteczności ERT (kanadyjskie, EFWG, ACMG, FDWG, MPE, australijskie, brytyjskie) [25, 28, 35–39]. Ponadto część wytycznych scharakteryzowała opcje terapeutyczne dla leczenia objawowego [34–36]. Z uwagi na zakres

niniejszej analizie szczególną uwagę zwrócono na opis zaleceń odnoszących się do leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego.

Leczenie objawowe

Zgodnie z wytycznymi wszyscy pacjenci, u których występują objawy choroby, powinni być leczeni objawowo, niezależnie od stosowanego leczenia przyczynowego. Leczenie objawowe ma charakter zindywidualizowany i obejmuje m.in.: leczenie przeciwbólowe, leczenie niewydolności nerek i serca, zapobieganie udarom, leczenie przeciwdepresyjne. U pacjentów, u których choroba manifestuje się w postaci zmian skórnych można, rozważyć terapię laserową. W zaawansowanych stadiach choroby nerek i serca konieczne jest leczenie nerkozastępcze oraz rozważenie przeszczepu nerek i serca [34–36].

Leczenie przyczynowe

Według odnalezionych wytycznych celem leczenia przyczynowego pacjentów z chorobą Fabry'ego jest zahamowanie postępu choroby i niewydolności narządowej, wywołanej akumulacją Gb3, a jeśli to możliwe – również cofnięcie zmian, wydłużenie życia oraz poprawa jego jakości u pacjentów [1, 25, 28, 35, 37–39].

Wszystkie odnalezione wytyczne, z wyjątkiem wytycznych kanadyjskich z 2017 r., jako jedyną formę terapii przyczynowej u pacjentów z chorobą Fabry'ego rekomendują stosowanie ERT w postaci agalzydazy beta w dawce 1 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub agalzydazy alfa w dawce 0,2 mg/kg m. c. co 2 tyg. [1, 25, 28, 34–39]. Wspomniane powyżej wytyczne kanadyjskie obok terapii ERT wskazują także na możliwość stosowania terapii chaperonowej, co należy tłumaczyć tym, że jako jedyne zostały opublikowane po dacie rejestracji preparatu Galafold® (migalastat), która miała miejsce w 2016 r. Jednocześnie wytyczne te nie wskazują na przewagę terapii chaperonowej nad ERT, gdyż zgodnie z dostępnymi doniesieniami naukowymi terapia migalastatem jest nie gorsza (*non-inferior*) od terapii ERT w okresie leczenia wynoszącym 18 mies. Autorzy wytycznych sugerują, iż terapia migalastatem może być rozważona w monoterapii u pacjentów ≥ 18 r. ż. z obecnością mutacji wrażliwych na leczenie migalastatem oraz ze stosunkowo małym zaawansowaniem choroby w obrębie narządów wewnętrznych (brak jest dowodów naukowych na skuteczność kliniczną migalastatu w populacji chorych o większym zaawansowaniu choroby) [25]. Schemat wyboru odpowiedniej terapii (ERT/migalastat) na podstawie wytycznych kanadyjskich z 2017 r. zaprezentowano na schemacie poniżej (Rysunek 5) [25].

W większości wytycznych **rozpoczęcie ERT jest rekomendowane u pacjentów objawowych**, a szczególnie wówczas, gdy doszło do manifestacji objawów choroby Fabry'ego ze strony serca i układu naczyniowego, nerek lub układu nerwowego i mózgu [25, 28, 35, 36, 38, 39]. Poszczególne wytyczne różnią się między sobą w obrębie szczegółowych kryteriów włączenia i są specyficzne dla danego fenotypu choroby (Tabela 7, Tabela 8) [1, 25, 28, 34–39]. Ponadto niektóre z odnalezionych wytycznych różnicują kryteria rozpoczęcia ERT w zależności od płci (wytyczne europejskie 2015,

australijskie 2013, ACMG 2006, MPE 2018), wieku pacjentów (wytyczne brytyjskie 2013, ACM 2006) oraz postaci choroby Fabry'ego (wytyczne europejskie 2015, MPE 2018) [28, 35, 36, 38, 39]. Wśród najczęściej wymienianych wskazań do rozpoczęcia terapii znajdują się: obniżony współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), proteinuria, albuminuria, hipertrofia lewej komory serca, zaburzenia rytmu serca, przebyte udaru lub epizodu przemijającego niedokrwienia mózgu oraz niekontrolowany ból neuropatyczny [1, 25, 28, 34–39]. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne FDWG 2014, które rekomendują rozpoczęcie terapii ERT u wszystkich objawowych pacjentów, niezależnie od wieku i płci oraz manifestacji objawowej choroby [37].

Jednocześnie większość wytycznych rekomenduje rozpoczęcie ERT możliwie jak najwcześniej, gdyż opóźnienie jego wdrożenia może prowadzić do wystąpienia nieodwracalnych uszkodzeń narządów w wyniku choroby Fabry'ego [1, 25, 28, 35, 37, 39]. Niektóre wytyczne rozważają także możliwość rozpoczęcia terapii u bezobjawowych chłopców w wieku 10–13 lat (ACMG 2006), bezobjawowych mężczyzn w wieku >16 r.ż. z klasyczną postacią choroby Fabry'ego (wytyczne europejskie 2016), a także bezobjawowych mężczyzn niezależnie od wieku (MPE 2018), co podyktowane jest aktualnym stanem wiedzy wskazującym, iż u mężczyzn częściej i szybciej dochodzi do progresji choroby niż u kobiet [28, 35, 36]. Rozpoczęcie terapii u bezobjawowych kobiet generalnie nie jest zalecane, ze względu na losową inaktywację chromosomu X, przez którą trudno przewidzieć, w jakim czasie i stopniu będzie u nich następowała progresja choroby [1]. Jedynie wg wytycznych MPE 2018 można rozważyć rozpoczęcie ERT u bezobjawowych kobiet, u których istnieją przesłanki laboratoryjne, histologiczne lub obrazowe wskazujące na uszkodzenia kluczowych narządów, lub u których zbadany wzór inaktywacji chromosomu X wskazuje na dominację ekspresji zmutowanej formy genu *GLA* (Tabela 8) [36].

O ile kryteria rozpoczęcia ERT w większości odnalezionych wytycznych nieznacznie różnią się między sobą, o tyle kryteria stanowiące przeciwwskazanie do ich rozpoczęcia są dosyć spójne. Jako bezwzględne przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia ERT wymieniają:

- obecność innej zagrażającej życiu choroby, która uniemożliwia osiągnięcie poprawy stanu zdrowia oraz jakości życia dzięki stosowaniu ERT;
- zaawansowaną chorobę serca z rozległymi zwłóknieniami, o ile choroba serca jest jedynym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia;
- końcowe stadium choroby nerek bez możliwości przeszczepu przy obecności zaawansowanej choroby serca (NYHA klasa IV);
- końcowe stadium choroby Fabry'ego lub chorób współtowarzyszących z oczekiwanym czasem przeżycia <1 rok;
- obecność przeciwciał IgE w odpowiedzi na ERT, mogących wywołać reakcję anafilaktyczną;
- ciężkie upośledzenie umysłowe niezależnie od przyczyny [25, 28, 38, 39].

