



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Fabrazyme (agalzydaza beta)**  
**w ramach programu lekowego**  
**„Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10 E 75.2)”**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.39.2018

Data ukończenia: 29 listopada 2018

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Europe B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Genzyme Europe B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Genzyme Europe B.V.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Shire Human Genetic Therapies AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Shire Human Genetic Therapies AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Shire Human Genetic Therapies AB)

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AGL-A</b>	agalzydaza alfa
<b>AGL-B</b>	agalzydaza beta
<b>α-Gal A/alfa-Gal A</b>	alfa-galaktozydaza A
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>Bd</b>	Brak danych
<b>BPI</b>	Krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory)
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca (best supportive care)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChF</b>	Choroba Fabry'ego
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>eGFR</b>	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (Estimated Glomerular Filtration Rate)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia (European Quality of Life – Five Dimensions)
<b>EQ-VAS</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia (wzrokowa skala analogowa) (European Quality of Life – Visual Analog Scale)
<b>ESRD</b>	Schyłkowa niewydolność nerek (End-stage Renal Disease)
<b>ERT</b>	Enzymatyczna terapia zastępcza (Enzyme Replacement Therapy)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>Gb3</b>	Globotriaosyloceramid (Globotriaosyloceramide)
<b>GFR</b>	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (Glomerular Filtration Rate)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICS</b>	skala oceny akumulacji Gb3
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (intention to treat analysis)
<b>iv</b>	infuzja dożylna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
<b>LVM</b>	masa lewej komory serca
<b>LVMI</b>	indeks masy lewej komory serca (left ventricular index mass)
<b>LVWT</b>	grubość ściany lewej komory (left ventricular wall thickness)
<b>Iyso-Gb3</b>	globotriaosylofingozyna (globotriaosylophingosine)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>max V<sub>O2</sub></b>	pułap tlenowy
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MSSI</b>	Kwestionariusz do oceny nasilenia objawów choroby Fabry'ego (Mainz Severity Score Index)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NPSI</b>	Skala do oceny nasilenia bólu neuropatycznego (Neuropathic Pain Symptom Inventory)
<b>nRCT</b>	badanie nierandomizowane
<b>NS</b>	nieistotny statystycznie
<b>OB</b>	okres obserwacji
<b>OL</b>	okres leczenia
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPI</b>	Domena natężenia bólu w trakcie badania (Present Pain Intensity)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (risk difference)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia (36-item Short-Form Survey)
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (Treatment Emergence Adverse Event)

<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TIA</b>	Epizod przemijającego niedokrwienia mózgu
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WML</b>	Uszkodzenia istoty białej (White Matter Lesion)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
a. Porównanie AGL-B vs BSC – badania randomizowane .....	36
b. Porównanie AGL-B vs BSC – badania nierandomizowane .....	41
c. Porównanie AGL-B vs AGL-A – badania randomizowane .....	45
d. Porównanie AGL-B vs AGL-A – badania nierandomizowane .....	46

e.	Wyniki skuteczności pochodzące z faz przedłużonych badań .....	48
4.3.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	49
4.3.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	54
4.3.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	54
4.3.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	54
4.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>58</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	63
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	66
5.4.	Komentarz Agencji .....	67
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>69</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	74
6.4.	Komentarz Agencji .....	74
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>76</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>77</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>82</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>83</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>84</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>87</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.10.2018 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2449.2018.PB  
PLR.4600.2448.2018.PB

---

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

- Objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1, fiol., EAN 5909990013654,
    - Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1, fiol., EAN 5909990971213
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E 75.2)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1, fiol EAN 5909990013654: [REDACTED]
  - Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1, fiol., EAN 5909990971213: [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego, przegląd epidemiologiczny
- 

Podmiot odpowiedzialny

*Genzyme Europe B.V.*

*Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Holandia*

---

Wnioskodawca

*Genzyme Europe B.V.*

*Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Holandia*

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.10.2018 r., znak PLR.4600.2449.2018.PB PLR.4600.2448.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 17.10.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1, fiol., EAN 5909990013654,
- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1, fiol., EAN 5909990971213.

w ramach programu lekowego „Leczenie Choroby Fabry’ego (ICD-10: E.75.2)”.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry’ego, [redacted] Kraków, maj 2018. oraz w ramach APD: Przegląd epidemiologiczny. Choroba Fabry’ego. [redacted] Wersja 1.0. Kraków – Listopad 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry’ego, [redacted], Kraków, maj 2018.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry’ego, [redacted], Kraków, czerwiec 2018.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry’ego, [redacted], Kraków, czerwiec 2018.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry’ego, [redacted], Kraków, czerwiec 2018.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fabrazyme (agalzydaza beta), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol., EAN 5909990013654,</li> <li>– Fabrazyme (agalzydaza beta), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1 fiol., EAN 5909990971213</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	A16AB04
<b>Substancja czynna</b>	Agalzydaza beta
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A). Produkt Fabrazyme jest wskazany dostosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.</p> <p>W badaniach klinicznych stosowano schematy dawkowania z mniejszymi dawkami. W jednym z tych badań, przeprowadzonym u dorosłych pacjentów płci męskiej, stwierdzono, że u niektórych pacjentów po podaniu początkowej dawki 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 6 miesięcy, dawka 0,3 mg/kg mc. stosowana co 2 tygodnie może podtrzymać zmniejszanie złogów GL-3 w pewnych typach komórek; długofalowe znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało jednak ustalone.</p> <p>W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją, początkowa szybkość infuzji nie powinna być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Jeżeli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy, szybkość podawania można stopniowo zwiększać podczas kolejnych infuzji. Infuzje produktu leczniczego Fabrazyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują. Decyzja o przeprowadzaniu infuzji w domu powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniem lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji domowych występują reakcje niepożądane muszą natychmiast przerwać infuzję i skorzystać z pomocy fachowego personelu medycznego. Przeprowadzenie kolejnych infuzji może wymagać warunków klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w domu powinny być stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru fachowego personelu medycznego.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawki leku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dlatego nie można obecnie zalecić schematu dawkowania u tych pacjentów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme u dzieci w wieku od 0 do 7 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 0 do 4 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci w wieku 8-16 lat.</p>
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Uzasadnieniem do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej jest przywrócenie aktywności enzymatycznej do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, w ten sposób zapobiegając, stabilizując lub odwracając postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian. Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonki naczyń oraz komórek mięszszowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

Źródło: ChPL Fabrazyme

Oprócz wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Fabrazyme dopuszczone do obrotu są również inne opakowania tego produktu:

- dla dawki 5 mg: 5 fiolek, EAN: 5909990013661 i 10 fiolek, EAN: 5909990013678,
- dla dawki 35 mg: 5 fiolek, EAN: 5909991298548 i 10 fiolek, EAN 5909991298555.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	03.08.2001 r. - EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór $\alpha$ -galaktozydazy A). Produkt Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Zródło: ChPL Fabrazyme

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2009 oraz w 2013 roku produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) był oceniany w Agencji w ramach programu lekowego w analogicznym, do obecnie ocenianego, wskazaniu. Zarówno w 2009 jak i 2013 roku Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTM były negatywne. Uzasadniano je brakiem wystarczających dowodów klinicznych oraz bardzo wysoką ceną leku, wielokrotnie przewyższającą próg efektywności kosztowej w Polsce.

W 2009 roku Minister Zdrowia zlecił Agencji (pismo z dnia 7.12.2009, znak: MZ-PL-460-8365131/GB/09 1071/09) ocenę leczenia choroby Fabry'ego przy wykorzystaniu produktu leczniczego agalzydaza alfa (Replagal), jednak prace zostały zakończone z mocy art. 77 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji.

W 2018 roku produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) został ponownie oceniony przez Agencję. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianego wskazania

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 97/2018 z dnia 19 października 2018 r.	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2) <b>pod warunkiem</b> pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie</u> Analiza kliniczna została oparta m.in. na 2 badaniach randomizowanych porównujących zastosowanie agalzydazy alfa z placebo. W wyniku analizy skuteczności odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z nasileniem bólu oraz surogatowych punktów końcowych, takich jak stężenie globotriaosyloceramidu w osoczu czy parametrów odnoszących się do prawidłowego funkcjonowania serca i nerek. (...) Wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie agalzydazy-alfa we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku analizy ekonomicznej odnotowano, że wnioskowana technologia lekowa jest nieopłacalna kosztowo w stosunku do progu opłacalności mimo aktualnie uwzględnionego instrumentu dzielenia ryzyka, zatem wymaga on znacznego pogłębienia. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że przy uwzględnieniu aktualnie zaproponowanej ceny leku wystąpi znaczny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2018 z dnia 15 października 2018 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uznaje <b>za zasadne</b> finansowanie leku <b>pod warunkiem</b> wprowadzenia mechanizmu ograniczania wydatków płatnika publicznego (capping). <u>Uzasadnienie</u> Stosowanie AGA-a w miejsce obecnie dostępnego leczenia podtrzymującego jest droższe ale i skuteczniejsze. Głównym argumentem decyzji jest problem ekonomiczny wynikający z kosztów przekraczających próg opłacalności terapii opisany w ustawie o refundacji. W związku z tym, bezwzględnie warunkiem pozytywnego stanowiska Rady jest wprowadzenie mechanizmu cappingu.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 101/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg i 35 mg (agalzydaza beta), we wskazaniu długotrwałą enzymatyczną terapią zastępczą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162 i 163/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu długotrwałą enzymatyczną terapią zastępczą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują na istotny wpływ leczenia agalzydazą beta na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania uwzględniające jakość życia chorych przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Pozytywne wyniki uzyskiwane są najczęściej w parametrach laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a w parametrach istotnych klinicznie dotyczą jedynie niektórych wymiarów jakości życia oraz wybranych powikłań związanych z postępem choroby. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem ERT. Dodatkowo, z powodu bardzo wysokiej ceny, lek wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. W podejmowaniu decyzji uwzględniono również zasadę, że w przypadku chorób rzadkich, do których należy choroba Fabry'ego, liczba dowodów naukowych na skuteczność terapii może być nieco mniejsza w porównaniu z powszechnymi chorobami a próg efektywności kosztowej wyższy niż powszechnie przyjmowany.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/06/2009 z dnia 16 marca 2009 roku</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Efektywność kliniczna agalzydazy beta jest oparta na przesłankach patofizjologicznych, ale nie została wystarczająco wykazana w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na poprawę przeżycia lub jakości życia pacjentów otrzymujących agalzydazę. Przedstawiono jedynie jej wpływ na zastępcze punkty końcowe w postaci wyników badań laboratoryjnych. Stosowanie agalzydazy beta wiązało się z szeregiem działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i narządu ruchu. Olbrzymi koszt wnioskowanej technologii medycznej nie ma odzwierciedlenia w efektywności klinicznej terapii. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania ze środków publicznych tego leku na tych samych zasadach jak inne leki.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1, fiol EAN 5909990013654: [REDACTED]</li> <li>- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1, fiol., EAN 5909990971213: [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A). Produkt Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[REDACTED] 5. [REDACTED]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[REDACTED]
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b>	[REDACTED] 9. [REDACTED]

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>[Redacted]</p> <p>5. [Redacted]</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>[Redacted]</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<p>[Redacted]</p> <p>10. [Redacted]</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>[Redacted]</p> <p>10. [Redacted]</p>
<b>Monitorowanie programu</b>	<p>[Redacted]</p> <p>3. [Redacted]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### **Wnioskowane wskazanie**

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym leku Fabrazyme i obejmuje pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Wnioskowany program lekowy „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)”

W ocenianym wskazaniu nie ma refundowanych produktów leczniczych, aczkolwiek z informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że dla części pacjentów w Polsce dostępna jest zarówno agalzydaza beta jak i agalzydaza alfa w ramach programów charytatywnych. Od 2016 roku na terenie UE została zarejestrowana w leczeniu choroby Fabry'ego terapia chaperonowa migalastatem (produkt leczniczy Galafold), jednak jest ona zarejestrowana do stosowania wyłącznie u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego i wrażliwą mutacją.

Jednocześnie w październiku 2018 lek Replagal podlegał ocenie Agencji i zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Do dnia sporządzenia niniejszej analizy lek Replagal nie jest objęty refundacją.

#### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Fabrazyme, będzie on dostępny dla świadczeniobiorców bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)”. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### **Grupa limitowa**

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie produktu leczniczego Fabrazyme do nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy odnośnie grupy limitowej. Jednocześnie w przypadku decyzji o refundacji terapii z wykorzystaniem agalzydazy alfa (Replagal) należałoby rozważyć włączenie obydwu produktów leczniczych do jednej grupy limitowej

#### **Instrument dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca zaproponował RSS polegający

(porównaj Rozdział 5.2.2.).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Wyróżnia się postać klasyczną choroby (brak aktywności enzymu) oraz postać nie-klasyczną, w której symptomy pojawiają się w późniejszym okresie i dotyczą głównie jednego organu.

Źródło: AWA OT.4331.30.2018

### Etiologia i patogenez

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

Źródło: AWA OT.4331.30.2018

### Rozpoznanie choroby

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

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

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

Źródło: AWA OT.4331.30.2018

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Główne objawy pojawiające się w wieku młodzieńczym to:

- zaburzenia neurologiczne – upośledzenie tolerancji wysokiej temperatury i zmniejszenie wydzielania potu, hipertermia, parestezje dalszych części kończyn (w dzieciństwie silny ból, zwykle w trakcie gorączek lub wysiłku), ból brzucha;
- charakterystyczne rozlane zmiany skórne – naczyniaki rogowaciejące (angiokeratoma) przede wszystkim na udach, pośladkach i podbrzuszu;
- objawy oczne - zaćma podtorebkowa, zmętnienie rogówki;
- postępujące upośledzenie słuchu.

W wieku dorosłym dołączają się:

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

Przy braku leczenia przyczynowego, około 30. roku życia nagromadzenie glikosfingolipidów jest na tyle duże, że dochodzi do wystąpienia proteinurii, zwykle niewielkiego stopnia, często z towarzyszącym krwinkomoczem. Dalsza progresja upośledzenia funkcji kłębuszków nerkowych sprawia, że przeciętnie po 8–10 latach u chorego rozwija się niewyrównana niewydolność nerek. Najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są jednak incydenty sercowo-naczyniowe, które dzieli się na incydenty ostre, takie jak udar mózgu, zawał serca, migotanie komór oraz incydenty przewlekłe pod postacią postępującej



niewydolności serca. Są one odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów z chorobą Fabry'ego, który w wypadku mężczyzn wynosi średnio 45-50 lat (50-60 lat u kobiet).

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

Źródło: AWA OT.4331.30.2018

Wg opinii Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego „najczęstsze i najbardziej dotkliwe objawy choroby Fabry'ego to rozdzierające bóle rąk, bóle całego ciała, które występują już w okresie wczesnego dzieciństwa (dzieci muszą zrezygnować z normalnych aktywności sportowych czy szkolnych), przewlekła gorączka, chroniczne zmęczenie i wyczerpanie, niestrawności i inne problemy gastryczne, zawroty głowy, powtarzające się udary mózgu, przerost mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca, niewydolność nerek, zwyrodnienie rogówki.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania choroby w populacji kaukaskiej wynosi 1 na 117 000. W Polsce, wg raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, zdiagnozowanych jest obecnie 73 chorych, natomiast szacuje się, że choroba może dotyczyć nawet kilkuset osób w naszym kraju.

Źródło: AWA OT.4331.30.2018

Dodatkowo z otrzymanej opinii Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego wynika, że „ze względu na to, że jest to choroba rzadka, postawieni diagnozy trwa nawet do kilku lat, jednak zdiagnozowanie jednej osoby w rodzinie prowadzi do postawienia diagnozy u reszty jej członków. W związku z powyższym trudno jest oszacować konkretną liczbę. Ze Stowarzyszeniem kontaktuje się średnio około 2-3 osób rocznie chorych na chorobę Fabry'ego.”

### **Aktualne postępowanie medyczne**

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

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

Źródło: AWA OT.4331.30.2018

## **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

Z uwagi na fakt, że dane populacyjne posiadane przez NFZ dotyczą kodu ICD-10: E75.2, który obejmuje również inne schorzenia oprócz choroby Fabry'ego, oraz ze względu na brak możliwości gromadzenia przez systemy informatyczne NFZ informacji o szczegółowych kodach ICD-10, w ramach niniejszej analizy nie występowało do NFZ z prośbą o dane na temat wielkości populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego.

W opinii prof. Dr hab. n med. Janusza Książyk – Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"- obecna liczba chorych w Polsce to 40-50 osób (ekspert oszacował na podstawie danych własnych). Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce może wynosić od 4 do 8 osób, a oceniana technologia mogłaby być zastosowana u wszystkich chorych.

W opinii prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka – Krajowego Konsultanta w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej – obecna liczba chorych w Polsce to 72, „choć liczebność ta wydaje się zaniżona, gdyż w piśmiennictwie podawana jest częstość 0,85/100 000 dla ogólnej populacji i 2,5/100 000 mężczyzn” (ekspert oszacował populację na podstawie raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego). Liczba nowych

zachorowań w ciągu roku w Polsce może wynosić ok. 3-4 przypadków, a oceniana technologia mogłaby być stosowana u ok. 80%-90% chorych.

Z informacji zawartej w raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego z czerwca 2018 roku wynika, że obecnie w Polsce zdiagnozowane są 73 osoby (w tym obecnie leczonych enzymatyczną terapią zastępczą w ramach producenckich programów charytatywnych jest 26 osób). Jednocześnie w powyższym raporcie zwrócono uwagę, że faktyczna liczba osób dotkniętych chorobą Fabry'ego w Polsce może być znacznie większa i dotyczyć nawet kilkuset chorych. Świadczyć o tym może częstość populacyjna występowania choroby Fabry'ego (1/117 tys.) oraz stosunek zdiagnozowanych chorych do ogólnej liczby ludności w większości krajów europejskich.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: American College of Medical Genetics, <https://www.acmg.net/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 21.11.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów opisujących metody leczenia choroby Fabry'ego.

Z większości odnalezionych wytycznych wynika, że leczenie choroby Fabry'ego jest wskazane w przypadkach wystąpienia objawów narządowych, za wyjątkiem mężczyzn z klasyczną postacią choroby, u których leczenie rekomendowane jest nawet bez występowania objawów somatycznych. Jedynie wytyczne FDWG 2014 zalecają rozpoczęcie terapii ERT u wszystkich objawowych pacjentów, niezależnie od wieku i płci oraz manifestacji objawowej choroby. Obecnie leczenie choroby Fabry'ego ograniczone jest do dwóch terapii: zastępczej terapii enzymatycznej (ERT) oraz terapii chaperonowej, w ramach której obecnie dopuszczony do stosowania (zarówno w UE jak i w USA) w tym wskazaniu jest tylko migalastat.

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

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

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

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Sirrs 2017 (Kanada)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Terapią z wyboru w leczeniu choroby Fabry'ego (ChF) jest <b>zastępcza terapia enzymatyczna (ERT)</b> lub terapia chaperonowa (jedyną obecnie dopuszczoną w Kanadzie jest terapia migalastatem).</p> <p>Wyboru terapii należy dokonać indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta. ERT jest odpowiednia dla wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego, niezależnie od statusu mutacji. Natomiast terapia chaperonem działa tylko u pacjentów, którzy mają mutacje, które są zdolne do wiązania przez chaperon, a zatem może być brana pod uwagę tylko u części pacjentów.</p> <p>Chociaż standardowe dawki agalzydazy alfa (0,2 mg/kg) i <b>agalzydazy beta</b> (1,0 mg/kg) różnią się, obserwacje badań wykazują, że wyniki leczenia tymi dwoma lekami są równoważne. Dane z tych badań wskazują również na stabilność parametrów nerek i serca u pacjentów, którzy przeszli z agalzydazy beta na agalzydazę alfa w okresie niedoboru agalzydazy beta. Nie ma również dowodów na to, że jeden czynnik należy uznać za terapię ratunkową, jeśli istnieje słaba odpowiedź kliniczna na drugi preparat.</p> <p>Potencjalnymi problemami przy stosowaniu ERT mogą być:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększone koszty opieki zdrowotnej wynikające z zakupu leków i podawania leków</li> <li>• rozwój reakcji na podanie ERT charakteryzujący się gorączką, dreszczami, obrzękiem, wysypką, nudnościami i dusznością.</li> <li>• występowanie przeciwciał przeciw agalzydazie.</li> </ul> <p>Ponieważ ERT nie zmniejsza w znacznym stopniu białkomoczu, blokada układu renina-angiotensyna jest ważna u wszystkich pacjentów z białkomoczem w celu zmniejszenia wydalania białka w moczu [I, B].</p> <p>Wiele z objawów sercowych może być spowodowana obecnością nadciśnienia. W przypadku znacznego nadciśnienia należy w pierwszej kolejności rozważyć jego odpowiednią kontrolę przez 12 miesięcy [II-2, B].</p> <p>Nie ma dowodów na to, że któraś z terapii zapobiega udarowi w chorobie Fabry'ego, jednak obecność poważnej choroby neurologicznej (udar, ostry ubytek słuchu), często z nieodwracalnym uszkodzeniem OUN, wskazuje na ciężką chorobę Fabry'ego. Z tego powodu ciężkie zdarzenia neurologiczne są uważane za wskazanie do leczenia w celu zapobiegania rozwojowi powikłań poza OUN [III, F]</p> <p>Ból nie jest uważany za wskazanie do leczenia specyficznego dla ChF u większości pacjentów [I, E].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I - dowody z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego RCT; II-1 - dowody z dobrze zaprojektowanych badań kontrolnych bez randomizacji; II-2 - dowody z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub opisy przypadków; II-3 - dowody uzyskane z porównań między czasami i miejscami, z interwencją lub bez niej lub wyniki niekontrolowanych eksperymentów; III - opinie uznanych autorytetów oparte na praktyce klinicznej</i></p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>A - solidne dowody za rekomendacją interwencji; B - średnie dowody za rekomendacją interwencji; C - sprzeczne dowody nie pozwalają na wydanie rekomendacji; D - średnie dowody przeciwko rekomendowaniu interwencji; E - solidne dowody przeciwko rekomendowaniu interwencji; F - niewystarczające dowody, aby wydać rekomendację</i></p>
<p><b>Politei 2016 (Międzynarodowi eksperci)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu występującego u pacjentów z chorobą Fabry'ego.</p> <p>Leczenie bólu związanego z ChF obejmuje terapię specyficzną dla choroby (<b>ERT</b>) oraz wspomagające leczenie objawowe lekami przeciwbólowymi. Dowody kliniczne wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia ERT wiąże się z lepszymi wynikami klinicznymi, zmniejszając lub opóźniając rozwój nieodwracalnych uszkodzeń nerek i serca. Wyniki badań pokazują, że ERT może wykazywać poprawę w zmniejszeniu nasilenia bólu u pacjentów z ChF, aczkolwiek ciągle istnieje potrzeba stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych. Dane z badania, w którym agalzydaza alfa i <b>agalzydaza beta</b> były porównywane bezpośrednio, nie wykazały różnic w klinicznych punktach końcowych pomiędzy pacjentami leczonymi jednym lub drugim preparatem.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>
<p><b>EFWG 2015 (Europa)</b></p>	<p>Eksperti wydający rekomendację zgodzili się, że leczenie powinno być różnicowane w zależności od płci oraz postaci choroby Fabry'ego (klasyczna lub nie-klasyczna). U mężczyzn z klasyczną postacią choroby należy rozważyć terapię <b>ERT</b> od 16 roku życia, pomimo braku objawów ze strony narządów [IIB]. W przypadku dotknięcia chorobą narządów leczenie powinno być podjęte u wszystkich mężczyzn oraz u kobiet z klasyczną ChF [I], natomiast u kobiet z nie-klasyczną postacią choroby należy przynajmniej rozważyć leczenie. Leczenie <b>ERT</b> nie powinno być przerywane u pacjentów dializowanych, nawet jeżeli nie kwalifikują się oni do przeszczepu nerki.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów	Istniały rozbieżności wśród ekspertów odnośnie leczenia terapią <b>ERT</b> chłopców poniżej 16 roku życia z klasyczną postacią choroby, a także rozpoczynania leczenia <b>ERT</b> pacjentów z początkowymi objawami sercowymi. <u>Sila rekomendacji:</u> <i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że interwencja jest skuteczna; II - sprzeczne dowody i/lub różnica opinii na temat skuteczności interwencji; IIA - siła dowodów/opinii przemawia na korzyść skuteczności interwencji; IIB - siła dowodów/opinii jest dużo mniej znacząca; III - dowody i/lub ogólna zgoda, że interwencja jest nieskuteczna.</i>								
<b>FDWG 2014 (Międzynarodowi eksperci)</b> Konflikt interesów: Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	Eksperti wydający rekomendację zalecają rozpoczęcie terapii ERT (agalzydaza alfa lub <b>afalzydaza beta</b> ) u wszystkich objawowych pacjentów, niezależnie od wieku i płci oraz manifestacji objawowej choroby.  <i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i>								
<b>AGDHA 2013 (Australia)</b> Konflikt interesów: brak informacji	<p>Rozpoczęcie <b>ERT</b> jest zalecane 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.</p> <p>Zaleca się stosowanie ERT w postaci <b>agalzydazy beta</b> w dawce 1 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub agalzydazy alfa w dawce 0,2 mg/kg m. c. co 2 tyg.</p> <p>Kryteria włączenia pacjentów do leczenia ERT:</p> <table border="1" data-bbox="448 699 2033 1177"> <tbody> <tr> <td data-bbox="448 699 721 901"><b>Nerki</b></td> <td data-bbox="721 699 2033 901">Do leczenia <b>kwalifikowani są mężczyźni</b> spełniający <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a buminuria (<math>&gt;20\mu\text{g}/\text{min}</math>) i proteinuria potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu <math>\geq 24</math> h</li> <li>• stosunek albuminy do kreatyniny <math>&gt; \text{ULN}</math> potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu <math>\geq 24</math> h</li> <li>• końcowe stadium choroby nerek z powodu długoterminowej akumulacji glikosfingolipidów w nerkach</li> </ul> Do leczenia <b>kwalifikowane są kobiety</b> spełniające poniższe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinuria <math>&gt;300</math> mg/24 h z dowodami klinicznymi na progresję choroby</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 901 721 1029"><b>Serce</b></td> <td data-bbox="721 901 2033 1029"><b>Spełnienie <math>\geq 1</math> poniższych kryteriów:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <math>\geq 6</math> mies.</li> <li>• zagrażająca życiu arytmia lub zaburzenia przewodzenia</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1029 721 1077"><b>Układ naczyniowy</b></td> <td data-bbox="721 1029 2033 1077">• potwierdzona niedokrwienna choroba naczyniowa bez innych niż ChF zidentyfikowanych czynników ryzyka</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1077 721 1177"><b>Układ nerwowy</b></td> <td data-bbox="721 1077 2033 1177">• niekontrolowany chroniczny ból neuropatyczny, pomimo leczenia maksymalnymi dawkami odpowiednimi środkami przeciwbólowymi oraz lekami przeciwdrgawkowymi; pacjenci objęci tym kryterium powinni otrzymywać terapię przeciwbólową przez <math>\geq 2</math> lata i dostarczać co kolejne 6 mies. informacji o zużyciu leków przeciwbólowych, dzienniczek bólu oraz list podsumowujący od lekarza prowadzącego</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Nerki</b>	Do leczenia <b>kwalifikowani są mężczyźni</b> spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a buminuria (<math>&gt;20\mu\text{g}/\text{min}</math>) i proteinuria potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu <math>\geq 24</math> h</li> <li>• stosunek albuminy do kreatyniny <math>&gt; \text{ULN}</math> potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu <math>\geq 24</math> h</li> <li>• końcowe stadium choroby nerek z powodu długoterminowej akumulacji glikosfingolipidów w nerkach</li> </ul> Do leczenia <b>kwalifikowane są kobiety</b> spełniające poniższe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinuria <math>&gt;300</math> mg/24 h z dowodami klinicznymi na progresję choroby</li> </ul>	<b>Serce</b>	<b>Spełnienie <math>\geq 1</math> poniższych kryteriów:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <math>\geq 6</math> mies.</li> <li>• zagrażająca życiu arytmia lub zaburzenia przewodzenia</li> </ul>	<b>Układ naczyniowy</b>	• potwierdzona niedokrwienna choroba naczyniowa bez innych niż ChF zidentyfikowanych czynników ryzyka	<b>Układ nerwowy</b>	• niekontrolowany chroniczny ból neuropatyczny, pomimo leczenia maksymalnymi dawkami odpowiednimi środkami przeciwbólowymi oraz lekami przeciwdrgawkowymi; pacjenci objęci tym kryterium powinni otrzymywać terapię przeciwbólową przez $\geq 2$ lata i dostarczać co kolejne 6 mies. informacji o zużyciu leków przeciwbólowych, dzienniczek bólu oraz list podsumowujący od lekarza prowadzącego
<b>Nerki</b>	Do leczenia <b>kwalifikowani są mężczyźni</b> spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a buminuria (<math>&gt;20\mu\text{g}/\text{min}</math>) i proteinuria potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu <math>\geq 24</math> h</li> <li>• stosunek albuminy do kreatyniny <math>&gt; \text{ULN}</math> potwierdzona w 2 oddzielnych próbach przeprowadzonych w odstępie czasu <math>\geq 24</math> h</li> <li>• końcowe stadium choroby nerek z powodu długoterminowej akumulacji glikosfingolipidów w nerkach</li> </ul> Do leczenia <b>kwalifikowane są kobiety</b> spełniające poniższe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinuria <math>&gt;300</math> mg/24 h z dowodami klinicznymi na progresję choroby</li> </ul>								
<b>Serce</b>	<b>Spełnienie <math>\geq 1</math> poniższych kryteriów:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <math>\geq 6</math> mies.</li> <li>• zagrażająca życiu arytmia lub zaburzenia przewodzenia</li> </ul>								
<b>Układ naczyniowy</b>	• potwierdzona niedokrwienna choroba naczyniowa bez innych niż ChF zidentyfikowanych czynników ryzyka								
<b>Układ nerwowy</b>	• niekontrolowany chroniczny ból neuropatyczny, pomimo leczenia maksymalnymi dawkami odpowiednimi środkami przeciwbólowymi oraz lekami przeciwdrgawkowymi; pacjenci objęci tym kryterium powinni otrzymywać terapię przeciwbólową przez $\geq 2$ lata i dostarczać co kolejne 6 mies. informacji o zużyciu leków przeciwbólowych, dzienniczek bólu oraz list podsumowujący od lekarza prowadzącego								
<b>LSD Expert Advisory Group 2013 (Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: Brak informacji	<p>Rozpoczęcie <b>ERT</b> jest zalecane 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.</p> <p>Zaleca się stosowanie ERT w postaci <b>agalzydazy beta</b> w dawce 1 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub agalzydazy alfa w dawce 0,2 mg/kg m. c. co 2 tyg.</p> <p>Kryteria włączenia pacjentów do leczenia ERT:</p> <table border="1" data-bbox="448 1329 2033 1402"> <tbody> <tr> <td data-bbox="448 1329 721 1402"><b>Nerki</b></td> <td data-bbox="721 1329 2033 1402">Do leczenia <b>kwalifikowani są</b> pacjenci spełniający <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotny klinicznie spadek GFR (<math>&lt;80</math> ml/min) skorygowany o wiek</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	<b>Nerki</b>	Do leczenia <b>kwalifikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotny klinicznie spadek GFR (<math>&lt;80</math> ml/min) skorygowany o wiek</li> </ul>						
<b>Nerki</b>	Do leczenia <b>kwalifikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotny klinicznie spadek GFR (<math>&lt;80</math> ml/min) skorygowany o wiek</li> </ul>								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinuria &gt;300 µg/24 h u mężczyzn</li> <li>• m kroalbuminuria u mężczyzn, w przypadku gdy zostały stwierdzone zmiany śródbłonkowe, naczyniowe lub śródmiąższowe</li> <li>• utrzymująca się mikroalbuminuria u dzieci, stwierdzona na podstawie badania próbek porannego moczu w 3 kolejnych dniach lub w ciągu miesiąca</li> </ul>
	<b>Serce</b>	<p>Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający ≥1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertrofia lewej komory wg kryteriów Romhilt-Estesa lub Cornell</li> <li>• izolowane zaburzenia repolaryzacji przy braku innych niż ch. Fabry'ego czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie czy zwężenie zastawki aortalnej</li> <li>• zaburzenia przewodzenia: krótki odstęp PR, blok serca 1., 2., lub 3. stopnia, blok odnogi pęczka Hisa</li> <li>• zwiększona masa lewej komory u pacjentów z remodelingiem koncentrycznym lub hipertrofią wg kryteriów Devereux (1977, 1986)</li> <li>• zwiększona grubość ściany lewej komory (13 mm w którymkolwiek z segmentów)</li> <li>• powiększanie lewego przedsionka</li> <li>• pogrubienie/niewydolność zastawek</li> <li>• zaburzenia skurczu serca (zaburzenia kurczliwości regionalnej ścian lub redukcja frakcji wyrzutowej lewej komory serca &lt;50%)</li> <li>• zaburzenia rozkurczu w ocenie metodą Dopplera skorygowane o wiek</li> <li>• arytmia (bradyarytmia, arytmia przedsionkowa, tachykardia komorowa) w EKG</li> <li>• choroba niedokrwienna serca potwierdzona testem wysiłkowym oraz obrazowaniem PET, przy braku istotnej angiograficznie choroby naczyń wieńcowych</li> </ul>
	<b>Układ nerwowy</b>	<p>Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający ≥1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowany ból prowadzący do zmiany stylu lub jakości życia</li> <li>• udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu przy braku innych niż ChF czynników ryzyka</li> <li>• potwierdzone w obrazowaniu rezonansem magnetycznym postępujące nieprawidłowości w strukturze mózgu</li> </ul>
	<b>Układ pokarmowy</b>	<p>Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający poniższe kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból, wymioty lub zmiany w funkcjonowaniu jelit, które istotnie wpływają na jakość życia po wykluczeniu innych niż ChF przyczyn</li> </ul>
<i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i>		
<p><b>ACMG 2011 (USA)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecane jest stosowanie ERT (agalzydazy alfa lub <b>agalzydazy beta</b>).</p> <p>Leczenie i monitorowanie terapii powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych na chorobę Fabry'ego lub inne dziedziczne choroby metaboliczne. U niektórych pacjentów po podaniu ERT wytwarzane są przeciwciała przeciwko enzymowi, które mogą zmniejszać skuteczność terapii oraz powodować niepożądane reakcje na wlew ERT. Konieczne jest dodatkowe leczenie wspomagające (aspiryna i statyny) w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz profilaktyka innych, związanych z ChF, chorób współistniejących.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>	
<p><b>MPE 2011 (międzynarodowe)</b> Konflikt interesów: Autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu neuropatycznego występującego u pacjentów z chorobą Fabry'ego.</p> <p>Zalecane jest stosowanie <b>ERT</b> (agalzydazy alfa lub <b>agalzydazy beta</b>) oraz leczenia objawowego 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.</p> <p>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.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>HAS Sante 2010</b> <b>Francja</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wskazaniem do podjęcia leczenia <b>ERT</b> jest klasyczna postać choroby Fabry'ego (brak aktywności enzymu) u mężczyzn powyżej 18 lat, nawet gdy brak jest objawów somatycznych. U kobiet i dzieci z objawami somatycznymi o wdrożeniu terapii enzymozastępczej decyduje indywidualna konsultacja (w zależności od wyników badań laboratoryjnych). Natomiast u kobiet i dzieci bez objawów choroby, powinny być zastosowane działania prewencyjne.</p> <p>Terapia ERT musi być prowadzona pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Fabry'ego lub innych wrodzonych chorób metabolicznych.</p> <p><u>Zalecane postępowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dorosłych mężczyzn (powyżej 18 lat) z klasycznym typem choroby (całkowity brak aktywności alfa galaktozydazy A) należy zaproponować włączenie terapii enzymozastępczej nawet przy braku objawów. Wynika to z istniejącego ryzyka wystąpienia przemijających ataków niedokrwiennych, udarów mózgu, zawałów serca, zaburzeń rytmu serca i przewodzenia oraz brak skutecznej i konkretnej terapii zastępczej możliwej do zastosowania w tej populacji. Brak leczenia skutkuje zwiększeniem liczby przypadków schyłkowej niewydolności nerek, powikłań sercowo-naczyniowych i chorób naczyń mózgowych.</li> <li>- u dorosłych heterozygotycznych kobiet objawy kliniczne są z reguły łagodniejsze i występują później niż u mężczyzn. Zaburzenia nerek są rzadsze i łagodniejsze. W tej grupie, choroba powoduje zmniejszenie średniej długości życia o 10 lat. W tej grupie chorych rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeanalizowanie wstępnego stanu klinicznego (stężenie kreatyniny w surowicy, wskaźnik filtracji kłębuszkowej, poziom białkomoczu, echokardiografię), badania powtarzać co 6 miesięcy w okresie 2 lat;</li> <li>• monitoring funkcji nerek (m.in. poszukiwanie zmian naczyniowych w biopsji nerki);</li> <li>• rozpoczęcie terapii enzymozastępczej w przypadku wystąpienia takich objawów klinicznych jak kardiomiopatia, niewydolność nerek, udar mózgu</li> </ul> </li> </ul> <p>- u kobiet i dzieci z objawami niedoboru enzymu, leczenie ERT jest proponowane w oparciu o analizę indywidualnego przypadku;</p> <p>- u kobiet i dzieci z łagodnymi objawami, substytucja enzymatyczna nie powinna być systematyczna (włączana tylko w razie potwierdzonej badaniami konieczności);</p> <p>- u dzieci poniżej 18 lat-brak jest dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii enzymozastępczej w tej grupie chorych (brak badań RCT), brak również informacji czy terapia ERT spowalnia postęp choroby Fabry'ego u dzieci. Brak zaleceń do stosowania u dzieci poniżej 6 roku życia.</p> <p><u>Bieżący stan wiedzy dotyczący populacji pediatrycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak uzasadnienia dla leczenia substytucyjnego u dzieci, u których nie zaobserwowano objawów choroby;</li> <li>• zalecana regularna i wnikliwa obserwacja (szczególnie funkcji nerek, serca i ucha);</li> <li>• za uzasadnione uznaje się włączenia terapii ERT w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> <li>o bardzo bolesne przełomy Fabry'ego gdy zastosowano już dokanałowo: karbamazepinę, fenytoinę, gabapentynę, amitryptylinę;</li> <li>o początkowe zmiany w nerkach, sercu;</li> <li>o zanik słuchu (stwierdzony obiektywnie na podstawie audiogramu);</li> <li>o udar niedokrwienny.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<p><u>Skróty:</u> ChF – Choroba Fabry'ego ERT – enzymatyczna terapia zastępcza (ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i>)</p>	

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek</b> Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomn k - Centrum Zdrowia Dziecka"					
<b>Objawowe leki przeciwbólowe</b>	Brak danych	Brak zmian	<i>Nie wypełniono</i>	„Odpowiedź trudna (ocena subiektywna)”	<i>Nie wypełniono</i>
<b>Dializoterapia</b>	Brak danych	Brak zmian		„Odpowiedź trudna (ocena subiektywna)”	
<b>Przeszczepienie nerki</b>	Brak danych	Brak zmian		„Odpowiedź trudna (ocena subiektywna)”	
<b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej					
<b>ERT z użyciem preparatu Fabrazyme (agalzydaza beta)</b>	„z uwagi na cenę leku jedynie pojedynczy pacjenci leczeni na koszt producenta leku”	„ok. 80-90% chorych”	„brak skutecznej terapii, skuteczna jest jedynie ERT”	„ERT zużyciem preparatu Fabrazyme”	-
<b>ERT z użyciem preparatu Replagal (agalzydaza alfa)</b>	Brak danych	„ok. 80-90% chorych”	„brak skutecznej terapii”	ERT	-

**Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego dotycząca finansowania wnioskowanej technologii**

Pytanie z formularza	<b>Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek</b> Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomn k - Centrum Zdrowia Dziecka"	<b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Nie ma problemów w zastosowaniu leczenia objawowego. Problemem jest nierozpoznanie choroby Fabry'ego jako przyczyn istniejących objawów.”	„z uwagi na cenę leku, przekraczającą możliwości finansowe chorego i jego rodziny, jedyne skuteczne leczenie za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej nie jest prowadzone”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Stworzenie ośrodka/ośrodków dla dorosłych z chorobą Fabry'ego lub upowszechnienie wiedzy na temat tej choroby i diagnostyki w szpitalach pediatrycznych i zainteresowanie w tych oddziałach oraz oddziałów internistycznych opieką nad chorymi.”	„wprowadzenie refundacji enzymatycznej terapii zastępczej, z użyciem preparatu Fabrazyme, optymalnie na zasadzie stosowanego programu lekowego”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Raz rozpoczęte leczenie będzie kontynuowane „na zawsze”, bez możliwości zakończenia terapii niezależnie od stanu chorego i postępu choroby (z powodów psychologicznych). Rozpoczęcie leczenia przed wystąpieniem powikłań nerkowych daje lepsze wyniki. Stosowane leczenie ma bardzo ograniczoną skuteczność w zaawansowanej chorobie, przy postępującej niewydolności nerek. Bezobjawowe dzieci z mutacjami Fabry'ego należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów, lub zmian laboratoryjnych funkcji nerek, serca, układu nerwowego lub przewodu pokarmowego, które uzasadniałyby rozpoczęcie leczenia. Przegląd danych literaturowych sugeruje, że ERT u dorosłych pacjentek z chorobą Fabry'ego ma korzystny wpływ na wyn ki leczenia powikłań w zakresie serca. ERT może poprawić jakość	„lek podawany jest co 2 tygodnie, w dożylniej infuzji, dlatego powinien być podawany w warunkach krótkiej, 24-48 godzinnej hospitalizacji. Problemem może być zatem podanie leku zgodnie z charakterystyką jego stosowania. Tym bardziej, iż lek powinien być stosowany przez wiele lat.”

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
	życia w tej populacji pacjentów, chociaż konieczne są dalsze badania w celu zbadania tych wyników. Badania porównujące enzymatyczną terapię zastępczą z placebo wskazują znaczną poprawę w związku z zastępczą terapią enzymatyczną w odniesieniu do m. kronacyniowych złogów śródbłonkowych globotriaosyloceramidu oraz w jakości życia związanej z bólem. Nie ma jednak dowodów wskazujących, czy forma alfa lub beta jest lepsza, czy optymalna dawka lub częstotliwość enzymatycznej terapii zastępczej. W odniesieniu do bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane (np. gorączka) były bardziej znaczące przy zastosowaniu agalzydazy beta w porównaniu do placebo. Nie ustalono długookresowego wpływu enzymatycznej terapii zastępczej na ryzyko zachorowalności i umieralności związanej z chorobą Fabry'ego. (...)"	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Rozpoczęcie leczenia u chorych skąpoobjawowych (co jest nadal sprawą dyskusyjną) lub bez objawów (kobiety – nosicielki).”	„Lek nie ma zastosowania w terapii innych schorzeń. W związku z powyższym ryzyko zastosowania leku u innych chorych, aniżeli objęci stosowanym programem, wydaje się nie występować. Tym bardziej, iż kilkustopniowa weryfikacja każdego chorego, lekarz prowadzący – Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, powinna zapewnić szczelność dystrybucji leku.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„NIE”	„Skuteczność terapii zależy od zaawansowania choroby zasadniczej, „wrażliwości” osobniczej oraz rodzaju mutacji. W związku z powyższym skuteczność leczenia powinna być lepsza u chorych o mniejszym nasileniu choroby zasadniczej, z mniejszą liczbą zajętych narządów i układów oraz z mniejszym ich uszkodzeniem. Dlatego istotną będzie kwestia przekazu informacji odnośnie symptomów choroby zasadniczej, a następnie „sprawności” procesu jej zdiagnozowania”.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Chorzy z wysokim mianem przeciwciał przeciwko lekowi. Zdecydowanie ograniczy to zasadność terapii.”	„Z terapii nie skorzystają chorzy leczeni chlorochiną, amiodaronem, monobenzenem lub gentamycyną oraz nadwrażliwością na Fabrazyme. Czasowa przerwa w terapii dotyczyć będzie także kobiet ciężarnych oraz karmiących piersią.”
Leczenie/postępowanie stosowane u pacjentów po niepowodzeniu leczenia agalzydazą beta, w przypadku, gdy zostanie on objęty refundacją w ocenianym wskazaniu	<i>Nie wypełniono</i>	„W przypadku niepowodzenia enzymatycznej terapii zastępczej agalzydazą beta pozostanie możliwość jedynie leczenia objawowego, np. leczenia niewydolności krążenia, czy też leczenia nerkozastępczego w przypadku niewydolności nerek oraz leczenia rehabilitacyjnego, przeciwbólowego i innego w zależności od stanu chorego i stwierdzanych powikłań choroby zasadniczej.”
Inne uwagi	„Pomimo istnienia bogatego piśmiennictwa na temat enzymatycznego leczenia zastępczego w chorobie Fabry'ego nie można jednoznacznie stwierdzić, że leczenie to przynosi poprawę jakości życia chorych.”	<i>Nie wypełniono</i>



Jednocześnie otrzymano opinię Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, którą zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Pytanie z formularza	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Aktualnie dostępne leczenie sprowadza się do pomocy doraźnej i leczenia objawowego. Ponieważ terapie dedykowane chorym na chorobę Fabry'ego (enzymatyczna terapia zastępcza czy leczenie chaperonami) nie są refundowane w Polsce, pacjenci nie mają możliwości, aby taką terapię przyjmować. Oznacza to, że leczenia dla takich pacjentów w Polsce nie ma. Stosowanie leczenia objawowego głównie w postaci leków przeciwbólowych, dializy nerek, czy rehabilitacji, nie przyczynia się do zahamowania postępu choroby, a jedynie umożliwia radzenie sobie z jej skutkami.”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w chorobie Fabry'ego	„Z punktu widzenia pacjentów z chorobą Fabry'ego najistotniejsze jest zapewnienie właściwego leczenia (enzymatyczna terapia zastępcza) wszystkim pacjentom, którzy tego leczenia potrzebują. Jest to jedyny sposób, aby zatrzymać lub spowolnić postęp choroby i umożliwić pacjentom prowadzenie normalnego życia. Dodatkowo, niezwykle ważne jest zapewnienie im stałej opieki i konsultacji lekarskich, obejmujących różne specjalizacje. Regularne kontrole oraz monitorowanie stanu zdrowia pacjenta może pozwolić uniknąć tragicznych skutków choroby, jakimi są m. in. udar mózgu, niewydolność nerek czy niewydolność wielonarządowa.”
Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	„Wprowadzenie właściwego leczenia, czyli zapewnienie choremu organizmowi aktywnego enzymu, rekompensuje braki wynikające z choroby. Oczekiwanym efektem jest spowolnienie postępu choroby, zapobiegnięcie uszkodzeniom w tkankach narządów wewnętrznych oraz poprawa samopoczucia, sprawności fizycznej oraz wydolności pacjenta. Taka poprawa widoczna jest u pacjentów, którzy przyjmują regularnie leczenie lekiem Fabrazyme w programie charytatywnym sponsorowanym przez producenta.”
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	„Ponieważ lek przyjmowany jest w postaci infuzji dożylnych, pacjenci muszą być regularnie przyjmowani do szpitala oraz podłączeni pod kroplówkę. Problemy związane z przyjmowaniem leczenia wynikają głównie ze sposobu podania leku, nie z jego bezpośredniego działania. Pacjenci przyjmujący leczenie charytatywnie doświadczają niewielkich działań niepożądanych, jednak korzyści płynące z działania leku są niepodważalne. Konieczność podania leku w placówce szpitalnej może się wiązać z dodatkowymi kosztami dla pacjenta, wynikającymi z dojazdu do placówki i nieobecnością tego dnia w pracy, jednak możliwość spowolnienia lub zatrzymania postępu choroby w pełni to rekompensuje. Niektóre kraje wprowadziły już także możliwość podawania leku w warunkach domowych, co w przyszłości mogłoby zminimalizować koszty zarówno pacjenta, jak i szpitala.”
Inne uwagi	„Zapewnienie pacjentom z chorobą Fabry'ego odpowiedniego leczenia nie tylko pozwala na normalne życie, ale także zapobiega poważnym konsekwencjom, jakimi są udary mózgu, niewydolność organów wewnętrznych, ograniczenie funkcji motorycznych i neuropsychologicznych. Osoby cierpiące na choroby rzadkie, takie jak choroba Fabry'ego, powinny mieć taki sam dostęp do właściwej terapii, jak osoby cierpiące na inne, częściej występujące w społeczeństwie choroby.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2018 r., poz. 106), obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne produkty lecznicze.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator główny dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowany ze środków publicznych wskazał leczenie objawowe. Natomiast jako komparator dodatkowy, który wymieniają wytyczne kliniczne wnioskodawca przyjął agalzydazę alfa.