Rysunek 5.
Schemat wyboru terapii wg wytycznych kanadyjskich z 2017 r. [25]

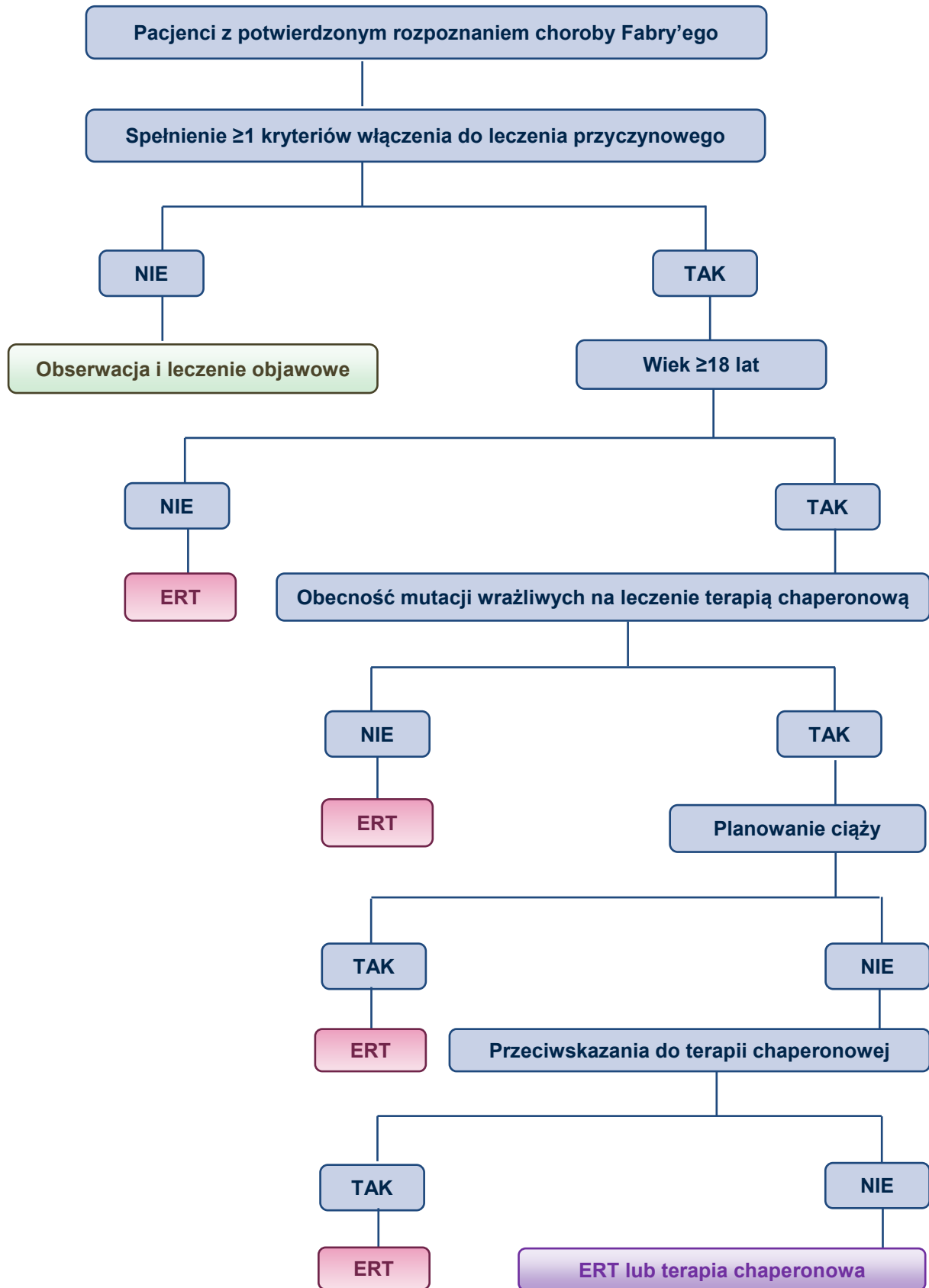


Tabela 7.
Podsumowanie kryteriów rozpoczęcia terapii w wytycznych praktyki klinicznej [1, 25, 28, 34, 35, 37–39]

Wytyczne	Narząd / układ narządów	Szczegółowe kryteria rozpoczęcia ERT
„Interna” Szczeklika 2017	nd	Nie zdefiniowano
	Nerki	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <p>Nefropatia z redukcją GFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> dla GFR $< 60^a$ stadium CKD 3–5: ≥ 2 spójne pomiary GFR lub eGFR w okresie ≥ 2 mies. dla GFR $60–90^a$ stadium CKD 2: ≥ 3 spójne pomiary GFR lub eGFR w okresie ≥ 4 mies. ze spadkiem GFR większym niż norma zw. z wiekiem dla GFR $> 135^a$: 15% spadek GFR lub spadek GFR większy niż norma zw. z wiekiem mierzona technikami jądrowymi utrzymująca się proteinuria ≥ 500 mg/dzień/1,73 m² bez wyraźnej przyczyny innej niż ch. Fabry'ego <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥ 2 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> hiperfiltracja: ≥ 2 spójne pomiary GFR technkami jądrowymi w odstępie ≥ 1 mies., gdy GFR $\geq 135^a$ izolowana proteinuria 300 mg/dzień/1,73 m² lub większa niż norma dla wieku i płci, utrzymująca się ≥ 1 rok bez wyraźnej przyczyny innej niż ch. Fabry'ego dysfunkcja kanalików nerkowych (syndrom Fanconiego i/lub moczówka prosta potwierdzona w teście ograniczenia podaży wody i oporności na desmopresynę) nadciśnienie utrzymujące się ≥ 1 rok
Kanadyjskie 2017	Serce	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥ 2 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> grubość ściany lewej komory > 12 mm u mężczyzn i > 11 mm u kobiet przerost lewej komory > 5 wg punktacji EKG Estesa indeks masy lewej komory w 2D UKG 20% powyżej normy wiekowej wzrost masy lewej komory ≥ 5g/m²/rok z trzema pomiarami w okresie ≥ 12 mies. zaburzenia wypełniania komory potwierdzone 2D UKG, zaburzenia skurczu komory opisane ASE i/lub obecnością zaburzeń wykazanych techniką śledzenia markerów akustycznych EKG nieprawidłowy obwodowy gradient odkształcenia wierzchołka do podstawy serca powiększenie lewego przedsionka w 2D UKG: PLAX > 40 mm; wskaźnik objętości lewego przedsionka > 34 ml/m² zaburzenia przewodzenia i rytmu serca: blok przedsionkowo-komorowy, krótki odstęp PR, blok lewej odnogi pęczka Hisa, tachyarytmia komorowa lub przedsionkowa, bradykardia zatokowa (przy równoczesnym braku stosowania leków wpływających ujemnie chronotropowo lub z przyczyn innych niż ch. Fabry'ego) umiarkowana do ciężkiej niewydolność zastawki mitralnej lub aortalnej późne wzmocnienie ściany lewej komory w obrazowaniu rezonansem magnetycznym serca wzrost N-końcowego pro-natriuretycznego peptydu mózgowego (NT-pro-BNP) powyżej ULN dla skorygowanego o wiek i płeć lub wzrost troponiny wysokoczułej (marker zastępczy dla zwłóknienia) ≥ 2 razy ULN
	Układ nerwowy	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> udar lub epizod przemijającego TIA udokumentowany przez neurologa na podstawie objawów klinicznych TIA i/lub kryteriów obrazowania układu nerwowego spójnych z diagnozą udaru nagła jednostronna utrata słuchu, gdy wszystkie inne przyczyny za wyj. ch. Fabry'ego zostały wykluczone ostra niedokrwienna neuropatia wzrokowa, gdy wszystkie inne przyczyny za wyj. ch. Fabry'ego zostały wykluczone