Poniżej przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatorów przez wnioskodawcę oraz komentarz analityków Agencji.

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC (komparator główny)	„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. (...) 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, <i>best supportive care</i> ). Leczenie objawowe niezależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta podlega finansowaniu ze środków publicznych i obejmuje np. leczenie przeciwzakrzepowe, leczenie przeciwarrytmiczne, 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.”	Biorąc pod uwagę brak finansowania ze środków publicznych terapii opcjonalnych, przyjęcie placebo jako komparatora jest w opinii analityków zasadne.
Agalzydaza alfa (komparator dodatkowy)	„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, sponzorowanych 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 $\geq 8$ . r.ż.”	Z danych zawartych w analizach wynika, że obecnie praktykę kliniczną w ocenianym wskazaniu stanowi również agalzydaza alfa (stosowana w ramach programów charytatywnych), która w październiku 2018 otrzymała pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji. Z tego powodu zasadne jest przedstawienie dodatkowych porównań agalzydazy beta z agalzydazą alfa.

Wybrany komparator główny (BSC) stanowi aktualny standard leczenia w Polsce. Natomiast w świetle rekomendacji klinicznych zasadnym jest przedstawienie analiz dla agalzydazy alfa (produkt Replagal), która zgodnie z wytycznymi może być stosowana zamiennie z agalzydazą beta (produkt Fabrazyme).

Komparatory przyjęte dla AKL, AE i ABW są spójne.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (dane przedstawione w rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych") brak jest refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W leczeniu ChF stosuje się leczenie objawowe (m. in. objawowe leki przeciwbólowe, dializoterapia, przeszczep nerki).

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego opisane poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 8 lat i starsi ze stwierdzoną objawową klasyczną lub nieklasyczną postacią choroby Fabry'ego</li> <li>rozpoznanie choroby Fabry'ego powinno być udokumentowane wynikiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>u mężczyzn: badania biochemicznego aktywności alfa galaktozydazy A (brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu) w teście suchej kropli krwi, w osoczu lub leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach,</li> <li>u mężczyzn i u kobiet: badania genetycznego na obecność patogennej mutacji w obrębie genu <i>GLA</i>,</li> </ul> </li> <li>do programu kwalifikowani są pacjenci wymagający rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia enzymozastępczego w ocenie Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.</li> <li>punkty 1, 2, 3 muszą być spełnione łącznie,</li> <li>do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</li> </ol> <p>W pierwszej kolejności poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej opisaną definicją), a w przypadku ich braku uwzględniono prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</p>	Brak informacji	Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agalzydaza beta (Fabrazyne) stosowana w dawce 1 mg/kg co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)</li> </ul> <p>W ramach analizy klinicznej uwzględniano również badania kliniczne, w których stosowano zmniejszoną dawkę agalzydazy beta, o ile nie była ona niższa niż 0,3 mg/kg co 2 tyg. oraz była stosowana u pacjentów, u których uprzednio stosowano początkową dawkę 1 mg/kg co 2 tyg. przez okres co najmniej 6 miesięcy (zgodnie z ChPL).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowano zmodyfikowany schemat dawkowania, niezgodny z aktualną ChPL poszczególnych interwencji</li> </ul>	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak leczenia przyczynowego - ERT) – komparator główny</li> <li>Agalzydaza alfa (produkt leczniczy Replagal) w dawce 0,2 mg/kg masy ciała co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL – komparator dodatkowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowano ERT przy czym nie podano informacji o rodzaju i/lub sposobie dawkowania</li> </ul>	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia związane z narządami (nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe, zgony oraz złożone punkty końcowe)</li> <li>Ocena nerek</li> <li>Ocena serca i naczyń krwionośnych</li> <li>Ocena neurologiczna, w tym ocena słuchu</li> <li>Nasilenie objawów choroby</li> <li>Ból i jakość życia</li> <li>Stężenie i akumulacja Gb3</li> <li>Bezpieczeństwo:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oceniano wyłącznie farmakokinetykę i/lub farmakodynamikę ERT</li> <li>Celem była optymalizacja kryteriów diagnostycznych choroby Fabry'ego, ocena przydatności klinicznej markerów lub opis charakterystyki pacjentów/rodzin z chorobą Fabry'ego bez</li> </ul>	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o bezpieczeństwo ogólne: m.in. zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony,</li> <li>o bezpieczeństwo szczegółowe: szczegółowe zdarzenia niepożądane, obecność przeciwciał anty-AGL.</li> </ul>	możliwość oceny klinicznych efektów terapii	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane lub nierandomizowane, bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z komparatorów</li> </ul>	Brak informacji	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej</li> <li>• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim</li> <li>• Badania przeprowadzone u ludzi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster)</li> <li>• Porównywano efekty terapeutyczne w grupach wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak zdefiniowanego czynnika (np. porównywano grupy: mężczyźni vs kobiety; leczeni ERT vs nieleczeni, ale bez obecności kryteriów kwalifikacji do terapii ERT; pacjenci z obecnością białkomoczu vs pacjenci bez białkomoczu itd.)</li> </ul>	Brak uwag

Ponadto, wnioskodawca kwalifikował do analizy klinicznej opracowania wtórne publikowane od 2007 roku. Wybór daty uzależniono od badania *Banikazemi 2007*, będącym największym i najbardziej wiarygodnym badaniem jakie opublikowano dla ocenianej interwencji, opisującym istotne klinicznie punkty końcowe. Uznano, że wcześniejsze opracowania nie zawierające badania *Banikazemi 2007* będą nieaktualne, gdyż wnioski w nich zawarte nie będą odzwierciedlać aktualnego stanu wiedzy.

#### Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Fabrazyme agalzydaza beta, AGL-B) w leczeniu pacjentów w wieku  $\geq 8$  lat z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniających kryteria zaproponowanego programu lekowego.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 24 maja 2018 r (data ostatniego przeszukiwania).

Ponadto wnioskodawca przeprowadził wyszukiwane w dodatkowych źródłach: rejestry badań klinicznych, strony internetowe towarzystw naukowych, strony internetowe producentów leków oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, MHRA).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 31 października 2018 r.

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 19 pierwotnych badań:

1. Analiza główna, AGL-B vs BSC:

- 3 badania RCT: *Eng 2001* (opisane w publikacjach pełnotekstowych: *Bénichou 2009, Eng 2001, Germain 2007, Germain 2015, Hilz 2003, Hilz 2004, Thurberg 2002, Turberg 2004, Thurberg 2009, Wilcox 2004*), *Banikazemi 2007* (opisane w publikacjach pełnotekstowych: *Bénichou 2009, Fellgiebel 2014*, oraz raporty z [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT00074984 i NCT00081497), *Bierer 2006*;
- 6 badań nRCT: *Niemann 2010, Niemann 2011, Nowak 2018<sup>1</sup>, Germain 2013, Collin 2012* oraz *Żuraw 2011*.

2. Analiza dodatkowe, AGL-B vs AGL-A:

- 1 badanie RCT: *Sirrs 2014* (opisane w publikacjach pełnotekstowych: *Sirrs 2010, Sirrs 2014* oraz raport z [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT00455104);
- 10 badań nRCT: *Vedder 2008* (opisane w publikacjach pełnotekstowych: *Linthorst 2010, Vedder 2008, Tøndel 2013, Politei 2016, Linthorst 2004, Smid 2013, Weidemann 2014* (opisane w publikacjach pełnotekstowych: *Lenders 2016, Weidemann 2014, Krämer 2017*), *Ghali 2012, Wyatt 2012, Arends 2018* oraz *Nowak 2018<sup>1</sup>*.

Ponadto, wnioskodawca włączył do przeglądu 10 opracowań wtórnych, w tym: 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (*Alegria 2012, Romabach 2014, El Dib 2010* oraz dwie aktualizacje: *El Dib 2013, El Dib 2016*), 4 przeglądy systematyczne (*Arends 2015, Lidove 2010, Parini 2013, Schaefer 2009*), oraz 1 przegląd systematyczny z analizą zbiorczą (*El Dib 2017*).

Pełne zestawienie publikacji wraz z abstraktami do włączonych badań znajduje się w rozdziale 4.1. AKL wnioskodawcy (str. 28-31).

---

<sup>1</sup> W wykazie badań włączonych do przeglądu dwukrotnie ujęto badanie Nowak 2018, gdyż dane w nim przedstawione umożliwiają porównanie AGL-B vs BSC oraz AGL-B vs AGL-A.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania RCT – AGL-B vs BSC</b>			
<p><b>Eng 2001*</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health, Genzyme Corporation</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójne zaślepienie,</li> <li>- typ hipotezy: brak informacji (wnioskodawca podaje typ hipotezy <i>superiority</i>).</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faza RCT: 20 tyg,</li> <li>- faza przedłużona: 6 mies. - 54 mies.</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupa AGL-B: agalzydaza beta 1 mg/kg m. c. <i>iv</i>, co 2 tyg.,</li> <li>- Grupa BSC: placebo <i>iv</i>, co 2 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klasyczna postać Choroby Fabry'ego,</li> <li>- aktywność enzymu <math>\alpha</math>-Gal A &lt;1,5 nmol/h/ml w osoczu, lub &lt;4 nmol/h/mg w leukocytach,</li> <li>- wiek <math>\geq</math>16 lat</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie kreatyniny w osoczu &gt;2,2 mg/dl (194,5 <math>\mu</math>mol/l),</li> <li>- dializoterapia,</li> <li>- przebyte przeszczep nerek</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa AGL-B: 29 pacjentów Grupa BSC: 29 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów u których nastąpiła redukcja poziomu depozytów Gb3</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- akumulacja Gb3 w sercu, nerkach, skórze,</li> <li>- stężenie Gb3 w moczu, w osoczu</li> <li>- ból,</li> <li>- obecność przeciwciał,</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- eGFR,</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>
<p><b>Banikazemi 2007**</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health, Genzyme Corporation</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- typ hipotezy: <i>superiority</i> (źródło: clinicaltrial.gov, nr: NCT00074984)</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 35 mies. (mediana 18,5 mies.)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupa AGL-B: agalzydaza beta 1 mg/kg m. c. <i>iv</i>, co 2 tyg.,</li> <li>- Grupa BSC: placebo <i>iv</i>, co 2 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq</math>16 r.ż.</li> <li>- kliniczne objawy choroby Fabry'ego; - aktywność <math>\alpha</math>-Gal A &lt;1,5 nmol/h/ml w osoczu lub &lt;4 nmol/h/mg w leukocytach,</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia ERT;</li> <li>- wystąpienie dysfunkcji nerek: 2 konsekwentne pomiary stężenia kreatyniny <math>\geq</math>106 <math>\mu</math>mol/l i &lt;265 <math>\mu</math>mol/l (<math>\geq</math>1,2 mg/dl i &lt;3,0 mg/dl); lub w przypadku stężenia kreatyniny w surowicy &lt;106 <math>\mu</math>mol/l (&lt;1,2 mg/dl) szacunkowy klirens kreatyniny &lt;1,33 ml/s (&lt;80 ml/min) (równanie Cockcrofta-Gaulta)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci dializowani lub z zaplanowanym przeszczepem nerki,</li> <li>- przejściowe niedokrwienie mózgu, udaru niedokrwienne, niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- występowanie innych chorób współistniejących mogących wpływać na wyniki uzyskane w badaniu lub inne klinicznie istotne współistniejące choroby</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa AGL-B: 51 pacjentów Grupa BSC: 31 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> złożony punkt końcowy – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (nerkowego, sercowego, naczyniowo-mózgowego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia związane z narządami (zdarzenie nerkowe definiowane jako 33% wzrost kreatyniny w surowicy krwi względem wartości wyjściowej w dwóch konsekwentnych pomiarach lub krańcowe stadium przewlekłej choroby nerek wymagające przewlekłego dializowania lub przeszczepu. Zdarzenie sercowe definiowane jako zawał mięśnia sercowego, nowe przypadki objawowej arytmii wymagające leczenia, wszczepienie rozrusznika, kardiowersja prądem stałym lub wszczepienie defibrylatora, niestabilna dławica piersiowa zdefiniowana zgodnie z wytycznymi krajowymi, z towarzyszącymi zmianami elektrokardiograficznymi skutkującymi hospitalizacją, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca wymagające hospitalizacji. Zdarzenie naczyniowo-mózgowe zdefiniowane jako udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu udokumentowany przez lekarza),</li> <li>- ból neuropatyczny,</li> <li>- funkcje nerek (eGFR, proteinuria, poziom kreatyniny w osoczu),</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			- zmiany w istocie białej w MRI, - profil bezpieczeństwa
<b>Bierer 2006</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme Corporation	Badanie: - randomizowane, - liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - dwuramiennie, - podwójnie zaślepienie, - typ hipotezy: brak informacji (wnioskodawca podaje typ hipotezy <i>superiority</i> ). <u>Okres obserwacji:</u> od 18 miesięcy, <u>Interwencja:</u> Grupa AGL-B: agalzydaza beta 1 mg/kg m. c. <i>iv</i> , co 2 tyg. Grupa BSC: placebo.	<u>Kryteria włączenia:</u> Brak informacji  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa AGL-B: 4 pacjentów Grupa BSC: 2 pacjentów	<u>Punkt końcowy:</u> Badanie wysiłkowe krążeniowo-oddechowe (m.in. tętno, ciśnienie tętnicze, rezerwa oddechowa, objętość wyrzutowa, pułap tlenowy)
<b>Analiza dodatkowa: Badania RCT – AGL-B vs AGL-A</b>			
<b>Sirrs 2014***</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research, wraz z władzami Kanadyjskich prowincji; Genzyme, a Sanofi Company; Shire Human Genetic Therapies.	Badanie: - wieloośrodkowe, - randomizowane, - zaślepienie: brak informacji, - typ hipotezy: brak informacji (wnioskodawca podaje typ hipotezy <i>superiority</i> ) - badanie podzielone na 3 kohorty, w kohorcie 1b chorych nie leczonych wcześniej ERT randomizowano do grupy AGL-B lub AGL-A (wnioskodawca prezentuje wyniki jedynie z kohorty 1b – randomizowanej) <u>Okres obserwacji:</u> badanie w toku, wyniki prezentowane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji – 8 lat <u>Interwencja:</u> Grupa AGL-A: agalzydaza alfa 0,2 mg/kg m. c. <i>iv</i> , co 2 tyg.  Grupa AGL-B: agalzydaza beta 1 mg/kg m. c. <i>iv</i> , co 2 tyg. (w wyniku zmniejszonej dostępności leku w latach 20110-2012 4 pacjentów z tej grupy leczono przejściowo agalzydazą alfa)	<u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzona choroba Fabry'ego - wiek: 5-85 lat - dla kohorty 1b: brak wcześniejszego leczenia ERT oraz spełnienie wymogów rozpoczęcia leczenia ERT  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa AGL-B: 19 pacjentów Grupa AGL-A: 18 pacjentów	<u>Pierwszorzędowy:</u> Złożony punkt końcowy: - zdarzenie nerkowe (rozwinięcie końcowego stadium choroby nerek lub spadek GFR o $\geq 50\%$ utrzymujący się $>30$ dni wykluczając inne przyczyny) - sercowo-naczyniowe (wszczepienie rozrusznika lub innego dosercowego urządzenia, <i>bypass</i> tętnic wieńcowych, wymiana zastawek, angioplastyka wieńcowa lub założenie stentów, kardiowersja, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu niestabilnej dławicy piersiowej/ostrego zespołu wieńcowego, zawału mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca, tachy- lub bradyarytmia, bloku serca, zatrzymania akcji serca), - mózgowo-naczyniowe (epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar udokumentowane przez neurologa lub nagła utrata słuchu) - lub śmierć.  <u>Pozostałe (wybrane):</u> funkcje nerek (proteinuria, eGFR), ocena serca, bezpieczeństwo
*Pozostałe pełne teksty do badania Eng 2001: Bénichou 2009, Germain 2007, Germain 2015, Hilz 2004, Thurberg 2002, Thurberg 2004, Thurberg 2009, Wilcox 2004. ** Pozostałe pełne teksty do badania Banikazemi 2007: Bénichou 2009, Fellgiebel 2014. *** Pozostałe pełne teksty do badania Sirrs 2014: Sirrs 2010b			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane skrótowo w tabeli poniżej, a szczegółowy ich opis znajduje się w Aneksie B.2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 13 Skrócowa charakterystyka badań nierandomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Interwencja	Liczebność	Średni wiek [lata]	Okres Leczenia [lata]	Typ badania	Punkty końcowe	Jakość badania w skali NICE [pkt]
<b>Badania nRCT AGL-B vs BSC</b>							
<b>Collin 2012</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	30	35	4,5	Jednośrodkowe, prospektywne	<u>Surogaty:</u> ocena naczyń krwionośnych (np. prędkość fali tętna, grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej, powierzchnia przekroju poszczególnych tętnic)	6/9 (w skali NOS)
	BSC	16	32	2,6			
<b>Germain 2013</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	115	38	4,9	Wieloośrodkowe, retrospektywne	<u>Surogaty:</u> ocena lewej komory serca (masa lewej komory)	8/9 (w skali NOS)
	BSC	48	37	4,4			
<b>Niemann 2010</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg) <sup>a</sup>	57	43	3,4	Jednośrodkowe, prospektywne	<u>Surogaty:</u> ocena prawej komory serca (np. wymiar krańcowo-rozkurczowy prawej komory, ośrodkowe ciśnienie żyłne, wychylenie skurczowe pierścienia trójdziałnego)	6/8
	BSC	18		2,3			
<b>Niemann 2011</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	56	43	2,9	Jednośrodkowe, prospektywne	<u>Surogaty:</u> ocena lewej komory serca (np. wskaźnik sprawności mięśnia sercowego, frakcja wyrzutowa, grubość ściany lewej komory)	6/8
	BSC	10					
<b>Nowak 2018</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	4	43	-	Jednośrodkowe, retrospektywne	<u>Surogaty:</u> stężenie lyso-Gb3 w osoczu	6/8
	BSC	19	37				
<b>Żuraw 2013</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg) <sup>a</sup>	14	-	-	Jednośrodkowe	<u>Istotne klinicznie:</u> jakość życia	4/8
	BSC	6					
<b>Analiza dodatkowa: Badania nRCT AGL-B vs AGL-A</b>							
<b>Arends 2018</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	248	46	5,2	Wieloośrodkowe, prospektywne/ retrospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> zdarzenia związane z narządami (zdarzenia kardiologiczne, nerkowe, neurologiczne, zgony) <u>Surogaty:</u> ocena parametrów nerkowych (np. eGFR), ocena serca (indeks masy lewej komory), stężenie lysoGb3, albuminuria, proteinuria	6/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	139		3,8			
<b>Ghali 2012</b>	AGL-B (0,3-0,5 mg/kg co 2 tyg) <sup>**</sup>	28	46 (mediana)	12 <sup>d</sup>	Wieloośrodkowe, retrospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> ból, nasilenie objawów choroby, bezpieczeństwo	6/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	12	40 (mediana)				
<b>Linthorst 2004</b>	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	5	-	0,5-1	Jednośrodkowe, prospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> bezpieczeństwo	6/8



Badanie	Interwencja	Liczebność	Średni wiek [lata]	Okres Leczenia [lata]	Typ badania	Punkty końcowe	Jakość badania w skali NICE [pkt]
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	7				<u>Surogaty:</u> parametry nerkowe	
Nowak 2018	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	4	43	-	Jednoośrodkowe, retrospektywne	<u>Surogaty:</u> stężenie lyso-Gb3 w osoczu	6/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	37	45				
Politei 2016	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	6	31	11,2	Prospektywne, brak danych o liczbie ośrodków	<u>Istotne klinicznie:</u> ból	4/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	4	32	2,9			
Smid 2013	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	26	-	-	Wieloośrodkowe, retrospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> bezpieczeństwo	6/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	41					
Tøndel 2013	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	2	15	5,3	Jednoośrodkowe, prospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> nasilenie objawów choroby <u>Surogaty:</u> stężenie i akumulacja Gb3 (w komórkach nerek)	5/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	5	17	4,6			
Vedder 2008	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	21	48 (mediana)	≥1	Dwuośrodkowe, prospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> bezpieczeństwo <u>Surogaty:</u> stężenie i akumulacja Gb3 (w osoczu)	7/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	18	47 (mediana)				
Weidemann 2014	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	38	46	≤2 <sup>a</sup>	Wieloośrodkowe, prospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> zdarzenia związane z narządami, ból, nasilenie objawów choroby <u>Surogaty:</u> ocena parametrów nerkowych (np. stężenie kreatyniny, eGFR), ocena serca (np. średnica lewej komory, frakcja wyrzutowa, masa mięśnia sercowego, zaburzenia EKG), ocena neurologiczna (np. szybkość przewodnictwa nerwowego, próg detekcji zimna)	7/8
	AGL-B (0,3-0,5 mg/kg co 2 tyg) <sup>b</sup>	29	45				
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	38	45				
Wyatt 2012	AGL-B (1 mg/kg co 2 tyg)	123 <sup>c</sup>	-	-	Wieloośrodkowe, prospektywne/ retrospektywne	<u>Istotne klinicznie:</u> zdarzenia związane z narządami, ból, bezpieczeństwo <u>Surogaty:</u> ocena parametrów nerkowych (np. eGFR), ocena serca (indeks masy lewej komory), ocena słuchu	7/8
	AGL-A (0,2 mg/kg co 2 tyg)	88					

a - Szczegóły dotyczące dawkowania wnioskodawca uzyskał od autora publikacji.  
b - Dotyczy wyłącznie okresu leczenia zmniejszoną dawką AGL-B. W badaniu pacjenci stosowali zmniejszoną dawkę AGL-B po co najmniej 6 mies. leczeniu pełną dawką, co jest zgodne z ChPL Fabrazyne.  
c - W okresie zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyne, 66 pacjentów z grupy AGL-B było czasowo leczonych AGL-A (switch)  
d - W tabeli 9 w rozdziale 4.2.2.2. AKL Wnioskodawcy prawdopodobnie błędnie podano odnośnik w charakterystyce badania Ghali 2012 przy wartości okresu leczenia

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną spełniających kryteria badań kohortowych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale), natomiast pozostałe badania nierandomizowane, inne niż kohortowe oceniono w skali NICE.

Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonych do analizy badaniach przeprowadzona przez wnioskodawcę i analityków Agencji nie wykazała istotnych różnic.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach randomizowanych.

**Tabela 14 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez analityka**

Badanie	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie
<i>Banikazemi 2007</i>	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie
<i>Bierer 2006</i>	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niskie
<i>Eng 2001</i>	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niskie
<i>Sirrs 2014</i>	niskie	niskie	wysokie	niskie	niejasne	niejasne

Ocenę jakości badań nierandomizowanych przeprowadzoną przez Wnioskodawcę przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1. wraz ze skrótną charakterystyką tych badań.

Wnioskodawca ocenił jakość opracowań wtórnych w skali AMSTAR II: jakość opracowania El Dib 2016 oceniono jako niską, jakość pozostałych opracowań wtórnych oceniono jako krytycznie niską (AKL załącznik B.5., str. 175-176).

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- w badaniu *Sirrs 2014* wskazuje na „brak dostępnych wyników dla II rz. ocenianych w badaniu punktów końcowych (badanie w toku)” a także „niejasny wpływ braku zaślepienia” ;
- w badaniach *Bierer 2006* i *Eng 2001* brak jest opisu metody randomizacji i metody zaślepienia, opisu ukrycia kodu alokacji, oraz opisu metody zaślepienia oceny wyników;
- w badaniach randomizowanych brak informacji o implementacji brakujących wyników, dodatkowo (wyłączając badanie *Banikazemi 2007*) brak jest informacji o utracie z badania;
- „część zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań to prace przeprowadzone na niewielkiej liczbie pacjentów (np. *Bierer 2006* – 6 pacjentów; *Tøndel 2013* – 6 pacjentów, *Politei 2016* – 10 pacjentów), co może wiązać się niewystarczającą mocą statystyczną tych badań do wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Jednocześnie w większości zakwalifikowanych badań przedmiotem oceny były odmienne punkty końcowe lub punkty końcowe o odmiennych definicjach, co uniemożliwiło ilościową kumulację wyników w postaci metaanalizy. W części prac obserwowano również duże różnice w zakresie liczebności pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami (*Nowak 2018*)”;
- „zakwalifikowane do analizy klinicznej badania przeprowadzono w populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa, a główne rozbieżności dotyczyły niepełnych informacji odnośnie do manifestacji objawów choroby oraz kryteriów diagnostycznych będących podstawą rozpoznania choroby Fabry’ego w niektórych pracach (np. *Niemann 2010*, *Ghali 2012*, *Wyatt 2012*). Tym niemniej ze względu na fakt, że choroba Fabry’ego uznawana jest za chorobę ultrazadką, o różnorodnym fenotypie oraz fakt, że na przestrzeni lat zmiany ulegały kryteria diagnostyczne choroby, jak i kryteria rozpoczęcia terapii enzymozastępczej (co wynikało z postępu wiedzy medycznej i diagnostycznej), uznano przedstawienie wyników tych prac za całkowicie uzasadnione (zaprezentowano najlepsze dostępne dowody naukowe)”;

**Komentarz Analityków:** włączani do badań pacjenci nie zawsze mają

- „uwzględnione w analizie klinicznej badanie *Sirrs 2014* to niezakończona (rekrutacja w toku), randomizowana próba kliniczna prowadzona w ramach kanadyjskiego rejestru CFDI, w której aktualnie uwzględniona liczba pacjentów nie jest wystarczająca do zapewnienia wystarczającej mocy statystycznej do wnioskowania o względnych różnicach w efektach terapeutycznych pomiędzy ocenianymi interwencjami, tym niemniej jest to jedyne randomizowane badanie kliniczne porównujące w sposób

bezpośredni AGL-B względem AGL-A (komparator dodatkowy), w którym oceniano m.in. istotne klinicznie punkty końcowe”;

- „opis niektórych badań (*Niemann 2010, Niemann 2011*) wskazuje, że w poszczególnych pracach mogli uczestniczyć ci sami pacjenci, tym niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż we wspomnianych pracach oceniano odmienne punkty końcowe nie wydaje się to być istotnym ograniczeniem prezentowanych wyników”;
- „ze względu na ograniczoną podaż rynkową produktu leczniczego zawierającego AGL-B, w niektórych badaniach (*Wyatt 2012, Sirrs 2014*) część pacjentów przypisana do grupy AGL-B była tymczasowo leczona AGL-A. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów i stosunkowo długi okres obserwacji badania wydaje się nie mieć to istotnego znaczenia na prezentowane w ramach niniejszej analizy klinicznej wyniki”;

**Komentarz analityka:** Ograniczenie dostępności leku dotyczy również stosowania zmniejszonej dawki AGL-B w badaniach nierandomizowanych AGL-B vs AGL-A. Mimo że zmniejszone dawkowanie jest opisane w ChPL i wnioskodawca nie opisuje tego jako ograniczenie, w opinii Analityków stanowi to ograniczenie dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku w dawce zarejestrowanej (1 mg/kg mc. co 2 tyg.) [redacted], zdecydowano się nie prezentować w niniejszym raporcie wyników analizy dla stosowania zmniejszonej dawki AGL-B.

- „w badaniach *Collin 2012* oraz *Germain 2013* część pacjentów z grupy leczonej AGL-B była również uwzględniona w grupie nieleczonej (wyniki z okresu obserwacji sprzed rozpoczęcia leczenia), niemniej wpływ wyżej opisanej sytuacji na uzyskane w tych badaniach rezultaty jest trudny do ustalenia, pomimo stosunkowo nielicznej grupy pacjentów, której dotyczyła ta kwestia”.
- „w większości zakwalifikowanych badań nie raportowano danych odnośnie do bezpieczeństwa terapii, tym niemniej badania, w których podano informacje nt. temat są próbami o stosunkowo dużej liczebności (*Banikazemi 2007, Eng 2001*), umożliwiającej wnioskowanie o względnych różnicach pomiędzy ocenianymi interwencjami w tym zakresie”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Ocena większości badań jest przeprowadzona w skali NICE, która w Wytocznych Agencji przeznaczona jest do badań jednoramiennych, również Wnioskodawca opisuje ten formularz oceny jako służący ocenie wiarygodności badań jednoramiennych;
- w badaniu *Sirrs 2014* włączano pacjentów od 5 r.ż, jednakże średnia wieku pacjentów w badaniu wynosiła 43 lata, a w badaniu *Tøndel 2013* jeden z pacjentów włączonych do badania był w wieku 7 lat.

## **4.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „dla większości ocenianych w analizie punktów końcowych raportowane przez autorów dane nie pozwalają na wnioskowanie statystyczne, ze względu na np. brak podanych miar rozrzutu i/lub liczby pacjentów dla ocenianego punktu końcowego. Dodatkowo w niektórych badaniach nie raportowano okresu leczenia i/lub okresu obserwacji pacjentów (np. *Wyatt 2012, Germain 2013*), a także w niektórych badaniach okresy te były znacząco rozbieżne (np. *Politei 2016*). W części prac wartości liczbowe dla poszczególnych punktów końcowych podawano w postaci median przy jednoczesnym braku wyników analizy porównawczej – brak wartości p”;
- „w przypadku niektórych punktów końcowych (np. w badaniach *Germain 2013, Vedder 2008*) dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością w odniesieniu do precyzji wyników. Ponadto w niektórych pracach odczytanie miar rozrzutu nie było możliwe.”
- „w trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w obrębie tej samej publikacji (np. w badaniu *Weidemann 2014* raportowano brak wystąpienia złożonego punktu końcowego w każdej z grup, jednocześnie raportując wystąpienie epizodów przemijającego niedokrwienia mózgu, wchodzącego w skład złożonego punktu końcowego)”.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- w przypadku, gdy parametr RR był nieistotny statystycznie, a parametr NNT istotny statystycznie, a ponadto brak było parametru p-value, wnioskodawca interpretował taki wynik jako istotny statystycznie. W opinii analityków Agencji, taka interpretacja wyników jest niepoprawna (np. Tab. 21, Tab. 25);
- w przypadku 3 badań włączonych do przeglądu, wnioskodawca wskazał jako typ badanej hipotezy „superiority”, tymczasem analitycy nie odnaleźli potwierdzenia takiej informacji w tekstach publikacji (szczegóły w Tab. 12).

**4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej Wnioskodawcy.

Pełne wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. Wyniki dla których Wnioskodawca wskazał istotną różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

**a. Porównanie AGL-B vs BSC – badania randomizowane**

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanych badań klinicznych *Banikazemi 2007*, *Bierer 2006* oraz *Eng 2001* dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (AGL-B) w populacji docelowej w porównaniu do komparatora głównego - BSC.

**Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby**

Wnioskodawca, jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazuje: zdarzenia związane z narządami, ból, nasilenie objawów choroby oraz jakość życia.

**Zdarzenia związane z narządami**

W badaniu *Banikazemi 2007* istotną statystycznie różnicę na korzyść AGL-B względem BSC wykazano jedynie w analizie w podgrupach po dostosowaniu wyników (analiza populacji zgodna z protokołem - PP) do wyjściowego białkomoczu w zakresie złożonego punktu końcowego (analiza zgodna z protokołem badania; wykluczono 8 pacjentów, u których doszło do naruszenia protokołu). Złożony punkt końcowy definiowany jest jako odsetek pacjentów z istotnym klinicznie zdarzeniem sercowym, nerkowym, mózgowo-naczyniowym lub zgonem.

W analizach odnoszących się do poszczególnych zdarzeń związanych z narządami nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, średni okres obserwacji 18,4 mies. (do 35 mies.), (*Banikazemi 2007*)**

Punkt końcowy		n/N (%)		AGL-B vs BSC		
		AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>
Złożony punkt końcowy <sup>b</sup>	ITT	14/51 (27)	13/31 (42)	0,65 [0,36; 1,20] HR = 0,47 [0,21; 1,03] <sup>ac</sup>	-0,14 [-0,36; 0,07]	0,06
	PP	13/47 (28)	12/27 (37)	0,62 [0,33; 1,16] <b>HR = 0,39 [0,16; 0,93]<sup>ad</sup></b>	-0,17 [-0,39; 0,06]	<b>0,034</b>
Zdarzenie nerkowe	Ogółem	10/51 (20)	7/31 (23) <sup>e</sup>	0,87 [0,37; 2,04] HR = 0,49 [0,17; 1,4] <sup>af</sup>	-0,03 [-0,21; 0,15]	0,18
	33% wzrost poziomu kreatyniny	10/51 (20)	7/31 (23) <sup>e</sup>	0,87 [0,37; 2,04]	-0,03 [-0,21; 0,15]	0,18
	ERSD <sup>g</sup>	0/51 (0)	0/31 (0)	nd	nd	nd
Zdarzenie sercowe	Ogółem	3/51 (6) <sup>e</sup>	4/31 (13)	0,46 [0,11; 1,90] OR = 0,42 [0,058; 2,7] <sup>a</sup>	-0,07 [-0,20; 0,06]	0,42
	Arytmia	2/51 (4) <sup>c</sup>	3/31 (10)	0,41 [0,07; 2,29]	-0,06 [-0,17; 0,06]	bd
	Dusznicza	0/51 (0)	1/31 (3)	0,21 [0,01; 4,88]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
	Zawał	1/51 (2)	0/31 (0)	1,85 [0,08; 43,96]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	Ogółem	0/51 (0)	2/31 (6)	0,12 [0,01; 2,48]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,14

Punkt końcowy		n/N (%)		AGL-B vs BSC		
		AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	Udar	0/51 (0)	2/31 (6)	0,12 [0,01; 2,48] OR = 0 [0, 3,2] <sup>a</sup>	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,14
	TIA	0/51 (0)	0/31 (0)	nd	nd	nd
Zgon		1/51 (2)	0/31 (0)	1,85 [0,08; 43,96]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd

ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PP – populacja zgodna z protokołem badania; TIA - epizod przemijającego niedokrwienia mózgu  
W analizie PP nie uwzględniono 8 pacjentów, u których doszło do naruszenia protokołu.  
a - Wartość skorygowana o wyjściowy białkomoc, raportowana przez autorów badania.  
b - Złożony punkt końcowy obejmował zdarzenia nerkowe, sercowe, naczyniowo-mózgowe oraz zgony.  
c - Wartość surowego HR = 0,57 [0,27; 1,2]; p = 0,14  
d - Wartość surowego HR = 0,54 [0,25; 1,19]; p = 0,12  
e - Jeden z pacjentów został wykluczony z analizy PP.  
f - Wartość surowego HR = 0,73 [0,28; 1,9]  
g - W tabeli 10. AKL Wnioskodawcy (str. 45) prawdopodobnie mylnie użyto skrótu ERSD zamiast ESRD

Odstąpiono od prezentacji wyników analizy pobocznej niezdefiniowanej protokołem badania (ancillary analysis) dla punktu złożonego, gdyż wytyczne Agencji nie zalecają analizowania złożonych punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc. Wyniki te Wnioskodawca prezentuje w AKL w Rozdziale 5.1.1. na str. 47-48.

## Ból

Nie wykazano istotności statystycznej zarówno w odniesieniu do oceny bólu wg kwestionariusza McGilla po 5 miesiącach terapii w badaniu *Eng 2001*, jak i w odniesieniu do nasilenia lub zmiany nasilenia bólu neuropatycznego mierzonego kwestionariuszem BPI w badaniu *Banikazemi 2007*.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, ocena bólu (*Banikazemi 2007*, *Eng 2001*)

Badanie	Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
<b>Banikazemi 2007</b>	Nasilenie bólu neuropatycznego (wg BPI) [pkt] <sup>a</sup>	24	18	2,7 (3,2)	7	4,4 (3,6)	-1,70 [-4,75; 1,35]	bd
	Zmiana bólu neuropatycznego (wg BPI) [pkt]	24	17	-0,8 (3,2)	7	0,9 (3,0)	-1,70 [-4,39; 0,99]	bd
<b>Eng 2001<sup>b</sup></b>	Ocena ogólna bólu [pkt]	5	bd	3,5 (bd)	bd	1,7 (bd)	1,80 [bd]	NS <sup>c</sup>
	Domena sensoryczna [pkt]	5	bd	2,8 (bd)	bd	1,5 (bd)	1,30 [bd]	NS <sup>c</sup>
	Domena emocjonalna [pkt]	5	bd	0,7 (bd)	bd	0,7 (bd)	0 [bd]	NS <sup>c</sup>
	Domena wzrokowo-analogowa (VAS) [pkt]	5	bd	1,5 (bd)	bd	0,1 (bd)	1,40 [bd]	NS <sup>c</sup>
	Domena napięcia bólu w trakcie badania (PPI) [pkt]	5	bd	0,8 (bd)	bd	0,6 (bd)	0,20 [bd]	NS <sup>c</sup>

### Opis zastosowanych skal

BPI – krótki inwentarz bólu (*Brief Pain Inventory*) – ból neuropatyczny oceniany na podstawie pytania 12 w kwestionariuszu, w skali 0–10, w którym 0: brak bólu; 10: najgorszy wyobrażalny ból.

Kwestionariusz McGilla (badanie *Eng 2001*) - w którym można uzyskać 0–45 punktów, im wyższy wynik, tym większe nasilenie dolegliwości bólowych. Kwestionariusz ocenia poziom bólu w domenie sensorycznej, domenie emocjonalnej w domenie wzrokowo-analogowej (VAS, *Visual Analog Scale*), oraz domena napięcia bólu w trakcie badania (PPI - *Present Pain Intensity*).

a – wartość końcowa

b - na podstawie wartości odczytanych z wykresu

c - wartość raportowana przez autorów badania. W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z porównań, natomiast obserwowano istotną redukcję nasilenia bólu w każdej domenie pomiędzy wartością wyjściową i 20 tyg. w każdej z grup, za wyjątkiem domeny napięcia bólu w trakcie badania (p = 0,05); (w tabeli 28 AKL Wnioskodawcy (str. 59) prawdopodobnie przy parametrze „p” zastosowano błędny odnośnik)

## Jakość życia

W badaniu *Eng 2001* autorzy nie przedstawili wyników analizy statystycznej dla porównania AGL-B vs BSC w odniesieniu do oceny jakości życia, jednakże raportowano informację że jakość życia u pacjentów leczonych AGL-B poprawiła się istotnie statystycznie względem wartości początkowych w zakresie dwóch domen kwestionariusza SF-36 – funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego, podczas gdy u pacjentów w grupie BSC doszło do poprawy w domenie funkcjonowania fizycznego oraz w domenie związanej z bólem (okres obserwacji – 5 mies.).

## Nasilenie objawów choroby

W żadnym z zakwalifikowanych badań randomizowanych nie oceniano wpływu AGL-B vs BSC w zakresie nasilenia objawów choroby.

## Pozostałe punkty końcowe

### Ocena neurologiczna

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w badaniu *Banikazemi 2007*, w zakresie parametrów neurologicznych pomiędzy porównywanymi grupami. W analizie post-hoc w podgrupach wyjątek stanowił odsetek pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat ze stabilizacją lub zmniejszeniem uszkodzeń istoty białej, wskazującym na korzyść stosowania AGL-B względem BSC (RR=1,44 [0,55; 3,79], p=0,014).

Odstąpiono od prezentacji szczegółowych wyników analizy post-hoc w zakresie oceny neurologicznej, gdyż wytyczne Agencji nie zalecają włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc. Wyniki te Wnioskodawca prezentuje w AKL w Rozdziale 5.1.2. na str. 48-50.

### Ocena nerek

W badaniu *Banikazemi 2007* w rocznej zmianie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, jeden z punktów surogatowych oceny parametrów nerkowych, niska wartość może świadczyć o upośledzeniu czynności nerek) oraz rocznej zmianie odwrotności stężenia kreatyniny nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotnie statystycznie zmniejszony białkomocz obserwowano w grupie AGL-B względem BSC w 6 i 12 mies. obserwacji, dla pozostałych okresów obserwacji różnica ta nie była istotna statystycznie, jak również dla wszystkich okresów obserwacji łącznie (p=0,32).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, ocena nerek (*Banikazemi 2007*)

Badanie	Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Banikazemi 2007	Zmiana eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> /rok]	do 35	51	-3,25 (2,92)	31	-3,62 (3,38)	0,37 [-1,06; 1,80]	bd
	Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w osoczu [dl/mg/rok]	do 35	51	-0,036 (0,035)	31	-0,038 (0,037)	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd
	Zmiana białkomoczu [mg/dl] <sup>abc</sup>	6	51	-0,16 (0,07)	31	0,06 (0,07)	<b>-0,22 [-0,41; -0,03]</b>	bd
		12	51	-0,21 (0,09)	31	0,10 (0,12)	<b>-0,31 [-0,60; -0,02]</b>	bd
		18	51	-0,24 (0,14)	31	0,14 (0,18)	-0,38 [-0,83; 0,07]	bd
		24	51	-0,29 (0,17)	31	0,17 (0,24)	-0,46 [-1,04; 0,12]	bd
		30	51	-0,32 (0,21)	31	0,21 (0,31)	-0,53 [-1,26; 0,20]	bd
36	51	-0,37 (0,29)	31	0,25 (0,36)	-0,62 [-1,53; 0,29]	bd		

a - Średnia (SE)

b - Na podstawie wartości odczytanych z wykresu. Raportowana przez autorów publikacji wartość p dla porównania AGL-B vs BSC dla wszystkich okresów obserwacji łącznie wynosi 0,32

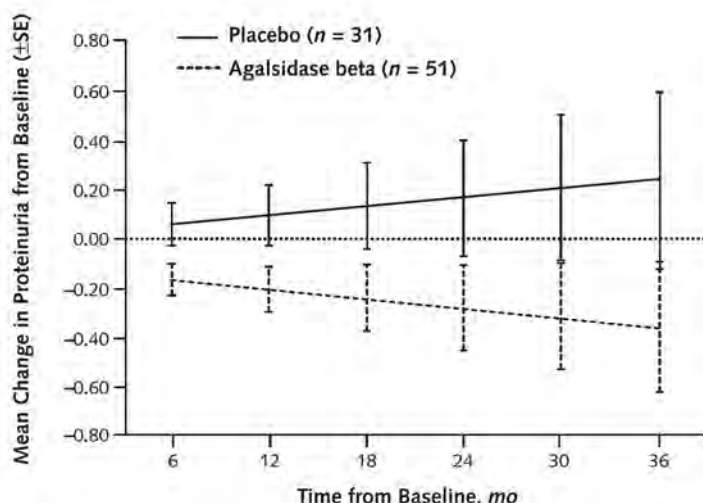
c - Z obliczeń przeprowadzonych przez analityka w programie Review Manager 5.3 wynika, że MD była istotna statystycznie również dla pozostałych okresów obserwacji 18 - 36 mies.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, ocena nerek (*Eng 2001*)

Badanie	Punkt końcowy	OB. [nr wizyty]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (IQR)	N	Średnia (IQR)	MD [95% CI]	
Eng 2001 <sup>a</sup>	eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> /rok]	4	bd	113,7 [95,2; 135,1]	bd	134,1 [107,2; 176,6]	nd	bd
		7	bd	114,3 [96,8; 145,1]	bd	120,1 [109,2; 158,1]	nd	bd
		10	bd	99,4 [84,2; 145,5]	bd	125,4 [98,1; 155,5]	nd	bd
		11	bd	105,6 [89,1; 137,4]	bd	123,4 [101,7; 175,9]	nd	bd

a - Na podstawie wartości odczytanych z wykresu.

W badaniu *Banikazemi 2007* zaobserwowano w grupie leczonej AGL-B obserwowano malejący trend białkomoczu, natomiast w grupie BSC rosnący (Rysunek 1.)