Wytyczne	Narząd / układ narządów	Szczegółowe kryteria rozpoczęcia ERT
		<ul style="list-style-type: none"> • ból neuropatyczny, jako jedyny objaw tylko w określonych przypadkach, o ile z góry zostaną ustalone pomiary, na podstawie których możliwe będzie ustalenie rzeczywistej korzyści klinicznej odnoszonej przez pacjenta, np. znacząca redukcja zużywanych leków przeciwbólowych, znacząca redukcja czasu niespędzonego w pracy/szkole z powodu bólu, znacząca redukcja częstości występowania „przełomów Fabry'ego”
	Układ pokarmowy	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający poniższe kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silne objawy żołądkowo-jelitowe niereagujące na działania mające na celu ich złagodzenie przez ≥ 6 mies. lub związane z zahamowaniem wzrostu lub znaczącym spadkiem jakości życia
	Nerki	<p>Do leczenia kwalifikowani są:</p> <p>-mężczyźni z postacią klasyczną, spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • m kroalbuminuria • proteinuria • GFR = 60–90^a <p>-mężczyźni z postacią nieklasyczną, spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • m kroalbuminuria • proteinuria <p>Leczenie powinno być rozważone u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyzn z postacią nieklasyczną i GFR = 60–90^a • kobiet z postacią nieklasyczną i GFR = 60–90^a <p>Leczenie może być rozważone u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyzn z postacią klasyczną i niewydolnością nerek: GFR = 45–60^a, • kobiet z postacią klasyczną i mikroalbuminurią i/lub proteinurią i/lub GFR = 45–60^a • kobiet z postacią nieklasyczną i m kroalbuminurią i/lub proteinurią i/lub GFR = 45–90^a
EFWG 2015^b	Serce	<p>Do leczenia kwalifikowani są mężczyźni i kobiety z postacią klasyczną lub nieklasyczną, spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipertrofia serca – MWT12 mm z brakiem lub minimalnymi oznakami zwłóknienia • zaburzenia rytmu serca
	Układ nerwowy	<p>Leczenie powinno być rozważone u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyzn i kobiet z postacią klasyczną lub nieklasyczną oraz przebytym udarem lub epizodem przemijającego niedokrwienia mózgu, lub bólem neuropatycznym <p>Leczenie można rozważyć u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyzn i kobiet z postacią klasyczną lub nieklasyczną oraz obecnością uszkodzeń istoty białej lub utratą słuchu skorygowaną o wiek pacjenta, lub bólem neuropatycznym (nawet w przypadku jego całkowitej kontroli lekami przeciwbólowymi)
	Układ pokarmowy	<p>Leczenie powinno być rozważone u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyzn i kobiet z postacią klasyczną lub nieklasyczną oraz obecnością objawów żołądkowo-jelitowych u pacjentów <16 r. ż. <p>Leczenie można rozważyć u:</p>

Wytyczne	Narząd / układ narządów	Szczegółowe kryteria rozpoczęcia ERT
		<ul style="list-style-type: none"> • mężczyzn i kobiet z postacią klasyczną lub nieklasyczną oraz objawami żołądkowo-jelitowymi u pacjentów w wieku >16 lat
	nd	Leczenie można rozważyć u bezobjawowych mężczyzn z postacią klasyczną w wieku ≥16 lat
FDWG 2014	nd	Do leczenia powinni być kwalifikowani wszyscy objawowi pacjenci , niezależnie od płci, obecności objawów ze strony serca, nerek i mózgu oraz objawów wskazujących na uszkodzenie narządów wewnętrznych.
	Nerki	<p>Do leczenia kwalifikowani są mężczyźni spełniający ≥1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • albuminuria (>20µg/min) i proteinuria potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu ≥24 h • stosunek albuminy do kreatyniny >ULN potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu ≥24 h • końcowe stadium choroby nerek z powodu długoterminowej akumulacji glikosfingolipidów w nerkach <p>Do leczenia kwalifikowane są kobiety spełniające poniższe kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • proteinuria >300 mg/24 h z dowodami klinicznymi na progresję choroby
Australijskie 2013	Serce	<p>Spełnienie ≥1 poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipertrofia lewej komory serca, potwierdzona obrazowaniem rezonansem magnetycznym lub UKG przy braku nadciśnienia; w przypadku gdy pacjent dodatkowo cierpi na nadciśnienie powinien być optymalnie leczony przez ≥6 mies. • zagrażająca życiu arytmia lub zaburzenia przewodzenia
	Układ naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona niedokrwienne choroba naczyniowa bez innych niż ChF zidentyfikowanych czynników ryzyka
	Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowany chroniczny ból neuropatyczny, pomimo leczenia maksymalnymi dawkami odpowiednimi środkami przeciwbólowymi oraz lekami przeciwdrgawkowymi; pacjenci objęci tym kryterium powinni otrzymywać terapię przeciwbólową przez ≥2 lata i dostarczać co kolejne 6 mies. informacji o zużyciu leków przeciwbólowych, dzienniczek bólu oraz list podsumowujący od lekarza prowadzącego
	Nerki	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotny klinicznie spadek GFR (<80 ml/min) skorygowany o wiek • proteinuria >300 µg/24 h u mężczyzn • mikroalbuminuria u mężczyzn, w przypadku gdy zostały stwierdzone zmiany śródbłonkowe, naczyniowe lub śródmiąższowe • utrzymująca się mikroalbuminuria u dzieci, stwierdzona na podstawie badania próbek porannego moczu w 3 kolejnych dniach lub w ciągu miesiąca
Brytyjskie 2013	Serce	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipertrofia lewej komory wg kryteriów Romhilt-Estesa lub Cornell • izolowane zaburzenia repolaryzacji przy braku innych niż ch. Fabry'ego czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie czy zwężenie zastawki aortalnej • zaburzenia przewodzenia: krótki odstęp PR, blok serca 1., 2., lub 3. stopnia, blok odnogi pęczka Hisa • zwiększona masa lewej komory u pacjentów z remodelingiem koncentrycznym lub hipertrofią wg kryteriów Devereux (1977, 1986) • zwiększona grubość ściany lewej komory (13 mm w którymkolwiek z segmentów) • powiększanie lewego przedsionka • pogrubienie/niewydolność zastawek • zaburzenia skurczu serca (zaburzenia kurczliwości regionalnej ścian lub redukcja frakcji wyrzutowej lewej komory serca <50%) • zaburzenia rozkurczu w ocenie metodą Dopplera skorygowane o wiek

Wytyczne	Narząd / układ narządów	Szczegółowe kryteria rozpoczęcia ERT
		<ul style="list-style-type: none"> • arytmia (bradyarytmia, arytmia przedsionkowa, tachykardia komorowa) w EKG • choroba niedokrwienna serca potwierdzona testem wysiłkowym oraz obrazowaniem PET, przy braku istotnej angiograficznie choroby naczyń wieńcowych
	Układ nerwowy	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowany ból prowadzący do zmiany stylu lub jakości życia • udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu przy braku innych niż ChF czynników ryzyka • potwierdzone w obrazowaniu rezonansem magnetycznym postępujące nieprawidłowości w strukturze mózgu
	Układ pokarmowy	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający poniższe kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból, wymioty lub zmiany w funkcjonowaniu jelit, które istotnie wpływają na jakość życia po wykluczeniu innych niż ChF przyczyn
MPE 2011	nd	Nie zdefiniowano
ACMG 2006	nd	<p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni >16 r. ż. w momencie rozpoznania ch. Fabry'ego • chłopcy w momencie wystąpienia znaczących objawów chorobowych • kobiety bez względu na wiek ze znaczącymi objawami chorobowymi lub progresją objawów w narządach, takich jak: przewlekłe akroparestezje odporne na leczenie standardowymi terapiami, utrzymująca się proteinuria >300 mg/ml/24 h, GFR: <80^o, istotna klinicznie choroba serca, zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu, lub zmiany niedokrwienne widoczne w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. <p>Leczenie można rozważyć u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowych chłopców w wieku 10–13 lat • kobiet z brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie przewlekłych objawów żołądkowo-jelitowych, z chorobami układu oddechowego, nieprawidłową regulacją ciśnienia podczas wysiłku fizycznego

2D USG – dwuwymiarowa echokardiografia; CKD – przewlekła choroba nerek (*chronic kidney disease*); GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*); MWT – maksymalna grubość ściany (*maximal wall thickness*); PLAX – projekcja przymostkowa w osi długiej (*parasternal long axis view*); ULN – górna granica normy (*upper limit normal*)
a) W ml/min/1,73 m²
b) Wszystkie wymienione objawy nie są w pełni wyjaśnione przez obecność innych schorzeń, lecz są wynikiem choroby Fabry'ego.