Rysunek 1. Średnia zmiana białkomoczu względem wartości wyjściowych w czasie w badaniu *Banikazemi 2007*

#### Analiza w podgrupach w badaniu *Banikazemi 2007*

Roczna redukcja eGFR u pacjentów z grupy AGL-B względem grupy BSC była:

- mniejsza u pacjentów z wyjściowym eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- większa u pacjentów z wyjściowym eGFR ≤60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Roczna zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w grupie AGL-B względem BSC, u pacjentów obserwowano:

- z wyjściowym poziomem kreatyniny >1,5 mg/dl nieznaczne zmniejszenie,
- z wyjściowym poziomem kreatyniny ≤1,5 nieznaczne zwiększenie.

Z powodu braku wystarczających danych do wykonania obliczeń, dla powyższych parametrów nie była możliwa ocena istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, ocena nerek – analiza w podgrupach (*Banikazemi 2007*)

Punkt końcowy	Podgrupa	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana <sup>a</sup> eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> /rok]	Wyjściowy eGFR >60	do 35	bd	-1,51 (2,85)	bd	-5,09 (3,52)	3,58 [bd]	bd
	Wyjściowy eGFR ≤60	do 35	bd	-4,20 (2,52)	bd	-3,02 (3,21)	-1,18 [bd]	bd
Zmiana <sup>a</sup> odwrotności stężenia kreatyniny w osoczu [dl/mg/rok]	Wyjściowy poziom kreatyniny >1,5	do 35	bd	-0,05 (0,028)	bd	-0,043 (0,03)	-0,007 [bd]	bd
	Wyjściowy poziom kreatyniny ≤1,5	do 35	bd	-0,022 (0,035)	bd	-0,033 (0,043)	0,011 [bd]	bd

a - Opisywane jako „slope” w publikacjach źródłowych.

#### Próba wysiłkowa

Różnice obserwowane w badaniu *Bierer 2006* dla parametrów próby wysiłkowej nie były statystycznie istotne pomiędzy grupami AGL-B vs BSC. Wnioskodawca wskazuje na istotność statystyczną w przypadku „odsetka pacjentów z poprawą pułapu tlenowego (max V<sub>O2</sub>)”, jednak w opinii analityka wartość RR jest nieistotna statystycznie.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, próba wysiłkowa – wyniki ciągłe (*Bierer 2006*)

Punkt końcowy	OB. [mies.] <sup>a</sup>	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p <sup>b</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Pułap tlenowy (max V <sub>O2</sub> ) [l/min]	18	4	2,139 (0,676)	2	1,346 (0,25)	0,79 [0,05; 1,54]	NS
Zmiana pułapu tlenowego (max V <sub>O2</sub> ) względem wartości wyjściowej [l/min]	18	4	0,459 (bd)	2	-0,116 (bd)	0,58 [bd]	NS
Zmiana szacowanego pułapu tlenowego (max V <sub>O2</sub> ) [%]	18	4	12,9 (bd)	2	-3,75 (bd)	16,65 [bd]	NS

Punkt końcowy	OB. [mies.] <sup>a</sup>	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p <sup>b</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana progu beztlenowego [l/min]	18	4	0,02 (bd)	2	-0,2 (bd)	0,22 [bd]	NS
Rezerwa tętna [uderzenia/min]	18	4	16,8 (20,6)	2	21 (1,4)	-4,20 [-24,48; 16,08]	NS
Zmiana pulsu tlenowego (V <sub>O2</sub> /HR) względem wartości wyjściowej [ml]	18	4	1,71 (bd)	2	0,025 (bd)	1,685 [bd]	NS
Szacowana objętość wyrzutowa [ml]	18	4	77 (60–96) <sup>c</sup>	2	54 (47–61) <sup>c</sup>	23,00 [bd]	NS
Zmiana szacowanej objętości wyrzutowej [ml]	18	4	10 (bd)	2	0 (bd)	10,00 [bd]	NS
Maks. spadek ciśnienia rozkurczowego krwi [mmHg]	18	4	13 (0–23) <sup>c</sup>	2	5 (0–9,5) <sup>c</sup>	8,00 [bd]	NS
Zmiana równoważnika wentylacyjnego dla dwutlenku węgla (V <sub>E</sub> /V <sub>CO2</sub> ) w progu beztlenowym	18	4	1,7 (bd)	2	1,3 (bd)	0,40 [bd]	NS
Liczba oddechów przy maks. wysiłku	18	4	39 (27–61) <sup>c</sup>	2	38 (36–40) <sup>c</sup>	1,00 [bd]	NS
Zmiana rezerwy oddechowej [l/min]	18	4	13,6 (bd)	2	-4,8 (bd)	18,40 [bd]	NS

a - Próby wysiłkowe pacjentów były przeprowadzane co 3 mies. przez co najmniej 18 mies., stąd przyjęto 18-miesięczny okres obserwacji  
b - Wartość raportowana przez autorów badania  
c - Średnia (zakres)

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, próba wysiłkowa – wyniki dychotomiczne (Bierer 2006)

Punkt końcowy	OB <sup>a</sup> [mies.]	n/N (%)		AGL-B vs BSC		
		AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p <sup>b</sup>
Liczba pacjentów ze spadkiem ciśnienia rozkurczowego o $\geq 10$ mmHg <sup>c</sup>	18	3/4 (75)	1/2 (50)	1,5 [0,34; 6,7]	0,25 [-0,56; 1,06]	NS
Liczba pacjentów z rezerwą oddechową $< 15$ l/min	18	1/4 (25)	0/2 (0)	1,8 [0,10; 31,52]	0,25 [-0,33; 0,83]	NS
Liczba pacjentów z poprawą pułapu tlenowego (max V <sub>O2</sub> ) <sup>d</sup>	18	3/4 (75)	0/2 (0)	4,2 [0,31; 56,24]	NNT = 2 [1; 6]	bd
Liczba pacjentów z podniesionym tętnem (względem wartości wyjściowych) podczas maks. wysiłku	18	2/4 (50)	0/2 (0)	3,0 [0,21; 43,66]	0,5 [-0,11; 1,11]	bd

a - Próby wysiłkowe pacjentów były przeprowadzane co 3 mies. przez co najmniej 18 mies., stąd przyjęto 18-miesięczny okres obserwacji  
b - Wartość raportowana przez autorów badania  
c - Pomiędzy pomiarem wyjściowym a dwoma kolejnymi pomiarami  
d - Autorzy nie zdefiniowali minimalnie istotnie klinicznej różnicy (MCID, *minimally clinically important difference*) dla poprawy pułapu tlenowego

### Stężenie i akumulacja Gb3

W badaniu Eng 2001 wykazano istotną statycznie różnicę na korzyść AGL-B względem BSC w zakresie:

- braku depozytów Gb3 w śródbłonku mikronaczyń nerek (1-rzędowy punkt końcowy),
- odsetka pacjentów, u których stwierdzono całkowite usunięcie Gb3 z osocza oraz ze śródbłonka mikronaczyń serca,
- depozytów oraz procentowej zmiany Gb3, w nerkach i moczu oraz stężenia Gb3 w osoczu.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, zmiana depozytów Gb3 w obrębie komórek śródbłonka narządów i płynach ustrojowych (Eng 2001)

Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p <sup>a</sup>	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Depozyty Gb3 w komórkach śródbłonka mikronaczyń w biopsji:	nerek	5	29	0,4 (0,7)	29	2,1 (0,8)	-1,70 [-2,09; -1,31]	<0,001
	serca	5	29	0,3 (0,5)	29	1,2 (0,6)	-0,90 [-1,18; -0,62]	<0,001
	skóry	5	29	0 (0)	29	2,2 (0,7)	-2,20 [-2,45; -1,95]	<0,001
	złożony punkt końcowy <sup>b</sup>	5	29	0,7 (0,8)	29	5,5 (1,6)	-4,80 [-5,45; -4,15]	<0,001
Zmiana depozytów Gb3 względem wartości wyjściowej w komórkach:	nerek	5	29	-1,6 (1,2)	29	-0,1 (1,1)	-1,50 [-2,09; -0,91]	<0,001
	serca	5	29	-0,6 (0,7)	29	0,2 (0,8)	-0,80 [-1,19; -0,41]	<0,001
	skóry	5	29	-2,1 (0,7)	29	-0,1 (1,0)	-2,00 [-2,44; -1,56]	<0,001
	złożony punkt końcowy <sup>b</sup>	5	29	-4,2 (1,8)	29	0,1 (2,0)	-4,30 [-5,28; -3,32]	<0,001
Zmiana depozytów Gb3 w nerkach [%]	5	bd	-23,3 (bd) <sup>c</sup>	bd	42,8 (bd) <sup>c</sup>	nd	bd	
Zmiana stężenia Gb3 w moczu [%]	5	bd	-34,1 (bd) <sup>c</sup>	bd	-6,2 (bd) <sup>c</sup>	nd	bd	



Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana Gb3 w nerkach i moczu [%]	5	bd	-32,5 (bd) <sup>cd</sup>	bd	-48,0 (bd) <sup>cd</sup>	nd	0,003
Stężenie Gb3 w osoczu [ng/μl] <sup>e</sup>	3	bd	0 (bd) <sup>f</sup>	bd	11,8 (bd)	nd	<0,001
	5	bd	0 (bd) <sup>f</sup>	bd	10,4 (bd)	nd	

Depozyty Gb3 oceniano w czteropunktowej skali ICS (*individual and composite score*): 0 – brak lub śladowe ilości depozytów Gb3 w komórkach; 1 – pojedyncze inkluzje komórek, wywołane akumulacją złogów Gb3 w większości naczyń; 2 – pojedyncze lub wielokrotne inkluzje wywołane akumulacją złogów Gb3 w wielu miejscach wielu naczyń; 3 – wiele dużych inkluzji, wywołanych akumulacją złogów Gb3 w okolicach jąder komórkowych i granic cytoplazmatycznych, prowadzących do wybrzuszenia naczyń. W przypadku biopsji nerek stosowano zmodyfikowaną skalę ICS, w której 0 – brak inkluzji wywołanych akumulacją złogów Gb3; 1 – wiele nieznacznie widocznych ziaren wypełnionych złogami Gb3; 2 – pojedyncze lub wielokrotne agregaty ziaren ze złogami Gb3; 3 – agregaty ziaren wypełnionych Gb3, prowadzące do zniekształcenia powierzchni komórek śródbłonka

a - Wartość raportowana przez autorów badania.  
b - Dla komórek śródbłonka skóry, serca i nerek łącznie.  
c - Mediana (zakres).  
d - Prawdopodobnie w publikacji doszło do błędnego zaraportowania wartości median, ze względu na fakt, iż jednocześnie autorzy wskazywali na istotną statystycznie korzyść ze stosowania AGL-B nad BSC.  
e - Na podstawie wartości odczytanych z wykresu.  
f - Poniżej granicy wykrycia wynoszącej <1,2 ng/μl.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, liczba pacjentów wolnych od złogów Gb3 (Eng 2001)

Punkt końcowy	OB [mies.]	n/N (%)		AGL-B vs BSC		
		AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>
Liczba pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w śródbłonku m. kronaczyń w biopsji nerek	5	20/29 (69) <sup>b</sup>	0/29 (0)	41,00 [2,60; 647,40]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001
Liczba pacjentów z niewykrywalnym stężeniem Gb3 w osoczu	5	25/29 (86)	0/29 (0)	51,00 [3,25; 799,95]	NNT = 2 [2; 2]	bd
Liczba pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w śródbłonku mikronaczyń w biopsji serca	5	21/29 (72)	1/29 (3)	21,00 [3,02; 145,98]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001

a - Wartość raportowana przez autorów badania.  
b - Spośród 9 pacjentów, u których nie wykazano całkowitego usunięcia depozytów Gb3 u sześciu doszło do zmniejszenia złogów Gb3, a u dwóch brak zmian względem wartości wyjściowej. Próbkę jednego pacjenta zaginęła

Wnioskodawca w AKL na str. 56-58 (tabela 25 oraz tabela 26) przedstawia szczegółowe dane w zestawieniu tabelarycznym dotyczące zmiany depozytów Gb3, oraz odsetek pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w poszczególnych podtypach komórek skóry i nerek. Z danych tych wynika, że na podstawie szczegółowych biopsji skóry i nerek wykazano większą skuteczność AGL-B względem BSC w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów wolnych od depozytów Gb3 oraz odsetka pacjentów wolnych od depozytów Gb3 lub z ich redukcją w komórkach śródbłonka powierzchniowych oraz głębokich naczyń włosowatych skóry, a także redukcji depozytów Gb3 w tychże komórkach,
- odsetka pacjentów wolnych od depozytów Gb3, jak również odsetek pacjentów z redukcją depozytów Gb3 o 1-3 punkty w poszczególnych typach komórek nerek, (wyjątkiem są komórki naczyń mięśni gładkich oraz podocytów),
- zmniejszenie depozytów Gb3 we wszystkich ocenianych podtypach komórek nerek.

### Ocena układu sercowo-naczyniowego

W żadnym z zakwalifikowanych badań randomizowanych nie oceniano wpływu AGL-B vs BSC w zakresie funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego.

### b. Porównanie AGL-B vs BSC – badania nierandomizowane

W ramach analizy z komparatorem głównym poniżej przedstawiono wyniki badań nierandomizowanych: *Niemann 2010, Niemann 2011, Nowak 2018, Germain 2013, Collin 2012 oraz Żuraw 2011*.

#### Istotne kliniczne punkty związane z przebiegiem choroby

##### Jakość życia

W badaniu *Żuraw 2011* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w jakości życia ocenianych kwestionariuszem SF-36 oraz EQ-VAS, jedynie w ogólnym wyniku jakości życia wg EQ-5D zaobserwowano nieco wyższe wartości średnie u pacjentów z grupy AGL-B niż BSC, jednakże nie jest możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, ocena jakości życia (Żuraw 2011)

Punkt końcowy	OB. [mies.] <sup>a</sup>	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Funkcjonowanie fizyczne [pkt]	bd	12	67,9 (20,4)	6	71,7 (31,9)	-3,80 [-31,81; 24,21]	bd
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego [pkt]	bd	12	50,0 (41,3)	6	45,8 (51,0)	4,20 [-42,82; 51,22]	bd
Dolegliwości bólowe [pkt]	bd	12	41,7 (22,1)	6	45,0 (32,1)	-3,30 [-31,87; 25,27]	bd
Ogólne poczucie zdrowia [pkt]	bd	12	66,7 (11,3)	6	61,7 (14,4)	5,00 [-8,18; 18,18]	bd
Witalność [pkt]	bd	12	53,3 (8,9)	6	50,0 (11,0)	3,30 [-6,84; 13,44]	bd
Funkcjonowanie społeczne [pkt]	bd	12	46,9 (12,1)	6	41,7 (12,9)	5,20 [-7,19; 17,59]	bd
Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych [pkt]	bd	12	61,1 (44,6)	6	83,3 (40,8)	-22,20 [-63,46; 19,06]	bd
Poczucie zdrowia psychicznego [pkt]	bd	12	62,0 (8,9)	6	53,3 (12,8)	8,70 [-2,71; 20,11]	bd
Indeks EQ-5D [pkt]	bd	14	0,80 (bd)	6	0,58 (bd)	0,22 (bd)	bd
EQ-VAS [pkt]	bd	14	65 (bd)	6	65 (bd)	0 (bd)	bd

Opis użytych skal  
SF-36 to kwestionariusz oceniający jakość życia w skali 0–100 punktów (gdzie 0 to najgorsza jakość życia; 100 najlepsza) w 8 wyszczególnionych domenach związanych ze zdrowiem.  
Kwestionariusz EQ-5D oceniają jakość życia w 5 domenach, ocenianych w trzy poziomowej skali: brak problemów, jakiegokolwiek problemy, poważne problemy. Opisowa ocena EQ-5D może być przekonwertowana na wartość liczbową (indeks EQ-5D) gdzie 1 (najwyższa wartość) to brak problemów w ocenianych domenach.  
EQ-VAS oceniany jest w punktowej skali 0–100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, natomiast 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.  
a - Brak okresu obserwacji, badanie zaprojektowano, jako badanie przekrojowe

Różnice obserwowane w badaniu Żuraw 2011 dla jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D nie były statystycznie istotne pomiędzy grupami AGL-B vs BSC. Wnioskodawca wskazuje na istotność statystyczną w przypadku „ból/dyskomfort: umiarkowane problemy/krańcowe problemy”, jednak w opinii analityka wartość RR jest nieistotna statystycznie.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, jakość życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D (Żuraw 2011)

Punkt końcowy	OB <sup>a</sup> [mies.]	n/N (%)		AGL-B vs BSC			
		AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT (H) [95% CI]	p	
Mobilność	Umiarkowane problemy	bd	7/14 (50)	2/6 (33)	1,50 [0,43; 5,22]	0,17 [-0,29; 0,63]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	7/14 (50)	2/6 (33)	1,50 [0,43; 5,22]	0,17 [-0,29; 0,63]	bd
Samoobsługa	Umiarkowane problemy	bd	2/14 (14)	0/6 (0)	2,33 [0,13; 42,44]	0,14 [-0,13; 0,41]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	1/6 (17)	0,16 [0,01; 3,36]	-0,17 [-0,48; 0,15]	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	2/14 (14)	1/6 (17)	0,86 [0,09; 7,75]	-0,02 [-0,37; 0,33]	bd
Zwykłe codzienne aktywności	Umiarkowane problemy	bd	6/14 (43)	1/6 (17)	2,57 [0,39; 17,00]	0,26 [-0,13; 0,66]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	1/6 (17)	0,16 [0,01; 3,36]	-0,17 [-0,48; 0,15]	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	6/14 (43)	2/6 (33 <sup>b</sup> )	1,29 [0,36; 4,64]	0,10 [-0,36; 0,55]	bd
Ból/dyskomfort	Umiarkowane problemy	bd	12/14 (86)	2/6 (33)	2,57 [0,81; 8,13]	NNH = 1 [1; 9]	bd
	Krańcowe problemy	bd	1/14 (7)	3/6 (50)	0,14 [0,02; 1,11]	NNT = 3 [2; 158]	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	13/14 (93)	5/6 (83)	1,11 [0,76; 1,64]	0,10 [-0,23; 0,42]	bd
Lęk/depresja	Umiarkowane problemy	bd	9/14 (64)	3/6 (50)	1,29 [0,53; 3,13]	0,14 [-0,33; 0,62]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	9/14 (64)	3/6 (50)	1,29 [0,53; 3,13]	0,14 [-0,33; 0,62]	bd

Opis użytych skal  
Kwestionariusz EQ-5D oceniają jakość życia w 5 domenach, ocenianych w trzy poziomowej skali: brak problemów, jakiegokolwiek problemy, poważne problemy. Opisowa ocena EQ-5D może być przekonwertowana na wartość liczbową (indeks EQ-5D) gdzie 1 (najwyższa wartość) to brak problemów w ocenianych domenach.  
a - Brak okresu obserwacji, badanie zaprojektowano jako badanie przekrojowe  
b – w badaniu Żuraw 2011 podana jest wartość „34”

### Nasilenie objawów choroby, ból i zdarzenia związane z narządami

W żadnym z zakwalifikowanych badań nierandomizowanych nie oceniono wpływu AGL-B vs BSC na nasilenie objawów choroby, zdarzeń związanych z narządami i bólu.

## Pozostałe punkty końcowe

### Ocena układu serca

W badaniu *Germain 2013* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami AGL-B vs BSC w zakresie oceny masy lewej komory serca (tabela 25.). Wnioskodawca wskazuje na istotność statystyczną w przypadku „pierwszego kwartyla nachylenia linii regresji dla masy lewej komory (Q1)” jednak w opinii analityka wartość RR jest nieistotna statystycznie. Jednocześnie autorzy badania raportowali istotnie większe prawdopodobieństwo szybkiego przyrostu lewej komory w grupie BSC niż w grupie AGL-B (OR = 3,43 [1,05; 11,22], p = 0,04).

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, ocena masy lewej komory serca (*Germain 2013*)**

Punkt końcowy	OB [mies.]	n/N (%)		AGL-B vs BSC			
		AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p	
Pacjenci z nachyleniem linii regresji dla masy lewej komory (LVM) w kwartylu:	Q1	bd	33/115 (27)	7/48 (15)	1,97 [0,94; 4,14]	NNT = 8 [4; 88]	bd
	Q2	bd	28/115 (24)	13/48 (27)	0,90 [0,51; 1,58]	-0,03 [-0,18; 0,12]	bd
	Q3	bd	28/115 (24)	13/48 (27)	0,90 [0,51; 1,58]	-0,03 [-0,18; 0,12]	bd
	Q4	bd	26/115 (23)	15/48 (31)	0,72 [0,42; 1,24] <sup>a</sup>	-0,09 [-0,24; 0,07]	bd

Q1 – najmniejsze nachylenie linii regresji; Q4 – największe nachylenie linii regresji. Im większe nachylenie linii regresji, tym większy przyrost masy lewej komory (LVM) w danym punkcie czasowym (bardziej niekorzystne)  
 a - prawdopodobieństwo szybkiego przyrostu masy lewej komory (kwartyl Q4) raportowane przez autorów badania było 3,4-razy większe u chorych nieleczonych niż u pacjentów z grupy AGL-B (OR = 3,43 [1,05; 11,22]; p = 0,0415)

Nie obserwowano zwłóknień w prawej komorze serca oraz innych istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie parametrów prawej komory serca w badaniu *Niemann 2010*.