Tabela 8.
Kryteria rozpoczęcia ERT wg Międzynarodowego Panelu Ekspertów z 2018 r. [36]

Wytyczne	Postać ChF	Szczegółowe kryteria rozpoczęcia ERT	
MPE 2018	Klasyczna objawowa	mężczyźni	Rozpoczęcie ERT należy rozważyć u wszystkich pacjentów niezależnie od wieku ^a
		kobiety	ERT powinno się rozpocząć w wypadku występowania objawów sugerujących niewydolność narządową, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • ból neuropatyczny, przełomy Fabry'ego, neuropatia wywołana chorobą Fabry'ego • proteinuria/albuminuria niespowodowane innymi niż ChF przyczynami; uszkodzenie nerek (mogące wymagać biopsji, jeżeli izolowane) • udar lub epizod przem jającego niedokrwienia mózgu • objawowa choroba sercowa niespowodowana przez inne przyczyny niż ChF (duszność, palpacje, omdlenia, ból w klatce piersiowej) • nawracające biegunki, przewlekłe i powodujące niesprawność zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niespowodowane innymi niż ChF przyczynami • nietolerancja wysiłku fizycznego lub zaburzenia potliwości
	Klasyczna bezobjawowa	mężczyźni	Rozpoczęcie ERT należy rozważyć u wszystkich pacjentów niezależnie od wieku ^a
		kobiety ^b	Rozpoczęcie ERT powinno być rozważone w przypadku laboratoryjnych, histologicznych lub obrazowych dowodów na uszkodzenie nerek, serca, OUN: <ul style="list-style-type: none"> • choroba nerek: spadek eGFR (<90 ml/min/1,73 m² skorygowany o wiek >40 lat), utrzymująca się albuminuria (>30 mg/g), stopień wypustek podocytarnych (<i>podocyte foot process effacement</i>) lub stwardnienie kłębuszków nerkowych w biopsji nerek, umiarkowane lub ciężkie inkluzje komórek wywołane akumulacją Gb3 w obrębie różnych typów komórek nerek • „ciche udary”, uszkodzenia istoty białej w MRI • bezobjawowa choroba serca (kardiomiopatia lub arytmia, zwłóknienie serca w MRI z kontrastem) ERT powinno być również rozważone, jeśli wzór inaktywacji chromosomu X wskazuje na ukierunkowaną dominację zmutowanego allelu genu <i>GLA</i> z lub bez niskiej aktywności alfa-GAL A przy obecności objawów choroby.
Nieklasyczna (lub mutacja <i>GLA</i> VUS)	mężczyźni	Rozpoczęcie ERT powinno być rozważone w przypadku laboratoryjnych, histologicznych lub obrazowych dowodów na uszkodzenie nerek, serca, OUN, (nawet w przypadku braku charakterystycznych dla ChF objawów), których przyczyną jest ChF (mogą być wymagane ocena histologiczna lub biochemiczne potwierdzenie akumulacji Gb3). W przypadku występowania mutacji typu <i>GLA</i> VUS, interpretacja jej patogeniczności powinna się odbywać w oparciu o konsultację z ekspertem z zakresu genetyki.	
	kobiety	Pacjenci z dobrze scharakteryzowanymi łagodnymi polimorfizmami w genie <i>GLA</i> nie powinni rozpoczynać ERT. W przypadku braku patologii na poziomie tkankowym związanych z CHF oraz braku objawów klinicznych rozpoczęcie ERT może nie być właściwe, zwłaszcza u heterozygotycznych kobiet.	

OUN – ośrodkowy układ nerwowy; VUS – wariant o nieznanym znaczeniu klinicznym (*variant of unknown significance*)

a) Wpływ na podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia może mieć zaawansowany wiek pacjenta oraz stopień zaawansowania chorób współtowarzyszących.

b) Decyzja o rozpoczęciu leczenia może być podjęta w oparciu o wzór inaktywacji chromosomu X. Dominująca ekspresja zmutowanego allelu genu *GLA* zwykle związana jest z szybką progresją choroby, wymagającą częstszego monitorowania i rozpoczęcia leczenia.

3.2. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

1. W ramach leczenia choroby Fabry'ego rekomendowane przez wytyczne jest leczenie zarówno przyczynowe, jak i leczenie objawowe. Leczeniem objawowym powinni zostać objęci wszyscy pacjenci, którzy doświadczają objawów chorobowych. Rodzaj leczenia objawowego powinien być dostosowany do manifestacji objawów chorobowych.

2. Celem leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego jest zapobieganie progresji choroby związanej z akumulacją Gb3, a jeżeli to możliwe, również odwrócenie zmian wywołanych jego akumulacją.
3. W ramach leczenia przyczynowego wytyczne zalecają stosowanie ERT w postaci agalzydazy beta w dawce 1 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej co 2 tyg. lub agalzydazy alfa 0,2 mg/kg m.c. dożylnie co 2 tyg. Dodatkowo, najnowsze wytyczne kanadyjskie z 2017 r. wskazują na możliwość zastosowania zarejestrowanego w 2016 r. migalastatu, u wybranej grupy pacjentów, tj. chorych z obecnością mutacji genu *GLA* wrażliwym na jego stosowanie.
4. Rozpoczęcie leczenia przyczynowego u pacjentów z chorobą Fabry'ego powinno odbywać się w zgodzie ze szczegółowymi kryteriami rozpoczęcia terapii zawartymi w poszczególnych wytycznych właściwych dla danego regionu geograficznego.
5. Leczeniem powinni zostać objęci wyłącznie objawowi pacjenci, zwłaszcza z manifestacją objawów chorobowych w obrębie serca, nerek, układu nerwowego i układu pokarmowego. Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta w oparciu o ocenę indywidualnych przypadków. Rozpoczęcie leczenia można rozważyć również u bezobjawowych mężczyzn z klasyczną postacią choroby Fabry'ego.

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Status rejestracyjny oraz refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w Polsce w terapii pacjentów z chorobą Fabry'ego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [15]

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Wskazanie rejestracyjne	Postać / dawka preparatu	KD	Refundacja ^a	PO
Agalzydaza beta	Fabrazyme®	Genzyme Europe B.V.	w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych	proszek do przygotowywania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji / 5 lub 35 mg	Rpz	x	100%
Agalzydaza alfa	Replagal®	Shire Human Genetic Therapies AB	w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego ^b	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 1 mg/ml	Rpz	x	100%
Migalastat	Galafold®	Amicus Therapeutics UK LTD	długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją	kapsułki twarde / 123 mg	Rpz	x	100%
Leki / procedury stosowane w ramach BSC	(w ramach BSC u pacjentów z ChF stosowane są różne rodzaje leczenia objawowego o odmiennych wskazaniach, postaciach, kategorii dostępności oraz poziomie refundacji)		nd			✓	różny

KD – kategoria dostępności; PO – poziom odpłatności pacjenta

a) Refundacja w chorobie Fabry'ego

b) Według ChPL jest opcją terapeutyczną o udokumentowanej skuteczności w badaniach klinicznych u pacjentów w wieku ≥7 lat.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: agalzydazy beta, agalzydazy alfa oraz migalastatu w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Kanady (CADTH), Francji (HAS), Wielkiej Brytanii (NICE), Australii (PBAC) oraz Szkocji (SMC), którego wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10). Ze względu na różnorodność możliwości leczenia objawowego, zależnego od manifestacji objawów

choroby Fabry'ego oraz stopnia nasilenia choroby, w niniejszym rozdziale nie uwzględniono rekomendacji finansowych dla preparatów stosowanych w ramach leczenia objawowego.

Agalzydaza beta

Francuska agencja HAS pozytywnie zarekomendowała finansowanie agalzydazy beta (Fabrazyme®) ze środków publicznych w 2002 r. Dodatkowo, agencja HAS wyraziła chęć uzyskania uzupełniających danych odnośnie do monitorowania pacjentów w okresie 12 miesięcy [40].

AOTMiT (dawniej AOTM) dwukrotnie wydała negatywne rekomendacje dotyczące finansowania agalzydazy beta (Fabrazyme®) ze środków publicznych (2009 r. i 2013 r.). Swoje stanowiska uzasadniła zróżnicowanymi oraz niejednoznacznymi rezultatami w odniesieniu do jakości życia oraz niepotwierdzonym wpływem na długość życia pacjentów oraz na czas do progresji choroby w badaniach poświęconych skuteczności agalzydazy beta, a także wysokim kosztem terapii [41–43].