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, ocena prawej komory serca (*Niemann 2010*)**

Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory (RVEDD) [mm]	bd <sup>b</sup>	57	29,9 (4,4)	18	27,2 (3,2)	<b>2,70 [0,83; 4,57]</b>	NS
Grubość ściany prawej komory (RVWT) [mm] <sup>c</sup>	bd <sup>b</sup>	57	6,7 (1,5)	18	5,2 (1,3)	<b>1,50 [0,78; 2,22]</b>	NS
Wychylenie skurczowe pierścienia trójdzielnego (TAPSE) [mm]	bd <sup>b</sup>	57	21,5 (4,7)	18	24,4 (5,7)	-2,90 [-5,80; 0,002]	NS
Ciężenie skurczowe w tętnicy płucnej (sPAP) [mmHg]	bd <sup>b</sup>	57	26,0 (8,0)	18	23,2 (8,3)	2,80 [-1,56; 7,16]	NS
Ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP) [mmHg]	bd <sup>b</sup>	57	4,2 (1,7)	18	3,9 (1,0)	0,30 [-0,34; 0,94]	NS
Tempo szczytowego skurczowego odkształcenia podłużnego prawej komory (S <sub>r,sys,rv</sub> ) [s <sup>-1</sup> ] <sup>c</sup>	bd <sup>b</sup>	57	2,1 (0,8)	18	2,6 (0,6)	<b>-0,50 [-0,85; -0,15]</b>	NS
Szczytowe skurczowe odkształcenie podłużne prawej komory (S <sub>sys,rv</sub> ) [%]	bd <sup>b</sup>	57	32 (12)	18	40 (8)	<b>-8,00 [-12,83; -3,17]</b>	NS

a - Wartość raportowana przez autorów badania  
 b - Mediana okresu obserwacji w grupie leczonej AGL-B wynosiła 3,4 (1,9) lat, natomiast w grupie pacjentów nieleczonych (BSC) 2,3 (1,6) lat  
 c - W wartościach wyjściowych obserwowano IS różnice pomiędzy grupami

W zakresie parametrów opisujących funkcjonowanie naczyń krwionośnych punktów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w badaniu *Collin 2012*, wyjątek stanowiły roczne zmiany średnicy zewnętrznej oraz wewnętrznej tętnicy szyjnej w rozkurczu, dla których wzrost był istotnie statystycznie mniejszy, a także spadek ciśnienia krwi w tętnicy ramiennej, były istotnie statystycznie mniejszy w grupie AGL-B niż BSC.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, parametry tętnic (*Collin 2012*)**

Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
<b>Ogólne</b>							
Zmiana ciśnienia krwi tętnicy ramiennej [mmHg/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-0,3 (0,3)	16	-5,0 (2,13)	<b>4,70 [0,48; 8,92]</b>	bd
<b>Duże tętnice</b>							
Zmiana prędkości fali tętna [m/s/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-0,53 (0,12) <sup>b</sup>	16	-0,13 (0,54)	-0,40 [-1,48; 0,68]	bd
Zmiana ciśnienia tętnicy szyjnej [mmHg/rok]	bd <sup>a</sup>	30	0,7 (0,8)	16	-2,1 (3,2)	2,80 [-3,66; 9,26]	bd

Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej [ $\mu\text{m}/\text{rok}$ ]	bd <sup>a</sup>	30	18,4 (5,8)	16	29,0 (35,5)	-10,60 [-81,10; 59,90]	bd
Zmiana zewnętrznej średnicy tętnicy szyjnej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd <sup>a</sup>	30	0,02 (0,02)	16	0,34 (0,11)	<b>-0,32 [-0,54; -0,10]</b>	bd
Zmiana wewnętrznej średnicy tętnicy szyjnej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-0,02 (0,02)	16	0,26 (0,14)	<b>-0,28 [-0,56; -0,003]</b>	bd
Zmiana powierzchni przekroju ściany tętnicy szyjnej [ $\text{mm}^2/\text{rok}$ ]	bd <sup>a</sup>	30	0,45 (0,14)	16	1,3 (0,6)	-0,85 [-2,06; 0,36]	bd
Zmiana przekrojowej rozciągliwości tętnicy szyjnej [ $\text{kPa}^{-1} \times 10^{-3}/\text{rok}$ ]	bd <sup>a</sup>	30	-1 (1)	16	-5 (6)	4,00 [-7,92; 15,92]	bd
Zmiana naprężenia obwodowego tętnicy szyjnej [kPa/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-1,7 (0,6)	16	-3,2 (3,5)	1,50 [-5,46; 8,46]	bd
<b>Średnie tętnice</b>							
Zmiana ciśnienia tętnicy promieniowej [mmHg/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-0,02 (0,47)	16	4,1 (3,9)	-4,12 [-11,82; 3,58]	bd
Zmiana grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy promieniowej [ $\mu\text{m}/\text{rok}$ ]	bd <sup>a</sup>	30	1,8 (3,3)	16	-0,6 (2,8)	2,40 [-6,08; 10,88]	bd
Zmiana zewnętrznej średnicy tętnicy promieniowej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-0,04 (0,02)	16	0,07 (0,10)	-0,11 [-0,31; 0,09]	bd
Zmiana wewnętrznej średnicy tętnicy promieniowej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-0,05 (0,02)	16	0,07 (0,14)	-0,12 [-0,40; 0,16]	bd
Zmiana powierzchni przekroju ściany tętnicy promieniowej [ $\text{mm}^2/\text{rok}$ ]	bd <sup>a</sup>	30	-0,04 (0,05)	16	0,04 (0,12)	-0,08 [-0,33; 0,17]	bd
Zmiana przekrojowej rozciągliwości tętnicy promieniowej [ $\text{kPa}^{-1} \times 10^{-3}/\text{rok}$ ]	bd <sup>a</sup>	30	0,54 (0,41)	16	-1,2 (1,1)	1,74 [-0,56; 4,04]	bd
Zmiana naprężenia obwodowego tętnicy promieniowej [kPa/rok]	bd <sup>a</sup>	30	-1,7 (0,8)	16	-1,4 (5,1)	-0,30 [-10,42; 9,82]	bd
a - Średnia okresu obserwacji wynosiła 4,5 (0,4) lat w grupie leczonej AGL-B oraz 2,6 (1,6) lat w grupie nieleczonej.							
b - Wartość skorygowana o średnie ciśnienie krwi							

### Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu *Germain 2013* w grupach wiekowych <50 lat obserwowano mniejszą masę lewej komory u pacjentów leczonych AGL-B w porównaniu do BSC (w wieku  $\geq 50$  lat tendencja była odwrotna), przy czym istotność statystyczną wykazano jedynie dla przedziału wiekowego 18-29 lat.

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, masa lewej komory w podgrupach wiekowych (*Germain 2013*)**

Punkt końcowy	Podgrupa	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Masa lewej komory (LVM) [g] <sup>a</sup>	18–29 lat	1	31	205 (bd)	15	218 (bd)	-13,00 [bd]	bd
		2	31	200 (bd)	15	223 (bd)	-23,00 [bd]	bd
		3	31	198 (bd)	15	229 (bd)	-31,00 [bd]	bd
		4	31	193 (bd)	15	234 (bd)	-41,00 [bd]	bd
		5	31	190 (bd)	15	239 (bd)	-49,00 [bd]	bd
	30–39 lat	1	44	239 (bd)	17	238 (bd)	1,00 [bd]	bd
		2	44	243 (bd)	17	247 (bd)	-4,00 [bd]	bd
		3	44	245 (bd)	17	253 (bd)	-8,00 [bd]	bd
		4	44	249 (bd)	17	264 (bd)	-15,00 [bd]	bd
		5	44	252 (bd)	17	270 (bd)	-18,00 [bd]	bd
	40–49 lat	1	23	315 (bd)	7	369 (bd)	-54,00 [bd]	bd
		2	23	317 (bd)	7	378 (bd)	-61,00 [bd]	bd
		3	23	320 (bd)	7	385 (bd)	-65,00 [bd]	bd
		4	23	323 (bd)	7	397 (bd)	-74,00 [bd]	bd
		5	23	326 (bd)	7	407 (bd)	-81,00 [bd]	bd
	$\geq 50$ lat	1	17	339 (bd)	9	306 (bd)	33,00 [bd]	bd
		2	17	346 (bd)	9	307 (bd)	39,00 [bd]	bd
		3	17	354 (bd)	9	308 (bd)	46,00 [bd]	bd
		4	17	364 (bd)	9	309 (bd)	55,00 [bd]	bd
		5	17	371 (bd)	9	bd	bd	bd

a - Na podstawie wartości odczytanych z wykresów linii regresji poszczególnych podgrup. Dane dla jedenastu pacjentów znajdują się w obydwu grupach, ze względu na fakt, iż posiadali oni wyniki dla co najmniej dwóch lat zarówno w okresie leczenia AGL-B, jak i w okresie bez leczenia.

**Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, zmiana masa lewej komory (g/rok) w podgrupach wiekowych (Germain 2013)**

Punkt końcowy	Podgrupa	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Masa lewej komory (LVM) [g/rok]	18–29 lat	bd	31	-3,6 (1,62)	15	9,5 (2,36)	-13,0 (2,72)	<0,0001	0,170
	30–39 lat	bd	44	2,8 (2,20)	17	8,4 (3,55)	-5,6 (4,12)	0,1760	
	40–49 lat	bd	23	3,4 (2,87)	7	13,4 (6,63)	-10,0 (7,21)	0,1691	
	≥50 lat	bd	17	7,7 (4,48)	9	0,4 (9,41)	7,3 (10,33)	0,4843	

a - Wartość raportowana przez autorów badania

b - Wartość p dla testu interakcji

W badaniu *Niemann 2011* nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic u pacjentów bez objawów kardiomiopatii w ocenianych parametrach sercowych w porównywanych grupach.

**Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, parametry serca dla podgrupy pacjentów bez kardiomiopatii (Niemann 2011)**

Punkt końcowy	Podgrupa	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p <sup>a</sup>
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Fracja wyrzutowa (EF) [%]	CM (-)	2,9 <sup>b</sup>	6	62 (3)	10	66 (5)	-4,00 [-7,92; -0,08]	NS
Fracja skracania wymiaru lewej komory (FS) [%]		2,9 <sup>b</sup>	6	37 (6)	10	40 (3)	-3,00 [-8,15; 2,15]	NS
Grubość ściany lewej komory (LVWT) [mm]		2,9 <sup>b</sup>	6	9,5 (1,4)	10	8,3 (1,5)	1,20 [-0,26; 2,66]	NS
Wskaźnik sprawności mięśnia sercowego (Tei Index)		2,9 <sup>b</sup>	6	0,47 (0,08)	10	0,47 (0,12)	0,00 [-0,10; 0,10]	NS

CM (-) – pacjenci bez kardiomiopatii

a - Wartość raportowana przez autorów badania

b - Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,9 (1,9) lat

### Stężenie i akumulacja Gb3

W badaniu *Nowak 2018* stężenie lyso-Gb3 w osoczu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

**Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs BSC, stężenie lyso-Gb3 (Nowak 2018)**

Punkt końcowy	OB. [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
		N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	MD [95% CI]	
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu [ng/ml]	bd	3	39,93 (48,23)	19	22,69 (39,95)	17,24 [-40,22; 74,70]	bd

a – obliczenia własne wnioskodawcy

### Ocena neurologiczna, ocena nerek i próba wysiłkowa

W żadnym z zakwalifikowanych badań nierandomizowanych nie oceniono AGL-B vs BSC nerek, układu nerwowego i próby wysiłkowej.

### c. Porównanie AGL-B vs AGL-A – badania randomizowane

W ramach dodatkowej analizy poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego *Sirrs 2014* dotyczącego stosowania wnioskowanej technologii (AGL-B) w populacji docelowej w porównaniu do komparatora dodatkowego – AGL-A.

#### Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

##### Zdarzenia związane z narządami

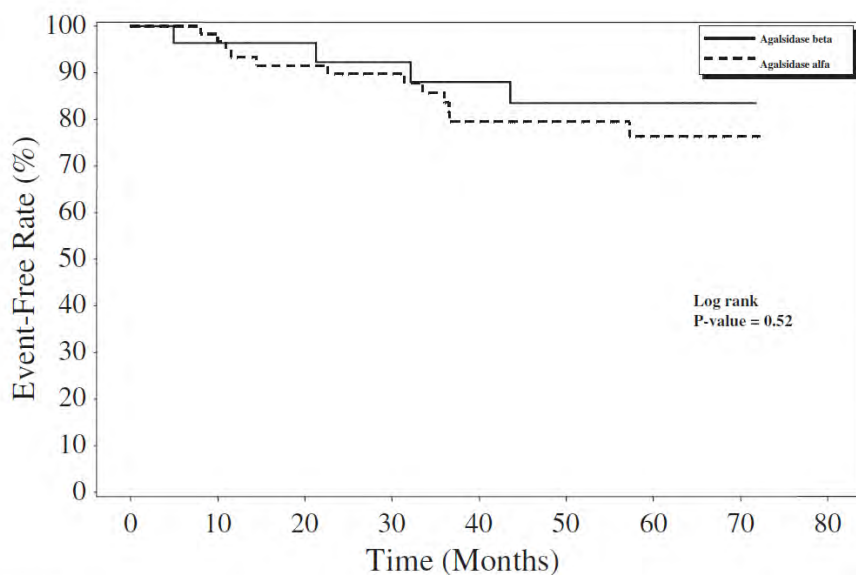
Wyniki badania *Sirrs 2014* w zakresie złożonego punktu końcowego, jakim jest częstość zdarzeń związanych z narządami, wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w porównaniu AGL-B vs AGL-A (badanie *Sirrs 2014* jest badaniem w toku, w związku z tym jego wyniki należy traktować z ostrożnością, gdyż nie uzyskało jeszcze mocy statystycznej do wykazania różnic).

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności AGL-B vs AGL-A, złożony punkt końcowy – zdarzenia związane z narządami (Sirrs 2014)

Punkt końcowy	OB [mies.]	n/N (%)		AGL-B vs AGL-A		
		AGL-B	AGL-A	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>
Złożony punkt końcowy <sup>b</sup>	6,7	4/30 (13)	12/62 (19)	0,69 [0,24; 1,96] <sup>c</sup>	-0,06 [-0,22; 0,10]	0,57

a - Wartość raportowana przez autorów badania  
b - Złożony punkt końcowy: rozwój końcowego stadium choroby nerek lub spadek GFR o  $\geq 50\%$  utrzymujący się >30 dni bez wyraźnej przyczyny lub zdarzenia sercowo-naczyniowe (wszczepienie rozrusznika lub innego dosercowego urządzenia, pomostowanie aortalno-wieńcowe, wymiana zastawek, angioplastyka wieńcowa lub założenie stentów, kardiowersja, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu niestabilnej dławicy piersiowej/ostrego zespołu wieńcowego, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, tachy- lub bradyarytmia, bloku serca, zatrzymania akcji serca), zdarzenia naczyniowo-mózgowe (TIA lub udar udokumentowane przez neurologa lub nagła utrata słuchu) lub śmierć  
c - Raportowana przez autorów wartość HR dla AGL-B vs AGL-A równy 0,76; p = 0,67

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Maiera dla odsetka pacjentów bez zdarzeń w badaniu Sirrs 2014

Number at risk

Agalsidasebeta	30	26	23	22	20	17	14	2
Agalsidasealfa	62	59	50	47	38	30	22	4

**Nasilenie objawów choroby, ból i jakość życia**

W zakwalifikowanym badaniu randomizowanym nie oceniano wpływu AGL-B vs AGL-A w zakresie nasilenia objawów choroby, bólu i jakości życia.

**Pozostałe punkty końcowe****Ocena nerek i serca**

W badaniu Sirrs 2014 nie wykazano różnic u chorych stosujących AGL-B w porównaniu do AGL-A w odniesieniu do zmiany eGFR i białkomoczu oraz zmiany indeksu masy lewej komory (LVM) po 8-letniej obserwacji 46 w grupie AGL-B vs 69 pacjentów w grupie AGL-A (nie określono istotności statystycznej i nie podano szczegółowych wartości liczbowych).

**Próba wysiłkowa, ocena neurologiczna, stężenie i akumulacja Gb3**

W zakwalifikowanym badaniu randomizowanym nie oceniano wpływu AGL-B vs AGL-A na: próbę wysiłkową, ocenę neurologiczną oraz stężenie i akumulacja Gb3

**d. Porównanie AGL-B vs AGL-A – badania nierandomizowane**

Do analiza klinicznej porównującej skuteczność i bezpieczeństwo AGL-B vs AGL-A włączono 10 badań nRCT: Vedder 2008, Tøndel 2013, Politei 2016, Linthorst 2004, Smid 2013, Weidemann 2014, Ghali 2012, Wyatt 2012, Arends 2018, oraz Nowak 2018. Ze względu na to że AGL-A stanowi jedynie komparator dodatkowy

zdecydowano zaprezentować podsumowanie wyników. Szczegółowe wyniki przedstawione są w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.2. (na str. 74-91).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR u pacjentów leczonych AGL-B niż pacjentów leczonych AGL-A, przy czym porównanie to obejmuje wyłącznie pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni AGL-B i u których w okresie zmniejszonej dostępności preparatu Fabrazyme kontynuowano leczenie standardową dawką AGL-B (grupa AGL-B) lub dokonano zmiany leczenia na AGL-A (grupa AGL-A). Oznacza to, iż zamiana AGL-B na AGL-A związana była z szybszym postępem niewydolności nerek. Poprawę w zakresie funkcjonowania nerek, wyrażoną istotnym statystycznie wzrostem eGFR obserwowano w podgrupie kobiet leczonych AGL-B.

U pacjentów stosujących AGL-B raportowano również istotnie statystycznie mniejsze nasilenie bólu (NNT = 1, 95% CI, [1;2]) oraz istotnie statystycznie częstsze zaprzestanie (NNT = 2, 95% CI, [1; 6]) oraz zmniejszenie dawek leczenia przeciwbólowego (NNT = 1, 95% CI, [1; 2]) względem pacjentów stosujących AGL-B, przy czym obserwacja ta dotyczyła niewielkiej grupy pacjentów. Ponadto w jednym z badań u pacjentów leczonych AGL-B częściej obserwowano zmniejszone pocenie (NNH=4, 95% CI, [2; 52]), natomiast rzadziej rogówkę wirowatą (NNT = 5 95% CI, [3; 45]), jednak uzyskane wyniki cechują się ograniczoną wiarygodnością, ze względu na dużą różnicę w odsetku pacjentów doświadczających powyższych objawów chorobowych wyjściowo. W podgrupie mężczyzn leczonych AGL-B stężenie Gb3 oraz lyso-Gb3 w osoczu było istotnie statystycznie niższe niż u leczonych AGL-A.

W przypadku pozostałych punktów końcowych odnoszących się do skuteczności stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy AGL-B i AGL-A.

Tabela 34. Podsumowane analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs AGL-A w badaniach nRCT

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs AGL-A	
			Wynik	Komentarz
<b>Zdarzenia związane z narządami</b>				
Zdarzenia związane z narządami <sup>a</sup>	ogólna	12-24; 58,8	NS	-
<b>Ocena neurologiczna</b>				
Ocena neurologiczna <sup>a</sup>	ogólna	12	NS	-
<b>Ocena nerek</b>				
eGFR	ogólna	12-24	IS	Na korzyść AGL-B
	kobiety	bd	IS	
Pozostałe PK	ogólna, podgrupy	12-24; 60, 120; bd	NS	-
<b>Ocena serca</b>				
Liczba pacjentów ze spadkiem LVMI	ogólna	12	IS	Na korzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna, podgrupy	12	NS	-
<b>Nasilenie objawów choroby</b>				
Zmniejszone pocenie	ogólna	12	IS <sup>d</sup>	Na niekorzyść AGL-B
Rogówka wirowata	ogólna	12	IS <sup>d</sup>	Na korzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna	do 60	NS	-
<b>Stężenie i akumulacja Gb3</b>				
Stężenie Gb3 w osoczu	mężczyźni	3, 6, 12	IS	Na korzyść AGL-B
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu	mężczyźni	3-12	IS	
	mężczyźni AB (+)	3, 6, 12	IS	
	mężczyźni z postacią klasyczną	12	IS	Na korzyść AGL-B
	mężczyźni i kobiety z postacią nieklasyczną	12	IS	Na korzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna / podgrupy	do 60	NS	-
<b>Ból i jakość życia</b>				
Nasilenie bólu <sup>b</sup>	ogólna	24	IS	Na korzyść AGL-B
Zaprzestanie stosowania analgetyków	ogólna	24	IS	
Zmniejszenie dawki analgetyków	ogólna	24	IS	
Pozostałe PK	ogólna, mężczyźni	-24 <sup>c</sup> /12-24	NS	-

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs AGL-A	
			Wynik	Komentarz
a - Ocena łączna dla wszystkich punktów końcowych b - Na podstawie badania Politei 2016 c - W badaniu w sposób retrospektywny oceniano nasilenie bólu w okresie 24 mies. przed zmianą terapii (moment zmiany leczenia t = 0) d - Wynik należy interpretować z daleko idącą ostrożnością. Różnica jest najprawdopodobniej spowodowana różnicami wyjściowymi w obydwu grupach w zakresie niniejszego punktu końcowego				

### Porównanie AGL-B (w zmniejszonej dawce) vs AGL-A

Wnioskodawca w analizie zamieszcza porównanie skuteczności leczenia AGL-B w zmieszanej dawce vs AGL-A w celu zachowania kompletności danych w ramach analizy klinicznej, uzasadniając: „(...) W związku z czasową ograniczoną podażą rynkową preparatu Fabrazyme u części pacjentów lek ten stosowano w zmniejszonej dawce. Również aktualna ChPL dopuszcza okresowe zmniejszenie dawki, ale wyłącznie u pacjentów, którzy wcześniej stosowali zalecaną dawkę leku przez 6 mies., a obniżenie dawki nie jest mniejsze niż 0,3 mg/kg mc. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie zmniejszonej dawki leku ma wyłącznie charakter terapii podtrzymującej”.

Odstąpiono od przedstawienia ww. analizy, gdyż projekt programu lekowego uwzględnia jedynie stosowanie produktu leczniczego Fabrazyme jedynie w dawce 1 mg/kg mc, wyniki te zaprezentowane są w AKL Wnioskodawcy na str. 95-104.

### e. Wyniki skuteczności pochodzące z faz przedłużonych badań

Analizę skuteczności faz przedłużonych badań przeprowadzono na podstawie badań RCT *Banikazemi 2001* oraz *Eng 2001*.

Analiza wyników pochodzących z faz przedłużonych badań *Banikazemi 2007* oraz *Eng 2001* wskazuje, iż długoterminowe stosowanie AGL-B prowadzi do usunięcia złogów Gb3 z komórek śródbłonka nerek, serca i skóry, jak również osocza, którego gromadzenie stanowi przyczynę postępującej niewydolności narządów u pacjentów z chorobą Fabry'ego. U większości pacjentów stosujących AGL-B, zwłaszcza bez zaawansowanej przewlekłej choroby nerek, dochodziło do stabilizacji i normalizacji funkcjonowania nerek, wyrażonych współczynnikiem filtracji kłębuszkowej oraz białkomoczem. Ponadto u pacjentów objętych leczeniem AGL-B dochodziło do zmniejszenia nasilenia bólu oraz poprawy jakości życia w wybranych obszarach.

Tabela 35. Wyniki fazy przedłużonej badania *Banikazemi 2007*

Punkt końcowy	OB [mies.]	N	AGL-B
			Średnia (SD)
Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w osoczu w dl/mg/rok	18	28	-0,073 (0,011) <sup>a</sup>
Stężenie kreatyniny w surowicy krwi w mg/dl	0	67 <sup>b</sup>	1,7 (0,60)
	6		1,8 (0,77)
	12		1,9 (0,98)
	18		2,1 (1,21)
eGFR w ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0	67 <sup>b</sup>	53,1 (19,62)
	6		52,6 (23,24)
	12		50,4 (22,73)
	18		47,8 (23,62)
Stężenie Gb3 w osoczu w µg/ml <sup>c</sup>	0	65 <sup>d</sup>	9,0 (3,35)
	6		4,8 (1,76)
	12		4,7 (1,59)
	18		4,6 (1,82)
Białkomocz w mg/dl białka/mg/dl kreatyniny	0	62	1,3 (1,46)
	6		1,1 (1,19)
	12		1,3 (1,77)
	18		1,3 (1,55)

a - Średnia najmniejszych kwadratów (least square mean) (SE), raportowane jako I-rzędowy punkt końcowy. W raporcie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) dokonano porównania względem wyniku uzyskanego przez pacjentów z grupy BSC przed i po rozpoczęciu leczenia AGL-B. Wartość wyjściowa była równa -0,044 (0,12), p dla porównania 0,0130 (IS)

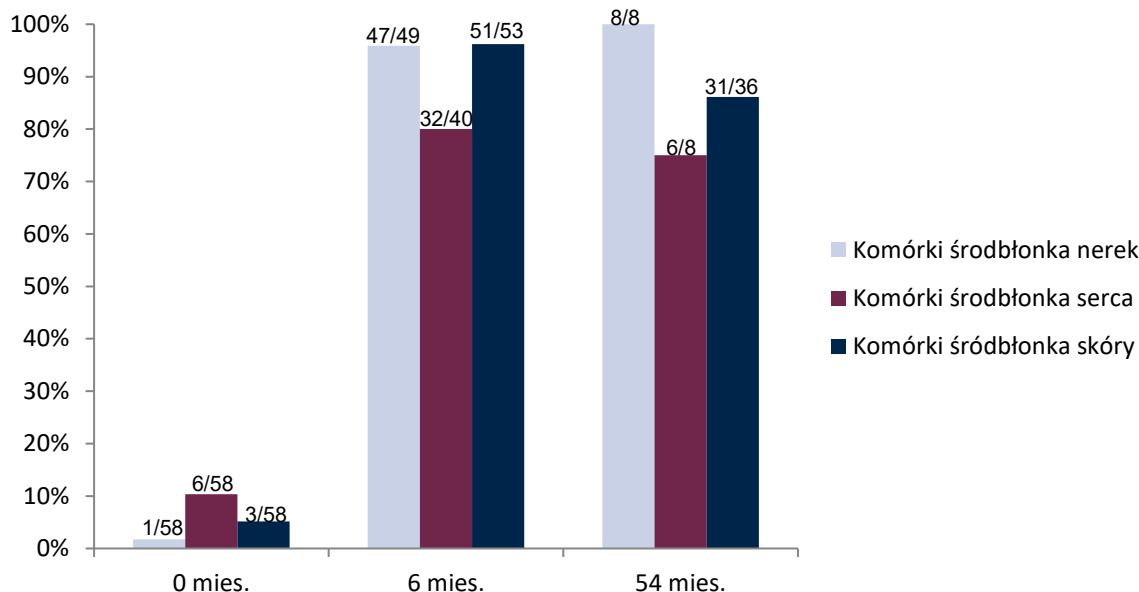
b - Analiza ITT. Pomiarów dokonano dla 67 pacjentów w 6- i 12-mies. okresie obserwacji oraz 65 pacjentów w okresie 18-mies

c - Norma referencyjna: ≤7,03 µg/ml

d - Analiza ITT. Pomiarów dokonano dla 65 pacjentów w 12-mies. okresie obserwacji oraz 64 pacjentów w okresie 6- i 18-mies



**Wykres 1. Liczba pacjentów bez złogów Gb3 w komórkach śródbłonka poszczególnych narządów (Eng 2001; w badaniu wyniki przedstawiono wyłącznie dla pacjentów, u których dokonano pomiaru obecności złogów Gb3)**



#### 4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Porównanie AGL-B vs BSC – badania randomizowane**

W badaniach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B a BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, w tym: AEs ogółem, AEs skutkujących przerwaniem terapii, AEs skutkujących modyfikacją lub tymczasowym przerwaniem infuzji leku, a także poważnych AEs (SAE) ogółem, SAE związanych z leczeniem, SAE prowadzących do przerwania badania oraz zgonów. W badaniu *Eng 2001* nie raportowano występowania poważnych AEs w żadnej z grup. W badaniu *Banikazemi 2007* w grupie AGL-B obserwowano istotnie statystycznie częstsze niż w grupie BSC występowanie AEs związanych z leczeniem, przy czym jedynie u 6% chorych zdarzenia te zostały uznane przez badaczy za ciężkie, a u 4% były przyczyną przerwania badania. U większości pacjentów, u których zastosowano leczenie AGL-B doszło do wytworzenia przeciwciał anti-AGL.

Stosowanie AGL-B w porównaniu do BSC wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: bólu głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenia, dreszczy, bólu pleców, niedokrwistości, parestezji, stłuczeń, chorób skóry, zaburzeń funkcjonowania nerek, płamicy oraz bólu pooperacyjnego. Wśród istotnie częściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w grupie AGL-B zaobserwowano: dreszcze, gorączkę, wymioty, ból klatki piersiowej, zmęczenie oraz reakcje związane z infuzją. Poszczególne zdarzenia zaliczane do SAE nie przekraczały 4% w grupie AGL-B, a ich częstość była zbliżona do częstości raportowanej w grupie BSC.

W badaniu *Eng 2001* wśród AEs istotnie statystycznie częściej w grupie AGL-B niż BSC obserwowano występowanie dreszczy i gorączki związanych z leczeniem, a wśród zdarzeń niezwiązanych z leczeniem istotnie statystycznie częściej raportowano ból szkieletowy. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa badań RCT porównania AGL-B vs BSC**

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	n/N (%)		AGL-B vs BSC		
			AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
<b>AEs ogółem</b>							
<b>AEs ogółem</b>	Banikazemi 2007	35	51/51 (100)	30/31 (97)	1,04 [0,96; 1,13]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd
<b>Poważne AEs</b>	Eng 2001	5	0/29 (0)	0/29 (0)	nd	nd	bd
<b>AEs skutkujące modyfikacją lub tymczasowym przerwaniem infuzji</b>	Banikazemi 2007	35	21/51 (41)	8/31 (26)	1,60 [0,81; 3,15]	0,15 [-0,05; 0,36]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	n/N (%)		AGL-B vs BSC		
			AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
<b>AEs skutkujące przerwaniem terapii</b>	Banikazemi 2007	35	4/51 (8)	1/31 (3)	2,43 [0,28; 20,78]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd
<b>AEs związane z leczeniem</b>	Banikazemi 2007	35	31/51 (61)	10/31 (32)	<b>1,88 [1,08; 3,28]</b>	<b>NNH = 3 [2; 13]</b>	bd
<b>SAE ogółem</b>							
<b>SAE ogółem</b>	Banikazemi 2007	35	18/51 (35)	10/31 (32)	1,09 [0,58; 2,06]	0,03 [-0,18; 0,24]	bd
<b>SAE związane z leczeniem</b>	Banikazemi 2007	35	3/51 (6)	0/31 (0)	4,31 [0,23; 80,70]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
<b>SAE prowadzące do przerwania badania</b>	Banikazemi 2007	35	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
<b>Zgony</b>	Banikazemi 2007	35	2/51 (4)	1/31 (0)	1,22 [0,11; 12,86]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
<b>Przeciwciała anti-AGL-B</b>							
<b>Przeciwciała IgG anti-AGL</b>	Banikazemi 2007	35	43/63 (68) <sup>a</sup>	nd	-	-	-
<b>Przeciwciała anti-AGL</b>	Eng 2001	5	24/29 (83)	nd	-	-	-

Skróty: AEs- zdarzenia niepożądane, SAE – poważne zdarzenia niepożądane  
a - Dane dla wszystkich pacjentów, którzy w którymkolwiek momencie badania otrzymywali AGL-B, w tym pacjentów z grupy BSC, którzy otrzymali AGL-B w fazie przedłużonej badania.

Tabela 37. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa badań RCT porównania AGL-B vs BSC, obserwacja: 35 miesięcy w badaniu Banikazami 2007

Punkt końcowy	n/N (%)		AGL-B vs BSC		
	AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
<b>TEAE</b>					
<b>Dreszcze</b>	18/51 (35)	1/31 (3)	<b>10,94 [1,54; 77,95]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	bd
<b>Gorączka</b>	14/51 (27)	1/31 (3)	<b>8,51 [1,18; 61,58]</b>	<b>NNH = 4 [2; 9]</b>	bd
<b>Nadciśnienie</b>	7/51 (14)	2/31 (6)	2,13 [0,47; 9,60]	0,07 [-0,06; 0,20]	bd
<b>Wymioty</b>	6/51 (12)	0/31 (0)	<b>8,00 [0,47; 137,27]</b>	<b>NNH = 8 [4; 55]</b>	bd
<b>Uczucie zmiany temperatury</b>	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
<b>Ból klatki piersiowej</b>	5/51 (10)	0/31 (0)	<b>6,77 [0,39; 118,36]</b>	<b>NNH = 10 [5; 246]</b>	bd
<b>Zmęczenie</b>	5/51 (10)	0/31 (0)	<b>6,77 [0,39; 118; 36]</b>	<b>NNH = 10 [5; 246]</b>	bd
<b>Reakcje zw. z infuzją</b>	28/51 (55)	7/31 (23)	<b>2,43 [1,21; 4,88]</b>	<b>NNH = 3 [1, 8]</b>	bd
<b>Reakcje anafilaktyczne</b>	0/51 (0)	0/51 (0)	nd	nd	bd
<b>SAE występujące u ≥4% pacjentów w którejkolwiek z grup<sup>a</sup></b>					
<b>Migotanie przedsionków</b>	1/51 (2)	2/31 (6)	0,30 [0,03; 3,21]	-0,04 [-0,14; 0,05]	bd
<b>Ból klatki piersiowej</b>	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
<b>Gorączka</b>	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	<b>0,04 [-0,03; 0,11]</b>	bd
<b>Zdarzenie mózgowo-naczyniowe</b>	0/51 (0)	2/31 (6)	0,12 [0,01; 2,48]	<b>-0,06 [-0,16; 0,03]</b>	bd
<b>Pozytywny wynik testu skórniego</b>	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	<b>0,04 [-0,03; 0,11]</b>	bd
<b>AEs występujące ≥10% pacjentów w grupie AGL-B</b>					
<b>Nieżyt nosa</b>	29/51 (57)	13/31 (42)	1,36 [0,84; 2,19]	0,15 [-0,07; 0,37]	bd
<b>Kaszel</b>	25/51 (49)	11/51 (35)	1,38 [0,80; 2,40]	0,14 [-0,08; 0,35]	bd
<b>Ból głowy</b>	22/51 (43)	7/31 (23)	1,91 [0,93; 3,94]	<b>NNH = 4 [2, 191]</b>	bd
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	22/51 (43)	7/31 (23)	1,91 [0,93; 3,94]	<b>NNH = 4 [2, 191]</b>	bd
<b>Dreszcze</b>	20/51 (39)	5/31 (16)	2,43 [1,02; 5,82]	<b>NNH = 4 [2; 22]</b>	bd
<b>Gorączka</b>	19/51 (37)	9/31 (29)	1,28 [0,67; 2,47]	0,08 [-0,13; 0,29]	bd
<b>Ból pleców</b>	18/51 (35)	4/31 (13)	2,74 [1,02; 7,34]	<b>NNH = 4 [2; 21]</b>	bd
<b>Zmęczenie</b>	17/51 (33)	4/31 (13)	2,58 [0,96; 6,98]	<b>NNH = 4 [2; 34]</b>	bd
<b>Wymioty</b>	15/51 (29)	8/31 (26)	1,14 [0,55; 2,37]	0,04 [-0,16; 0,23]	bd
<b>Biegunka</b>	14/51 (27)	7/31 (23)	1,22 [0,55; 2,68]	0,05 [-0,14; 0,24]	bd
<b>Ból mięśni</b>	14/51 (27)	6/31 (19)	1,42 [0,61; 3,30]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd
<b>Ból</b>	14/51 (27)	6/31 (19)	1,42 [0,61; 3,30]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd
<b>Ból brzucha</b>	14/51 (27)	5/31 (16)	1,70 [0,68; 4,26]	0,11 [-0,07; 0,29]	bd
<b>Przełomy Fabry'ego (Fabry pain)</b>	13/51 (25)	7/31 (23)	1,13 [0,51; 2,52]	0,03 [-0,16; 0,22]	bd
<b>Zapalenie gardła</b>	13/51 (25)	9/31 (29)	0,88 [0,43; 1,81]	-0,04 [-0,24; 0,16]	bd

Punkt końcowy	n/N (%)		AGL-B vs BSC		
	AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Zawroty głowy	12/51 (24)	4/31 (13)	1,82 [0,64; 5,16]	0,11 [-0,06; 0,27]	bd
Mdłości	10/51 (20)	11/31 (35)	0,55 [0,27; 1,15]	-0,16 [-0,36; 0,04]	bd
Obrzęk ortostatyczny	10/51 (20)	2/31 (6)	3,04 [0,71; 12,97]	0,13 [-0,01; 0,27]	bd
Niedokrwistość	10/51 (20)	1/31 (3)	6,08 [0,82; 45,21]	<b>NNH = 6 [3; 26]</b>	bd
Zapalenie zatok	9/51 (18)	6/31 (19)	0,91 [0,36; 2,31]	-0,02 [-0,19; 0,16]	bd
Ból klatki piersiowej	9/51 (18)	6/31 (19)	0,91 [0,36; 2,31]	-0,02 [-0,19; 0,16]	bd
Objawy grypopodobne	9/51 (18)	4/31 (13)	1,37 [0,46; 4,07]	0,05 [-0,11; 0,21]	bd
Wysypka	9/18 (18)	4/31 (13)	1,37 [0,46; 4,07]	0,05 [-0,11; 0,21]	bd
Ból nóg	9/18 (18)	2/31 (6)	2,74 [0,63; 11,85]	0,11 [-0,02; 0,25]	bd
Kwasica metaboliczna	8/51 (16)	5/31 (16)	0,97 [0,35; 2,71]	-0,004 [-0,17; 0,16]	bd
Nadciśnienie	8/51 (16)	3/31 (10)	1,62 [0,46; 5,66]	0,06 [-0,08; 0,20]	bd
Dyspepsja	8/51 (16)	2/31 (6)	2,43 [0,55; 10,72]	0,09 [-0,04; 0,22]	bd
Parestezje	8/51 (16)	1/31 (3)	4,86 [0,64; 37,04]	<b>NNH = 8 [4; 142]</b>	bd
Słuczenia	8/51 (16)	0/31 (0)	10,46 [0,62; 175,16]	<b>NNH = 6 [3; 21]</b>	bd
Choroby skóry	7/51 (14)	0/31 (0)	9,23 [0,55; 156,21]	<b>NNH = 7 [4; 30]</b>	bd
Świąd	7/51 (14)	1/31 (3)	4,25 [0,55; 32,96]	0,10 [-0,01; 0,22]	bd
Ból stawów	6/51 (12)	5/31 (16)	0,73 [0,24; 2,19]	-0,04 [-0,20; 0,11]	bd
Hipoestezja	6/51 (12)	3/31 (10)	1,22 [0,33; 4,51]	0,02 [-0,12; 0,16]	bd
Bezsensacja	6/51 (12)	3/31 (10)	1,22 [0,33; 4,51]	0,02 [-0,12; 0,16]	bd
Tachykardia	6/51 (12)	2/31 (6)	1,82 [0,39; 8,48]	0,05 [-0,07; 0,18]	bd
Wzrost stężenia niebiałkowych zw. azotowych	6/51 (12)	2/31 (6)	1,82 [0,39; 8,48]	0,05 [-0,07; 0,18]	bd
Zmiana czucia temperatury	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Omdlenie	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Dzwonienie w uszach	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Zranienia	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Zaburzenia funkcjonowania nerek	6/51 (12)	0/31 (0)	8,00 [0,47; 137,27]	<b>NNH = 8 [4; 55]</b>	bd
Niepokój	5/51 (10)	3/31 (10)	1,01 [0,26; 3,95]	0,001 [-0,13; 0,13]	bd
Choroby zębów	5/51 (10)	2/31 (6)	1,52 [0,31; 7,36]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Pogorszenie słuchu	5/51 (10)	2/31 (6)	1,52 [0,31; 7,36]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Zapalenie oskrzeli	5/51 (10)	2/31 (6)	1,52 [0,31; 7,36]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Skurcze w nogach	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Arytmia	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Zakażenia wirusowe	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Duszność	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Wypieki na twarzy (flushing)	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Plamica	5/51 (10)	0/31 (0)	6,77 [0,39; 118,36]	<b>NNH = 10 [5; 246]</b>	bd
Ból pooperacyjny	5/51 (10)	0/31 (0)	6,77 [0,39; 118,36]	<b>NNH = 10 [5; 246]</b>	bd

a - Pozostałe niewymienione w tabeli SAE obserwowano u najwyżej jednego pacjenta z każdej z grup. Szczegółowe dane znajdują się w raporcie na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT00074984).

Tabela 38. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa badań RCT porównania AGL-B vs BSC, na podstawie badania Eng 2001

Punkt końcowy	n/N (%)		AGL-B vs BSC		
	AGL-B	BSC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p <sup>a</sup>
<b>AEs związane z leczeniem występujące u ≥10% pacjentów w grupie AGL-B</b>					
Dreszcze ( <i>rigors</i> )	14/29 (48)	0/29 (0)	<b>29,0 [1,81; 464,38]</b>	<b>NNH = 2 [1; 3]</b>	0,004
Gorączka	7/29 (24)	1/29 (3)	<b>7,0 [0,92; 53,36]</b>	<b>NNH = 4 [2; 26]</b>	0,024
Ból głowy	5/29 (17)	2/29 (7)	2,5 [0,53; 11,86]	<b>0,10 [-0,06; 0,27]</b>	NS
Dreszcze ( <i>chills</i> )	4/29 (14)	0/29 (0)	<b>9,0 [0,51; 159,94]</b>	<b>NNH = 7 [3; 455]</b>	NS
Ból zw. z chorobą Fabry'ego	3/29 (10)	1/29 (3)	3,0 [0,33; 27,18]	<b>0,07 [-0,06; 0,20]</b>	NS
Nadciśnienie	3/29 (10)	0/29 (3)	7,0 [0,38; 129,74]	<b>0,10 [-0,02; 0,23]</b>	NS
<b>AEs szczegółowe niezwiązane z leczeniem</b>					
Ból szkieletowy	bd	bd	bd	bd	0,02

a - Wartość raportowana przez autorów badania

**Porównanie AGL-B vs BSC – badanie nierandomizowane**

W zakwalifikowanych pracach nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

### **Porównanie AGL-B vs AGL-A – badania randomizowane**

W badaniu *Sirrs 2014* nie obserwowano różnic (nie określono istotności statystycznej) w częstości raportowania w odniesieniu do SAE ogółem pomiędzy grupami AGL-B i AGL-A po 2 latach, przy czym w badaniu nie podano czy powyższa informacja odnosi się wyłącznie do zrandomizowanej kohorty oraz nie przedstawiono szczegółowych wartości liczbowych.

### **Porównanie AGL-B vs AGL-A – badania nierandomizowane**

Ze względu na to że AGL-A stanowi jedynie komparator dodatkowy zdecydowano zaprezentować jedynie podsumowanie wyników. Szczegółowe wyniki przedstawione są w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.2. (str. 91-93).

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa obydwu badanych produktów leczniczych. W badaniach obserwowano brak różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do większości zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją, które występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych AGL-B (NNH = 2, 95% CI, [1; 8]). Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do obecności przeciwciał anti-AGL w populacji ogólnej i u kobiet, natomiast występowały one istotnie statystycznie częściej w podgrupie mężczyzn leczonych AGL-B.

Tabela 39. Podsumowane analizy bezpieczeństwa dla porównania AGL-B vs AGL-A w badaniach nRCT

Punkt końcowy		Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs AGL-A	
				Wynik	Komentarz
<b>Bezpieczeństwo ogólne</b>					
AEs	związane z leczeniem	ogólna	12	NS	-
	<b>Bezpieczeństwo szczegółowe</b>				
AEs szczegółowe	reakcje związane z infuzją	ogólna	bd	IS	Na niekorzyść AGL-B
	pozostałe AEs	ogólna	12	NS	-
Obecność przeciwciał anti-AGL		ogólna, kobiety	6,12	NS	-
		mężczyźni	6,12, bd	IS	Na niekorzyść AGL-B

### **Wyniki z faz przedłużonych badań AGL-B vs BSC**

Analiza bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań RCT wykazała, że podczas długotrwałego stosowania AGL-B nie zarejestrowano nowych, ciężkich i niespodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Profil bezpieczeństwa AGL-B z fazy przedłużonej był zasadniczo spójny z profilem pochodzącym z fazy zaślepionej.

W fazie przedłużonej badania *Banikazemi 2007* wśród najczęściej wymienianych AEs bez SAE (raportowanych z częstością  $\geq 40\%$ ) znajdowały się dreszcze (48%), kaszel i obrzęk obwodowy (42%) oraz gorączka (40%), które równie często występowały u pacjentów leczonych AGL-B w fazie zaślepionej. Liczba pacjentów doświadczających SAE w fazie przedłużonej była zbliżona (46%) do liczby pacjentów doświadczających SAE w fazie zaślepionej (35%). Większość szczegółowych SAE raportowano u pojedynczych pacjentów, wyjątek stanowiły ból w klatce piersiowej, który wystąpił u 4 pacjentów oraz kamica żółciowa raportowana u 3 chorych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania *Banikazemi 2007*, okres obserwacji: 18 mies.

AEs/SAE szczegółowe	AGL-B
	n/N (%)
<b>SAE</b>	
SAE ogółem	31/67 (46)
Ból w klatce piersiowej	4/67 (6)
Gorączka	2/67 (3)
Kamica żółciowa	3/67 (4)
Migotanie przedsionków	2/67 (3)
Przewlekła niewydolność nerek	2/67 (3)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2/67 (3)
TIA	2/67 (3)
Wymioty	2/67 (3)
Zaburzenia funkcji nerek	2/67 (3)
<b>AEs raportowane częściej niż <math>\geq 10\%</math> (inne niż SAE)</b>	
AEs ogółem	66/67 (99)
Dreszcze	32/67 (48)
Kaszel	28/67 (42)

AEs/SAE szczegółowe	AGL-B
	n/N (%)
Obrzęk obwodowy	28/67 (42)
Gorączka	27/67 (40)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	27/67 (40)
Ból głowy	26/67 (39)
Mdłości	24/67 (36)
Wymioty	26/67 (39)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	23/67 (34)
Parestezje	22/67 (33)
Ból w kończynach	21/67 (31)
Zawroty głowy	21/67 (31)
Biegunka	18/67 (27)
Ból pleców	18/67 (27)
Zmęczenie	18/67 (27)
Ból gardłowo-krtaniowy	17/67 (25)
Ból	16/67 (24)
Hipoestezja	16/67 (24)
Ból brzucha	15/67 (22)
Ból stawów	15/67 (22)
Zatkany nos	14/67 (21)
Wzrost ciśnienia krwi	13/67 (19)
Ból związany z zabiegiem	12/67 (18)
Grypa	12/67 (18)
Anemia	10/67 (15)
Drżenia mięśni	10/67 (15)
Świąd	10/67 (15)
Katar	9/67 (14)
Ból górnej części brzucha	9/67 (13)
Ból klatki piersiowej	9/67 (13)
Ból mięśni	9/67 (13)
Ból ucha	9/67 (13)
Odarcia naskórka	9/67 (13)
Stłuczenie	9/67 (13)
Uczucie zimna	9/67 (13)
Zaburzenia nerek	9/67 (13)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	9/67 (13)
Zapalenie oskrzeli	9/67 (13)
Astenia	8/67 (12)
Bezsenna	8/67 (12)
Niedrożność zatok	8/67 (12)
Wysypka	8/67 (12)
Ból zęba	7/67 (10)
Dyskomfort w żołądku	7/67 (10)
Nadciśnienie	7/67 (10)
Pokrzywka	7/67 (10)
Wzrost stężenia kreatyniny	7/67 (10)
Zapalenie zatok	7/67 (10)
Niedrożność dróg oddechowych	7/67 (10)

U wszystkich pacjentów biorących udział w fazie przedłużonej badania *Eng 2001* odnotowano przynajmniej jedno AEs, cechowały się one większą różnorodnością niż w fazie zaślepionej. Podobnie jak w fazie zaślepionej najczęściej występowały reakcje związane z infuzją, m.in. takie jak dreszcze (59%), odczucie zmiany temperatury (38%), gorączka (36%), ból głowy (29%). SAE doświadczyło 8 badanych (14%), obejmowały m.in. tachykardię, nadciśnienie, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej, gorączkę i dreszcze. U większości pacjentów (90%) doszło do wytworzenia przeciwciał anti-AGL, a odsetek ten jest porównywalny z odsetkiem z fazy zaślepionej (83%).