W 2004 r. kanadyjska agencja CADTH nie przychyliła się do wniosku odnośnie do finansowania agalzydazy beta (Fabrazyme®) ze środków publicznych, ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność działania tego preparatu na istotne klinicznie punkty końcowe [44].

Pozostałe agencje (NICE, PBAC, SMC) nie wydały rekomendacji dotyczących finansowania agalzydazy beta, aczkolwiek w Australii preparat ten jest dostępny bezpłatnie dla pacjentów cierpiących na chorobę Fabry'ego w ramach programu leków ratujących życie (*Life Saving Drugs Program*) [45].

Agalzydaza alfa

Agalzydaza alfa (Replagal®), podobnie jak agalzydaza beta, otrzymała pozytywną rekomendację agencji HAS odnośnie do finansowania ze środków publicznych w 2002 r. Również w przypadku rekomendacji dla agalzydazy alfa (Replagal®) agencja HAS wyraziła chęć uzyskania uzupełniających danych pochodzących z monitorowania pacjentów w okresie 12 miesięcy [46].

Zarówno agencja CADTH w 2004 r., jak i PBAC w 2003 r. wydały negatywne rekomendacje w sprawie finansowania agalzydazy alfa ze środków publicznych, głównie ze względu na wysoki koszt preparatu [47, 48]. Jednakże agalzydaza alfa, podobnie jak agalzydaza beta, jest dostępna w Australii bezpłatnie dla pacjentów z chorobą Fabry'ego w ramach programu leków ratujących życie (*Life Saving Drugs Program*) [45].

Migalastat

Większość agencji HTA (HAS, NICE, SMC, CADTH) pozytywnie odniosły się do finansowania migalastatu w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego. Wyjątek pod tym względem stanowiła decyzja

agencji PBAC z lipca 2017 r., która swoją negatywną rekomendację uzasadniła brakiem dowodów potwierdzających korzyść kliniczną porównywalną ze stosowaniem terapii enzymozastępczej [49].

Tabela 10.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTMiT	CADTH	HAS	NICE	PBAC	SMC
Agalzydaza beta	NR [41–43]	NR [44]	PR [40]	BR	BR ^a [45]	BR
Agalzydaza alfa	BR	NR [48]	PR [46]	BR	NR ^a [45, 46]	BR
Migalastat	BR	PR [50]	PR [51]	PR [52]	NR [49]	PR [53]

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji

a) Leki dostępne dla pacjentów z chorobą Fabry'ego w ramach programu leków ratujących życie (*Live Saving Drugs Program*)

4.3. Proponowany program lekowy

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej pacjenci z chorobą Fabry'ego, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz niespełniający żadnego z kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu, będą mogli otrzymać bezpłatnie preparat Fabrazyme® 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]

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE

Leczenie pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmuje leczenie przyczynowe, w ramach którego stosuje się ERT lub terapię chaperonową i/lub leczenie objawowe, które jest dostosowywane do potrzeb pacjenta w zależności od manifestacji i przebiegu choroby.

W ramach ERT pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce posiadają dwa preparaty: agalzydaza beta (Fabrazyme®) oraz agalzydaza alfa (Replagal®). Z kolei w ramach terapii chaperonowej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskał migalastat (Galafold®), przy czym terapia ta dedykowana jest wyłącznie pacjentom ≥ 16 r. ż., z obecnością wrażliwych na migalastat mutacji [11, 54]. **Żaden z ww. preparatów nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych** [15]. Tym niemniej, jak wynika z danych Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego z 2017 r., część polskich pacjentów [redacted] z chorobą Fabry'ego jest obecnie leczona ERT [redacted] w ramach programu charytatywnego, sponsorowanego przez producentów leków [12, 55]. W większości są to pacjenci, którzy w przeszłości byli uczestnikami badań klinicznych dla powyższej terapii oraz pacjenci w ciężkim stanie [2]. Jednocześnie pacjenci objęci programem charytatywnym nie wiedzą, jak długo będą otrzymywać bezpłatne leczenie, gdyż producenci nie są zobligowani do dożywotniego finansowania tych leków [2]. Nowo zdiagnozowani pacjenci oraz osoby, które nie spełniały kryteriów włączenia do ww. programu, nie otrzymują ERT w polskich warunkach [12].

Brak jest informacji nt. stosowania terapii migalastatem w warunkach polskiej praktyki klinicznej wśród pacjentów z chorobą Fabry'ego. Biorąc jednak pod uwagę niedawną datę rejestracji tego leku (2016 rok) oraz wysoki koszt terapii przewyższający koszt ERT z wysokim prawdopodobieństwem, można stwierdzić, że żaden z polskich pacjentów nie jest leczony z wykorzystaniem migalastatu [56].

Podsumowując, **polscy pacjenci z chorobą Fabry'ego, pomimo dostępności na rynku terapii przyczynowych, są w większości leczeni wyłącznie objawowo, a leczenie to ma charakter najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej – BSC (Best Supportive Care). Nieliczni pacjenci otrzymują ERT w ramach programów charytatywnych, które są realizowane przez producentów leków.**

6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez agalzydazę beta. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [57, 58].

Choroba Fabry'ego należy do ultrzadkich chorób spichrzeniowych, której przyczyną jest akumulacja złogów glikosfingolipidów (głównie Gb3), wywołanych wrodzonym niedoborem enzymu alfa-GAL A. W wyniku ww. akumulacji Gb3 w komórkach u pacjentów z chorobą Fabry'ego dochodzi do rozwinięcia ciężkich i utrudniających codzienne funkcjonowanie objawów chorobowych, takich jak przewlekłe i bardzo silne dolegliwości bólowe, zmniejszone pocenie się prowadzące do przegrzewania organizmu, zaburzenia pracy układu pokarmowego oraz zaburzenia psychiczne obejmujące m.in. depresję oraz chroniczne zmęczenie. Nieuniknione postępowanie w czasie nieleczonej choroby Fabry'ego jest związane nie tylko ze znacznym pogorszeniem psychicznej i fizycznej jakości życia pacjentów, ale również z występowaniem zagrażającej życiu niewydolności narządowej, prowadzącej do przedwczesnej śmierci pacjentów w wyniku zdarzeń takich jak udary, zawały serca czy krańcowe stadium przewlekłej choroby nerek [1, 2, 29]. Ponadto, jak wynika z opublikowanego raportu „Niewidoczna choroba, niewidocznymi pacjentami” z 2017 r., postęp choroby Fabry'ego wpływa nie tylko na pogorszenie ogólnego stanu zdrowia i samopoczucia pacjentów, ale również na pogorszenie ich sytuacji materialnej, ze względu na częstą konieczność zrezygnowania z pracy zarobkowej [2].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej chorobę Fabry'ego należy leczyć przede wszystkim przyczynowo, w razie konieczności uzupełniając terapię o leczenie objawowe w zależności od przebiegu choroby i dolegliwości towarzyszących poszczególnym pacjentom. Podstawowym celem leczenia przyczynowego jest zapobieganie niewydolności narządowej, wywołanej akumulacją Gb3 oraz, o ile to możliwe, cofnięcie już istniejących zmian w obrębie narządów. Obecnie w Polsce żadna z zarejestrowanych opcji terapeutycznych z zakresu leczenia przyczynowego (Fabrazyme®, Replagal® oraz Galafold®) nie jest finansowana ze środków publicznych. W związku z czym należy przyjąć, iż aktualnie podstawową formą leczenia polskich pacjentów z chorobą Fabry'ego jest terapia objawowa mająca charakter najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej (BSC, *best supportive care*). Leczenie objawowe niezależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta podlega finansowaniu ze środków publicznych i obejmuje np. leczenie przeciwzakrzepowe, leczenie przeciwarytmiczne, leczenie przeciwbólowe oraz leczenie nerkozastępcze. **Mając na uwadze powyższe informacje, leczenie objawowe (rozumiane jako brak leczenia przyczynowego) i mające charakter najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej należy uznać za podstawowy komparator dla produktu leczniczego Fabrazyme® w ramach analiz HTA.**

Zgodnie z informacjami uzyskanymi ze Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, część polskich pacjentów z chorobą Fabry'ego jest aktualnie leczona z wykorzystaniem ERT (Fabrazyme® i Replagal®) w ramach programów charytatywnych, sponsorowanych przez producentów leków. A zatem w przypadku objęcia refundacją preparatu Fabrazyme® może on również zastępować preparat Replagal®, dlatego **zostanie on uwzględniony jako dodatkowy komparator dla produktu leczniczego Fabrazyme® w ramach analiz HTA w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego w wieku ≥8. r.ż.**

W ramach leczenia przyczynowego możliwa jest także terapia chaperonowa z wykorzystaniem migalastatu. Lek ten został zarejestrowany w maju 2016 r do leczenia pacjentów z chorobą Fabry'ego w wieku ≥16 lat z wrażliwymi na preparat mutacjami. Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale dotyczącym aktualnej praktyki klinicznej w Polsce (Rozdz. 1) migalastat najpewniej nie jest stosowany w codziennej praktyce klinicznej, czego potwierdzeniem może być brak finansowania ze środków publicznych w Polsce, a także informacje przekazane przez Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego, w ramach których nie wskazywano, aby jakikolwiek pacjent podlegał tej terapii niezależnie od źródła jej finansowania. Warto również zaznaczyć, że istniejące dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej migalastatu zostały przeprowadzone wśród pacjentów ze stosunkowo łagodną manifestacją objawów choroby Fabry'ego (eGFR = 89–94 ml/min/1,73 m², LVMI = 94–97 g/m², brak pacjentów z proteinurią) i w krótkim horyzoncie czasowym (18–24 mies.) [25, 59, 60]. Tymczasem skuteczność preparatów z grupy ERT została potwierdzona w licznych doniesieniach naukowych opisujących zarówno efektywność kliniczną, jak i praktyczną. Dodatkowo wspomniane powyżej prace dotyczące migalastatu uwzględniały porównanie migalastatu względem placebo (testowana hipoteza *superiority*) oraz porównanie migalastatu z terapią ERT (testowana hipoteza *non-inferiority*). W przypadku pierwszej pracy niemożliwe jest przeprowadzanie porównania pośredniego zarówno ilościowego, jak i jakościowego pomiędzy migalastatem a ocenianą w ramach niniejszej analizy klinicznej interwencją, ze względu na brak badań dla Fabrazyme® w populacji z mutacjami wrażliwymi na migalastat, z kolei w przypadku drugiej pracy w ramach ERT stosowano zarówno Fabrazyme® (38%) jak i Replagal® (62%), a autorzy badania nie przedstawili wyników w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na rodzaj preparatu ERT. Z tego względu wnioskowanie o względnych różnicach pomiędzy ocenianą interwencją a migalastatem w zakresie efektów terapii nie jest możliwe. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, uznano iż **migalastat nie stanowi komparatora dla agalzydazy beta i nie zostanie włączony do grona komparatorów w ramach analiz HTA.**

Podsumowując, w ramach analiz HTA komparatorami dla agalzydazy beta będą: najlepsze leczenie objawowe – BSC (komparator główny) oraz agalzydaza alfa (komparator dodatkowy).

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

7.1. Agalzydaza beta

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB04 [4]

Mechanizm działania

Agalzydaza beta przywraca aktywność enzymatyczną do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, które wynika z nadmiernego spichrzania Gb3 w lizosomach komórek, co stabilizuje lub odwraca postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian [4].

Wskazania do stosowania

Agalzydaza beta jest stosowana w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A). Agalzydaza beta jest wskazana u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych [4].

Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [4].

Dawkowanie

Zalecana dawka agalzydazy beta (Fabrazyme®) wynosi 1 mg/kg m.c. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej. Dane z badań klinicznych wskazują, iż u niektórych pacjentów po podaniu dawki początkowej 1 mg/kg m.c. co 2 tyg. przez 6 mies., stosowanie dawki 0,3 mg/kg m.c. co 2 tyg. może podtrzymywać zmniejszanie złogów Gb3 w niektórych typach komórek, jednakże długookresowe znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało ustalone [4].

Początkowa szybkość infuzji nie powinna być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/h). Szybkość podawania można stopniowo zwiększać podczas kolejnych infuzji w przypadku dobrej tolerancji pacjenta na produkt leczniczy. Leczenie agalzydazą beta (Fabrazyme®) powinno być prowadzone pod

nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi [4].

Działania niepożądane

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12) [4].

Tabela 12.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia agalzydazą beta (Fabrazyme®) [4]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	ból głowy, parestezje, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka, uczucie chłodu
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie nosogardzieli, zawroty głowy pochodzenia nerwowego, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie, zwiększone łzawienie, szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, nagle zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, błądliwość, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, przekrwienie nosa, ucisk w gardle, świszczący oddech, kaszel, zaostrzenie duszności, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, niedoczulica jamy ustnej, biegunka, świąd, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd uogólniony, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamkowa, ból w kończynach, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, ból stawów, napięcie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zmęczenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie gorąca, obrzęk kończyn, ból, astenia, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, hipertermia

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Fabrazyme® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Genzyme Europe B. V. 3 sierpnia 2001 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 3 sierpnia 2006 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [4, 54].

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Fabrazyme® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [15].

7.2. Agalzydaza alfa

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB03 [5].

Mechanizm działania

Agalzydaza alfa katalizuje hydrolizę globotriaosyloceramidu, substratu glikosfingolipidowego dla alfa-galaktozydazy A, kumulującego się wskutek choroby Fabry'ego w komórkach. Leczenie agalzydazą

alfa powoduje zmniejszenie gromadzenia się globotriaosyloceramidu w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiaższowych [5].

Wskazania do stosowania

Agalzydaza alfa (Replagal®) jest wskazana w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) [5].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [5].

Dawkowanie

Agalzydaza alfa (Replagal®) jest podawana w dawce 0,2 mg/kg m.c., raz na dwa tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym około 40 min. Leczenie agalzydazą alfa (Replagal®) powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi [5].

Działania niepożądane

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13) [5].

Tabela 13.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia agalzydazą alfa (Replagal®) [5]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, dreszcze, gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, zmęczenie
Często (≥1/100 do <1/10)	obrzęki obwodowe, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból neuropatyczny, drżenie, hipersomnia, niedoczulica, parestezje, pogorszony odruch rogówki, wzmożone łzawienie, szum w uszach, nasilony szum w uszach, tachykardia, kołatanie serca, nadciśnienie, kaszel, chrypka, zespół cieśni gardłowej, duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nasilona wydzielina w gardle, wyciek wodnisty z nosa, biegunka, wymioty, bóle brzucha/dyskomfort, trądzik, wysypka rumieniowa, świąd, wyprysk, sinica marmurkowata, uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kośćca, bóle mięśniowe, ból pleców, ból kończyn, obrzęk obwodowy, ból stawów, obrzęki stawów, nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, astenia, bóle w klatce piersiowej, uczucie ucisku w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, wysypka w miejscu podania, złe samopoczucie

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Replagal® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Shire Human Genetic Therapies AB 3 sierpnia 2001 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 3 sierpnia 2006 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [5, 54].

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Replagal® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [15].

7.3. BSC

Szczegóły dotyczące leczenia objawowego polegającego na braku leczenia przyczynowego i mającego charakter najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej znajdują się w rozdziale poświęconym problemowi zdrowotnemu (Rozdz. 2.7). Leczenie objawowe w warunkach polskich jest refundowane ze środków publicznych.

7.4. Migalastat

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne produkty działające na przewód pokarmowy i metabolizm. Kod ATC: A16AX14 [11].

Mechanizm działania

Migalastat, jako farmakologiczne białko opiekuńcze, selektywnie i odwracalnie wiąże się z miejscami aktywnymi zmutowanych postaci alfa-GAL A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe, co powoduje stabilizację zmutowanych form alfa-GAL A w obszarach cytoplazmy wokół jądra komórkowego oraz przyspiesza ich kierowanie do lizosomów. Po oddysocjowaniu migalastatu od alfa-GAL w lizosomach następuje przywrócenie prawidłowej aktywności alfa-GAL A, polegające na katabolizmie Gb3 oraz powiązanych z nim substratów [11].

Wskazania do stosowania

Migalastat jest wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją (wymienione w tabelach w punkcie 5.1 ChPL Galafold®) [11].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [11].

Dawkowanie

Migalastat stosuje się dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 16 lat w dawce 123 mg (1 kapsułka) co drugi dzień o tej samej porze dnia [11].

Działania niepożądane

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14) [11].

Tabela 14.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia migalastatem (Galafold®) [11].

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	ból głowy
Często (≥1/100 do <1/10)	depresja, parestezje, zawroty głowy, niedoczulica, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, duszność, krwawienia z nosa, biegunka, nudności, bóle brzucha, zaparcia, suchość w ustach, parcie na stolec, niestrawność, wysypka, świąd, skurcze mięśni, bóle mięśniowe, kręcz szyi, ból kończyny, białkomocz, zmęczenie, ból, wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie masy ciała

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Galafold® został dopuszczony do obrotu na terytorium UE na podstawie pozwolenia wydanego firmie Amicus Therapeutics UK Ltd 26 maja 2016 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [11, 54].

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Galafold® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [15].

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

8.1. Populacja docelowa

- Pacjenci w wieku 8 lat i starsi z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniający kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3)

8.2. Interwencja

- Agalzydaza beta stosowana w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL.

8.3. Komparatory

- BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak leczenia przyczynowego) – komparator główny,
- Agalzydaza alfa w dawce 0,2 mg/kg masy ciała co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL – komparator dodatkowy.

8.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- zdarzeń związanych z narządami (nerkowych, sercowych, mózgowo-naczyniowych, zgonów oraz złożonych punktów końcowych),
- ocena nerek,
- ocena serca i naczyń krwionośnych,
- ocena neurologiczna, w tym ocena słuchu,
- nasilenie objawów choroby,
- ból i jakość życia,
- stężenie i akumulacja Gb3,
- bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, obecność przeciwciał anti-AGL).

8.5. Metodyka badań

- badania randomizowane lub nierandomizowane, bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z komparatorów,
- przeglądy systematyczne.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [57]

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa agalzydazy beta. Populację docelową dla agalzydazy beta stanowią pacjenci w wieku 8 lat i starsi z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniający kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3). W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena względnych efektów terapii pomiędzy agalzydazą beta a BSC i agalzydazą alfa.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona także poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA oraz FDA, a także danych pochodzących z dłuższych okresów obserwacji badań oraz dużych badań rejestrowych dla pacjentów z chorobą Fabry'ego.

9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Wybór metody przeprowadzenia analizy zostanie podjęty przy uwzględnieniu wyników porównania efektywności agalzydazy beta i komparatorów. W przypadku stwierdzenia różnic w efektywności analizowanych interwencji przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w której zostaną oszacowane koszty zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość (QALY) dla każdego z porównań. W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę analizy minimalizacji kosztów.

W ramach analizy ekonomicznej zostanie wykonany *de novo* model ekonomiczny, w którym zostaną uwzględnione w szczególności parametry dotyczące efektów zdrowotnych, a także dane kosztowe i dane dotyczące jakości życia pacjentów z FD w Polsce.

Ze względu na charakter choroby jaką jest choroba Fabry'ego, modelowanie zostanie przeprowadzone w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszty leczenia zostaną wyznaczone zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona zostanie w populacji pacjentów zgodnej z populacją docelową uwzględnioną w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Horyzont czasowy analizy obejmie minimum dwa lata.

Liczebność populacji docelowej oszacowana będzie przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych. W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane polskie, zaś w przypadku ich braku poszukiwane będą dane zagraniczne. Wyniki analizy przedstawione zostaną w postaci wydatków całkowitych ponoszonych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak finansowania agalzydazy beta ze środków publicznych, oraz w scenariuszu nowym, w którym założone zostanie finansowanie agalzydazy beta u pacjentów z populacji docelowej. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane poprzez finansowanie agalzydazy beta ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Pacjenci w wieku 8 lat i starsi z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniający kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3)
Interwencja	Agalzydaza beta w dawce 1 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym co 2 tyg. zgodnie z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak leczenia przyczynowego) – komparator główny • Agalzydaza alfa w dawce 0,2 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym co 2 tyg. zgodnie z ChPL – komparator dodatkowy
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzeń związanych z narządami (nerkowych, sercowych, mózgowo-naczyniowych, zgonów oraz złożonych punktów końcowych), • ocena nerek, • ocena serca i naczyń krwionośnych, • ocena neurologiczna, w tym ocena słuchu, • nasilenie objawów choroby, • ból i jakość życia, • stężenie i akumulacja Gb3,
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane • ciężkie zdarzenia niepożądane • zgony • obecność przeciwciał anti-AGL

Obszar analizy		Szczegóły
	Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • lata życia (LY), • lata życia skorygowane jakością (QALY), • koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), • inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY), • cena progowa, wyrażona jako cena zbytu netto
	Analiza kliniczna	Zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi
Horyzont czasowy	Analiza ekonomiczna	Dożywotni
	Analiza wpływu na budżet	Minimum dwuletni

10. BIBLIOGRAFIA

- Gajewski P (red). *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. 2017.
- Michalik R. (2017) Niewidoczna choroba, niewidoczni pacjenci - raport Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Dostęp: <http://chorobyspichrzeniowe.pl/wp-content/uploads/2017/04/raport-choroba-fabrego-26042017-m-min.pdf> (12.9.2017).
- Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. (2018) Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce. Health Economics Consulting PEX PharmaSequence.
- ChPL Fabrazyme (agalzydaza beta).
- ChPL Replagal (agalzydaza alfa). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf (18.10.2017).
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. (2001) Safety and efficacy of recombinant human α -Galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N. Engl. J. Med.* 345(1):9–16.
- Schiffmann R, Kopp J, Austin H, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow J, Brady RO. (2001) Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285(21):2743–2749.
- Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West M, Wijatyk A, Giugliani R. (2015) Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 3:21–27.
- Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, Beitner-Johnson D, Benistan K, Cabrera G, Charrow J, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Niemann M, Scott CR, i in. (2013) Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 15(12):958–965.
- Wilcox WR, Feldt-Rasmussen U, Martins AM, Ortiz A, Lemay RM, Jovanovic A, Germain DP, Varas C, Nicholls K, Weidemann F, Hopkin RJ. Improvement of Fabry Disease-Related Gastrointestinal Symptoms in a Significant Proportion of Female Patients Treated with Agalsidase Beta: Data from the Fabry Registry Eva Morava, Matthias Baumgartner, Marc Patterson, Shamima Rahman, Johannes Zschocke, Verena Peters (red). *JIMD Rep. Vol. 38* Tom 38. Berlin, Heidelberg 2017.
- ChPL Galafold (migalastat). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf (12.9.2017).
- [REDACTED]
- Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR. (2016) The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol. Genet. Metab.* 117(2):104–113.
- Opinie ekspertów klinicznych [dane poufne].
- Obwieszczenie Ministra z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/32/journal/4593.
- Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. (2016) Fabry disease: recognition, diagnosis, and treatment of neurological features. *Curr. Treat. Options Neurol.* 18(7):.
- Bodzioch M, Łapicka-Bodzioch K. Choroba Fabry'ego. Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/111408,choroba-fabryego> (12.9.2017).
- Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, West ML, Wanner C, Bichet DG, Christensen EI, Correa-Rotter R, Elliott PM, Feriozzi S, Fogo AB, Germain DP, i in. (2017) Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 91(2):284–293.
- Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease *Fabry Dis. Perspect.* 5 Years FOS Oxford 2006.
- (2016) Fabry Registry Annual Report 2016.
- (2017) Fabry Outcome Survey Annual Report 2016. Dostęp: <http://www.mpsociety.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/FOS-Patient-Report-2016-Final.pdf> (22.11.2017).
- NFZ. (2017) Odpowiedź NFZ w sprawie liczebności pacjentów z rozpoznaniem E75.2.
- [REDACTED]
- The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. Dostęp: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA> (22.11.2017).

25. Sirrs S, Bichet D, Iwanochko M, Khan A, Moore D, Oudit G, West M. (2017) Wytyczne kanadyjskie. Canadian Fabry disease treatment guidelines 2017. Dostęp: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2017.pdf> (12.9.2017).
26. Strona internetowa produktu leczniczego Fabrazyme. Dostęp: <https://fabrazyme.com/> (12.9.2017).
27. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. (2018) Enzyme replacement therapy dose and Fabry nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*
28. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriks C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C, Linthorst GE, i in. (2015) Wytyczne EFWG. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J. Rare Dis.* 10(1):.
29. Arends M, Korver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study *Enzyme Replace. Ther. Fabry Dis. Individ. Treat.* Amsterdam 2017.
30. Kes VB, Cesarik M, Zavoreo I, Soldo-Butković S, Kes P, Basić-Jukić N, Racki S, Jakić M, Delić-Brkljčić D, Jukić Z, Trkanjec Z, Serić V, Solter VV, Bielen I, Basić S, i in. (2013) Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. *Acta Clin. Croat.* 52(3):395–405.
31. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. (2008) Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 4(6):327–336.
32. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. (2009) Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 11(11):790–796.
33. Martins AM, D’Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Gonçalves AMBF, Benetti Filho CC, Martini Filho D, Biagini G, Pimentel H, Abensur H, Guimarães HC, Gomes JG, Sobral Neto J, D’Almeida LOD, i in. (2009) Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. *J. Pediatr.* 155(4 Suppl):S19-31.
34. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. (2011) Wytyczne Międzynarodowego Panelu Ekspertów. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 11(1):.
35. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. (2006) Wytyczne ACMG. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet. Med.* 8(9):539–548.
36. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. (2018) Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol. Genet. Metab.*
37. Concolino D, Degennaro E, Parini R, Antuzzi D, Bembi B, Benso A, Carraro G, Chimenti C, Colla L, Cuonzo MT, Del Rosso G, Diomedi M, Feliciani C, Feriozzi S, Ficcadenti A, i in. (2014) Wytyczne Panelu Ekspertów. Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson–Fabry disease. *Eur. J. Intern. Med.* 25(8):751–756.
38. Australian Government Department of Health and Ageing. (2013) Wytyczne australijskie. Guidelines for treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Dostęp: [http://webarchive.nla.gov.au/gov/20140214202215/http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/Fabry-Guidelines-29-July-2013.pdf](http://webarchive.nla.gov.au/gov/20140214202215/http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/Fabry-Guidelines-29-July-2013.pdf) (17.11.2017).
39. Hughes DA. (2013) Wytyczne brytyjskie. Adult Fabry disease Standard Operating Procedures. Dostęp: http://www.edrep.org/media/download_gallery/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf (3.11.2017).
40. (2002) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta). Dostęp: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020878.pdf> (12.9.2017).
41. (2013) Rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/REK/RP_101_2013_fabrazyme.pdf (12.9.2017).
42. (2009) Rekomendacja Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta). Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_20_06_2009_agalzydaza_beta_Fabrazyme.pdf (12.9.2017).
43. (2013) Rekomendacja Rady Przejrzystości w sprawie finansowania produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/SRP/U_23_397_130812_stanowisko_162_Fabrazyme_5mg.pdf (12.9.2017).
44. (2004) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta). Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Fabrazyme_Resubmission_may2005.pdf (12.9.2017).

45. (2009) PBAC. Public Document Summary. Updated literature review of agalsidase alfa (Replagal®) and agalsidase beta (Fabrazyme®) for the treatment of Fabry disease. Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Agalsidase_Fabry_Review_PSD_2009-11_FINAL.pdf (24.10.2017).
46. (2002) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa). Dostęp: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020895.pdf> (24.10.2017).
47. (2003) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-09/subsequent-decisions> (24.10.2017).
48. (2004) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa). Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Replagal_2004Nov24.pdf (19.2.2004).
49. (2017) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu leczniczego Galafold (migalastat). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/first-time-decisions-not-to-recommend-2017-07.pdf> (24.10.2017).
50. (2018) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu leczniczego Galafold (migalastat). Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0522_Galafold_complete_Jan-26-18.pdf (28.2.2018).
51. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu leczniczego Galafold (migalastat). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15262_GALAFOLD_PIC_INS_Avis3_CT15262.pdf (12.9.2017).
52. (2017) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania produktu leczniczego Galafold (migalastat). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/resources/migalastat-for-treating-fabry-disease-pdf-1394900887237> (24.10.2017).
53. (2016) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu leczniczego Galafold (migalastat). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/migalastat_Galafold_FINAL_Oct_2016Revised031116_for_website.pdf (24.10.2017).
54. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (16.5.2018).
55. Ziobro M, Fiałek K, Urbańska S. Przegląd epidemiologiczny. Choroba Fabry'ego. HTA Consulting.
56. NICE. (2016) Migalastat for treating Fabry disease. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/evaluation-consultation-document> (21.11.2017).
57. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
58. 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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
59. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, Feliciani C, Shankar SP, Ezgu F, Amartino H, Bratkovic D, Feldt-Rasmussen U, Nedd K, Sharaf El Din U, Lourenco CM, i in. (2016) Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N. Engl. J. Med.* 375(6):545–555.
60. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, i in. (2017) Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J. Med. Genet.* 54(4):288–296.

11. SPIS TABEL, ILUSTRACJI I WYKRESÓW

11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem E75.2 (Inne sfingolipidozy) wg danych NFZ [22].....	11
Tabela 2.	Kryteria definitywnego rozpoznania choroby Fabry'ego wg wytycznych europejskich z 2015 r. [28].....	14
Tabela 3.	Postacie choroby Fabry'ego [1, 17, 18].....	15
Tabela 4.	Charakterystyka stadiów choroby Fabry'ego [29].....	15
Tabela 5.	Przykładowe rodzaje leczenia objawowego stosowanego w chorobie Fabry'ego [30, 34, 35].....	20
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu choroby Fabry'ego	22
Tabela 7.	Podsumowanie kryteriów rozpoczęcia terapii w wytycznych praktyki klinicznej [1, 25, 28, 34, 35, 37–39].....	26
Tabela 8.	Kryteria rozpoczęcia ERT wg Międzynarodowego Panelu Ekspertów z 2018 r. [36].....	30
Tabela 9.	Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [15].....	32
Tabela 10.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	34
Tabela 11.	Proponowany program lekowy	35
Tabela 12.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia agalzydazą beta (Fabrazyme®) [4].....	41
Tabela 13.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia agalzydazą alfa (Replagal®) [5].....	42
Tabela 14.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia migalastatem (Galafold®) [11].	44
Tabela 15.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	48

11.2. Spis ilustracji

Rysunek 1.	Miejsca najczęstszego i najbardziej istotnego klinicznie odkładania się Gb3.....	12
Rysunek 2.	Schemat dziedziczenia choroby Fabry'ego [26].....	13
Rysunek 3.	Objawy choroby Fabry'ego zależnie od wieku pacjenta [30].....	17
Rysunek 4.	Model progresji choroby Fabry'ego [31]	18
Rysunek 5.	Schemat wyboru terapii wg wytycznych kanadyjskich z 2017 r. [25].....	25

11.3. Spis wykresów

Wykres 1.	Pozostały oczekiwany czas życia mężczyzn z chorobą Fabry'ego względem populacji ogólnej [źródło: Fabry Registry] [32].....	18
Wykres 2.	Pozostały oczekiwany czas życia kobiet z chorobą Fabry'ego względem populacji ogólnej [źródło: Fabry Registry] [32]	19