Tabela 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania *Eng 2001*, okres obserwacji: 54 mies.

AEs szczegółowe	AGL-B
	n/N (%)
Dreszcze	34/58 (59)
Uczucie zmiany temperatury	22/58 (38)
Gorączka	21/58 (36)
Ból głowy	17/58 (29)

AEs szczegółowe	AGL-B
	n/N (%)
Mdłości	16/58 (28)
Ból klatki piersiowej	12/58 (21)
Ból zw. z chorobą Fabry'ego / akroparestezje	12/58 (21)
Wymioty	12/58 (21)
Wypieki twarzy	11/58 (19)
Ból brzucha	10/58 (17)
Duszność	10/58 (17)
Katar	10/58 (17)
Świąd	10/58 (17)
Ból mięśni	8/58 (14)
Drżenie	8/58 (14)
Senność	8/58 (14)
Nadciśnienie	7/58 (12)

#### 4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

##### 4.3.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fabrazyme**

Według ChPL Fabrazyme do bardzo częstych (>1/10) reakcji niepożądanych należą: dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i parestezje. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje anafilaktoidalne.

Do zdarzeń występujących często (1/100 do < 1/10) należą: zapalenie nosogardzieli, zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie, zwiększone łzawienie, szum w uszach, zawroty głowy, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, nagle zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, bladość, 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte ChPL Fabrazyme wymieniają:

- Immunogenność – ponieważ agalzydaza beta (r-hαGAL) jest rekombinowanym białkiem, u pacjentów z niewielką lub z brakiem rezydualnej czynności enzymu można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U większości pacjentów przeciwciała IgG przeciwko r-hαGAL pojawiają się najczęściej w ciągu 3 miesięcy od pierwszego podania produktu leczniczego Fabrazyme. Podczas badań klinicznych w miarę upływu czasu, u większości serododatnich pacjentów stwierdzono zarówno zmniejszenie miana przeciwciał (na podstawie więcej niż czterokrotnego zmniejszenia miana przeciwciał pomiędzy najwyższym pomiarem a ostatnim pomiarem u 40% pacjentów), tolerancję (brak wykrywalnych przeciwciał potwierdzony przez 2 kolejne analizy radioimmunoprecypitacji u 14% pacjentów) jak i brak zmian (35% pacjentów);
- Reakcje związane z infuzją - u pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-hαGAL istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, które są określane jako reakcje niepożądane występujące w dniu podania infuzji. W przypadku takich pacjentów, podczas ponownego podawania agalzydazy beta należy zachować ostrożność. Należy monitorować stężenie przeciwciał. Podczas badań klinicznych u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Częstość występowania takich reakcji malała wraz z upływem czasu. Podczas badań

klinicznych pacjenci, u których pojawiły się łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją podczas leczenia agalzydazą beta kontynuowali leczenie po zmniejszeniu szybkości podawania produktu leczniczego (~0,15 mg/min; 10 mg/godzinę) i (lub) stosowaniu premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, paracetamolem, ibuprofenem i (lub) kortykosteroidami;

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

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA**

Analitycy i Wnioskodawca odnaleźli na stronach URPL oraz EMA 6 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fabrazyme. Dodatkowo Wnioskodawca odnalazł 1 komunikat na stronie archiwalnej FDA.

#### **Agencji ds. Żywności i Leków (FDA)**

W komunikacie FDA z 2009 r. odnaleziony przez Wnioskodawcę zamieszczono informację o potencjalnym zanieczyszczeniu produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, ciężkich i zagrażających chorób życiu, wytwarzanych przez Genzyme Corporation, w tym produktu leczniczego Fabrazyme fragmentami stał nierdzewnej, gumowymi fragmentami zatyczek oraz włókнопodobnymi materiałami. Obecność zanieczyszczeń oszacowano na <1% produktów serii oznakowanej literą „A”. Ze względu na konieczność kontynuowania terapii potencjalnie zanieczyszczone partie nie zostały wycofane z obrotu. W tym samym komunikacie personel medyczny został poinformowany o konieczności podjęcia kroków w celu minimalizacji ryzyka podania zanieczyszczonego produktu: oceny wzrokowej produktów leczniczych pod kątem ww. zanieczyszczeń, przesączania na filtrach produktu leczniczego przed podaniem oraz obserwacji w zakresie wystąpienia działań niepożądanych po podaniu dożylnym, takich jak uszkodzenie naczyń krwionośnych, zatory oraz reakcje układu immunologicznego i reakcje anafilaktyczne lub alergiczne. Ponadto w komunikacie podkreślono ryzyko wpływu zanieczyszczenia na efektywność działania produktu leczniczego

#### **Europejska Agencja Leków (EMA)**

Pięć komunikatów EMA wydanych od czerwca do września 2010 związanych było ze zmniejszeniem dostaw preparatu Fabrazyme.

W pierwszym z komunikatów z czerwca 2009 r. EMA informowała o zmniejszeniu dostaw produktu leczniczego Fabrazyme w wyniku zamknięcia ośrodka produkcyjnego w Allston Landing w Stanach Zjednoczonych, spowodowanego wykryciem zanieczyszczenia kaliciwirusem. Wirus ten nie powoduje zachorowań u ludzi jednak może wpłynąć na ilość produkowanych w bioreaktorach enzymów. W związku ze zmniejszeniem dostaw leku EMA zaleciła, aby pierwszeństwo dostępu do leku zostało zarezerwowane dla dzieci, pacjentów w okresie dojrzewania oraz dorosłych mężczyzn, którzy powinni otrzymywać produkt leczniczy Fabrazyme co 2 tyg. w dawce 1 mg/kg. U dorosłych kobiet z łagodniejszym przebiegiem choroby zalecono stosowanie zredukowanej dawki Fabrazyme.

W zaktualizowanym komunikacie z września 2009 r., EMA rekomenduje pierwszeństwo w dostępie do leku dla dzieci i młodzieży (<18 r.ż.), które powinny otrzymywać pełną dawkę leku. Dorośli mężczyźni i dorosłe kobiety dotychczas leczone Fabrazyme lub których stan kliniczny ocenia się na ustabilizowany, mogą otrzymać zredukowaną dawkę 0,3 mg/kg. Pacjenci ze zredukowaną dawką leku powinni podlegać ścisłej kontroli medycznej z uwzględnieniem pełnego badania medycznego co 2 mies. oraz z monitorowaniem stężenia Gb3 w osoczu i moczu. Pacjenci, których stan kliniczny wskazuje na pogarszanie się choroby powinni być ponownie leczeni pełną dawką produktu leczniczego Fabrazyme.

W komunikacie EMA z kwietnia 2010 r. poinformowano o przedłużeniu okresu, w którym preparat Fabrazyme nie będzie dostępny i przypomniano zalecenia odnośnie do pierwszeństwa dostępu do produktu leczniczego.

W komunikatach EMA z lipca 2010 r. skierowanego do fachowego personelu medycznego zalecono, aby u nowo diagnozowanych pacjentów z chorobą Fabry'ego zastosować alternatywne leczenie produktem leczniczym Replagal, o ile jest ono dostępne. Ponadto zaproponowano rozważenie zmiany produktu leczniczego u pacjentów przyjmujących zredukowaną dawkę Fabrazyme na preparat Replagal. Przypomniano również o ryzyku pogorszenia się stanu pacjenta przy stosowaniu zredukowanej dawki i o konieczności objęcia takiego pacjenta ścisłą kontrolą medyczną.

Z powodu rosnącej liczby raportów o działaniach niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących zredukowaną dawkę Fabrazyme, wskazujących na progresję choroby Fabry'ego w komunikacie EMA z października 2010 r. zarekomendowano, aby podawanie zmniejszonej dawki produktu leczniczego Fabrazyme ograniczyć wyłącznie do pacjentów, których stan kliniczny jest stabilny i którzy preferują pozostanie na zredukowanej dawce. Pozostali pacjenci powinni otrzymywać ERT w standardowej dawce (Fabrazyme 1 mg/kg co 2 tyg. lub Replagal 0,2 mg/kg co 2 tyg.).

Wnioskodawca dodatkowo opisuje ww. raport EMA odnoszący się do zdarzeń niepożądanych w okresie ograniczonej podaży rynkowej produktu leczniczego Fabrazyme. Jak wynika z opublikowanego raportu w okresie, w którym pacjenci stosowali zmniejszoną dawkę agalzydazy beta nastąpił wzrost obserwowanych ciężkich działań niepożądanych, przypominających przyspieszony, ale naturalny przebieg choroby Fabry'ego. Wśród raportowanych działań niepożądanych znalazły się: zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, ból neuropatyczny, zaburzenia funkcji nerek oraz objawy żołądkowo-jelitowe. Z kolei w ramach Fabry Registry zaobserwowano wzrost częstości występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych (wzrost częstości występowania udarów z 0,63/100 pacjentów do 1,32/100 pacjentów) oraz zwiększenie odsetka pacjentów z bólem obwodowym, bólem brzucha oraz biegunkami

#### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Komunikat URPL z lipca 2010 skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia jest tożsamy z komunikatem EMA z lipca 2010, zalecającego, aby u nowo diagnozowanych pacjentów z chorobą Fabry'ego zastosować alternatywne leczenie produktem leczniczym Replagal, o ile jest ono dostępne. Ponadto zaproponowano rozważenie zmiany produktu leczniczego u pacjentów przyjmujących zredukowaną dawkę Fabrazyme na preparat Replagal, i przypomniano o ryzyku pogorszenia się stanu pacjenta przy stosowaniu zredukowanej dawki i o konieczności objęcia takiego pacjenta ścisłą kontrolą medyczną.

Przedstawione informacje nie wpływają na zmianę wniosków z analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, gdyż dotyczą pojedynczej serii produktu z 2009 roku oraz zmniejszonego dawkowania produktu leczniczego Fabrazyme (0,3 – 0,5 mg/kg mc co 2 tyg.),

## 4.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fabrazyme w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w wieku 8 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego spełniających kryteria proponowanego programu lekowego. Obecnie w Polsce żadna z dostępnych opcji leczenia przyczynowego tej choroby nie jest refundowana, z tego względu jako komparator główny w analizie klinicznej wnioskodawcy przyjęto BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak ERT). Wnioskodawca jako komparator główny przyjął agalzydazę alfa. Mimo że AGL-A (produkt leczniczy Replagal) nie jest refundowana ze środków publicznych zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B vs AGL-A z badania RCT i podsumowanie analizy badań nRCT, jako porównania z dodatkowym komparatorem. AGL-A podlegała ocenie w Agencji w październiku 2018 r. i otrzymała pozytywną warunkową rekomendację Prezesa oraz stanowisko Rady Przejrzystości.

W wyniku wyszukiwania do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono 10 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w ramach których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa ERT, a tym preparatu Fabrazyme u pacjentów z chorobą Fabry'ego. W związku z tym, że jeden z odnalezionych przeglądów (*Ei Dib 2010*) został dwukrotnie aktualizowany w 2013 r. oraz 2016 r., wnioskodawca zdecydował się analizować niniejszy przegląd oraz jego aktualizacje łącznie. Wnioski z analizy Wnioskodawcy są zbieżne z konkluzjami autorów włączonych do AKL opracowań wtórnych, niemniej jednak trzeba mieć na uwadze, że te opracowania Wnioskodawca ocenił jako niskiej lub krytycznie niskiej jakości w skali AMSTAR II.



Według najnowszego opracowania wtórnego *El Dib 2017* stosowanie AGL-B związane jest z istotnie niższą częstotliwością zdarzeń nerkowych, sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych względem braku ERT oraz niższą częstotliwością zdarzeń naczyniowo-mózgowych niż AGL-A, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-A i AGL-B w zakresie profilu bezpieczeństwa. W przeglądzie *El Dib 2010-2016* wnioskowano, że stosowanie ERT istotnie zmniejsza akumulację Gb3 w komórkach endotelium oraz poprawia jakość życia związaną z bólem względem placebo, jednak obserwowano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (np. dreszcze, gorączka) u pacjentów leczonych AGL-B względem placebo, brak jest jednak dowodów na przewagę AGL-B względem AGL-A (choć w publikacji *Schaefer 2009* wskazano że całkowita normalizacja stężenia Gb3 w osoczu, tkance skórnej, nerek i serca została osiągnięta w przypadku AGL-B, natomiast AGL-A zapewniła jedynie częściowy klirens Gb3 w danych tkankach). W opracowaniu *Arends 2015* wskazano, że brak jednoznacznego wniosku odnośnie do wpływu ERT na jakość życia pacjentów z chorobą Fabry'ego, natomiast w przeglądzie *Lidove 2010* autorzy wskazują, że pacjenci odnoszą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania ERT, aczkolwiek istnieją znaczne różnice w indywidualnej odpowiedzi na terapię, spowodowane heterogenicznością fenotypów choroby oraz brakiem uściślonych wytycznych odnośnie do kryteriów rozpoczęcia ERT. Wyniki przeglądu *Rombach 2014* wskazują, iż stosowanie ERT nie jest w stanie zapobiec rozwojowi uszkodzeń w istocie białej, za to prawdopodobnie umiarkowanie wpływa na przebieg pracy nerek i redukcję ryzyka komplikacji narządowych oraz wpływa na masę lewej komory (*Rombach 2014, Alegria 2012*). Ponadto w publikacji *Parini 2013* wnioskowano na temat stosowania ERT u kobiet i dzieci, mimo braku dowodów naukowych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych, autorzy sugerują, iż stosowanie ERT u kobiet i dzieci wykazuje podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak u mężczyzn.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją tekstową w plikach elektronicznych analizy ekonomicznej i modelem w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności agalzydazy beta (Fabrazyme) w porównaniu z leczeniem objawowym, stosowanej w

Interwencję stanowi agalzydaza beta (Fabrazyme) podawana w dawce 1 mg/kg mc. 1 na 2 tygodnie w infuzji dożylniej.

Komparator to leczenie objawowe (brak ERT) oraz dodatkowo, nier refundowana interwencja, agalzydaza alfa (Replagal) podawana w dawce 0,2 mg/kg raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził porównanie z migalastatem (Galafold), jednak z wagi na fakt, iż lek ten nie został uznany za komparator, nie zostaną zamieszczone wyniki dla tego porównania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównania Fabrazyme z brakiem stosowania ERT.

Dla porównania Fabrazyme z preparatem Replagal przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności opracowano model Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 rok i dożywotnim horyzontem czasowym, realizowanym poprzez osiągnięcie przez kohortę pacjentów wieku 100 lat. Model bazuje w dużej mierze na modelu zaprezentowanym w publikacji Rombach 2013a. W zakresie niemodyfikowanych założeń, niniejszy model posiada ograniczenia modelu Rombach 2013a.

Typowy przebieg choroby pacjenta rozpoczyna się w stanie bez objawów, po czym występują pierwsze objawy, takie jak akroparestezje oraz upośledzenie narządów (niewydolność nerek, przerost lewej komory serca, zmiany w istocie białej). W kolejnym etapie choroby następują powikłania i dalsze uszkodzenia lub skutki niewydolności narządów (schyłkowa niewydolność nerek, udar mózgu, powikłania krążenia). W ostatnim etapie choroby powikłania kumulują się poprzez rozwój kolejnych powikłań. Zgodnie ze strukturą modelu przyjęto, że rozwój powikłań odbywa się stopniowo – maksymalnie jedno nowe powikłanie przy przejściu do kolejnego stanu: pacjenci ze stanu z jednym powikłaniem mogą przejść do stanu z dwoma powikłaniami, z którego mogą dalej przejść do stanu z trzema powikłaniami (jest to najcięższy stan). W modelu uwzględniono występowanie następujących powikłań: schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*), powikłania sercowo-naczyniowe (CC, ang. *cardiac complications*), udar mózgu (CVA, ang. *cerebrovascular accident*).

W przypadku wystąpienia ESRD rozpatrzono dwie możliwe drogi leczenia: dializoterapię i transplantację nerki (KT, ang. *kidney transplant*). Transplantacja nerki może odbyć się w trybie *pre-emptive*, tzw. wyprzedzająca transplantacja przed otrzymaniem dializoterapii oraz po wcześniejszej dializoterapii. W modelu założono, że transplantacja nerki wykonana jest ze 100% skutecznością, tzn. pacjenci do końca życia nie przechodzą już do stanu ze schyłkową niewydolnością nerki. Pacjenci tacy przemieszczają się w stanach modelu, w których uwzględniono transplantację nerki w historii choroby.

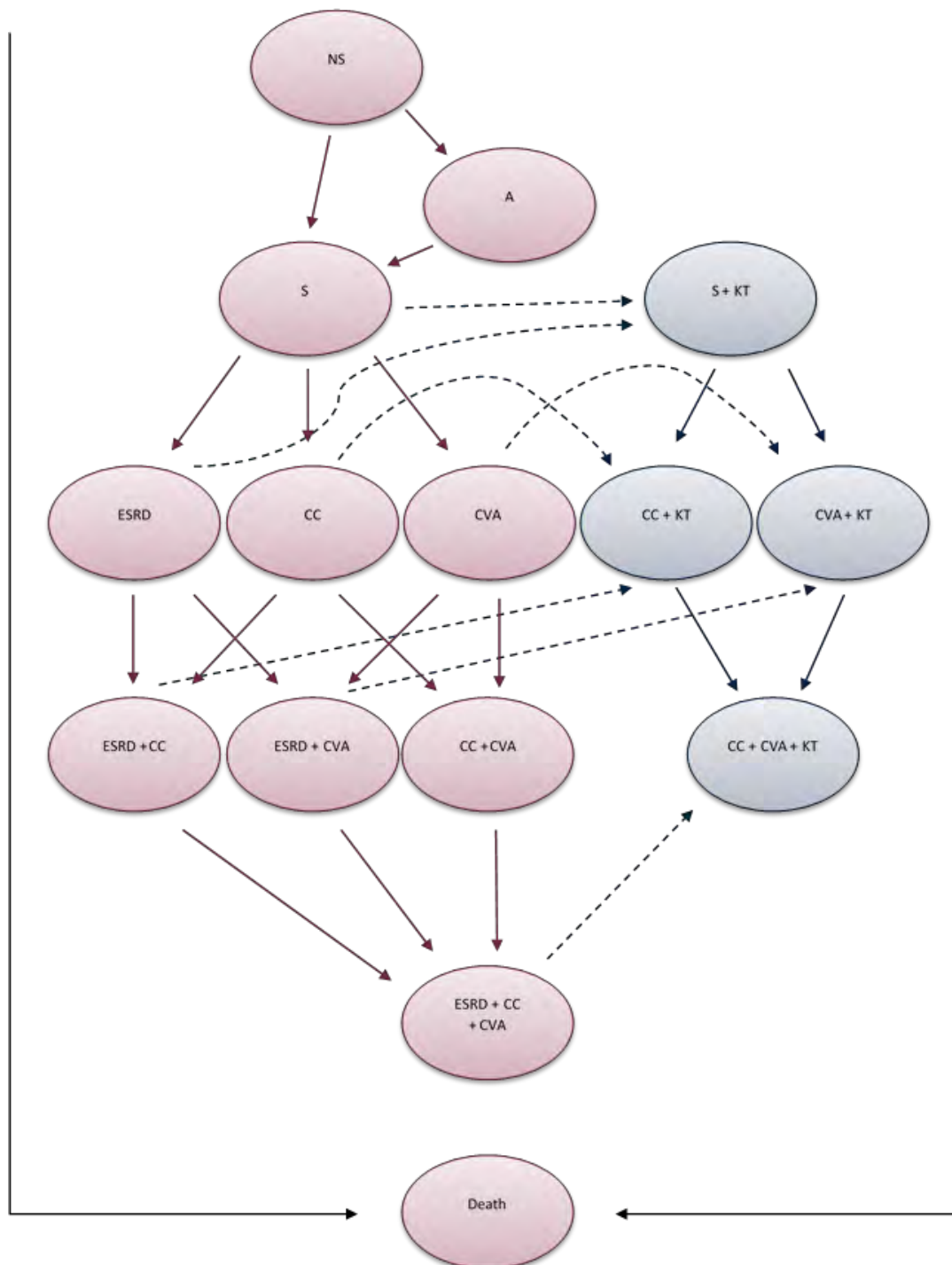
W modelu uwzględnione są następujące stany:

- stan bezobjawowy,
- akroparestezje,
- objawy: CKD 1–4 (przewlekła choroba nerek stopień zaawansowania 1–4, ang. *chronic kidney disease*), LVH (przerost lewej komory serca, ang. *left ventricular hypertrophy*) lub WML (zmiany w istocie białej, ang. *white matter lesions*) oraz objawy z historią transplantacji nerki (LVH lub WML oraz KT),
- 1 powikłanie (ESRD, CC, CVA) lub 1 powikłanie z historią transplantacji nerki (CVA+KT, CC+KT),

- 2 powikłania (ESRD + CC, ESRD + CVA, CVA + CC) lub 2 powikłania z historią transplantacji nerki (KT + CC + CVA),
- 3 powikłania (ESRD + CC + CVA),
- zgon.

Dla każdego stanu możliwe jest pozostanie w danym stanie oraz z każdego stanu możliwe jest przejście do stanu zgon. Schemat struktury modelu przedstawiono na diagramie poniżej. Stany w kolorze różowym przedstawiają symulację przebiegu choroby pacjenta, który nie otrzymał przeszczepu nerki, natomiast stany w kolorze niebieskim przedstawiają przebieg życia pacjenta z historią transplantacji, dodatkowo przejścia zaznaczone przerywaną linią obrazują moment wykonania transplantacji.

Rysunek 3. Schemat struktury modelu



NS – brak objawów, A – akroparestezje, S – objawy: przewlekła niewydolność nerek stopnia 1–4, przerost lewej komory serca lub zmiany w istocie białej. Dla każdego stanu możliwe jest pozostanie w danym stanie oraz z każdego stanu można przejść do stanu zgon.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 18,84 QALY dla preparatu Fabrazyme oraz 13,64 QALY dla braku leczenia. W dożywotnym horyzoncie czasowym różnica pomiędzy preparatem Fabrazyme a brakiem leczenia wynosi 5,20 QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano Fabrazyme wynosi 21,30 lat, a w przypadku braku leczenia – 20,49 lat. Różnica wynosi 0,81 roku.

W modelu uwzględniono skuteczność interwencji w zakresie redukcji ryzyka (OR) wystąpienia pierwszego i drugiego powikłania rozumianego jako wystąpienie zdarzenia sercowego, schyłkowej niewydolności nerek, udaru mózgu lub zgonu, użyteczności stanów zdrowia przypisane do poszczególnych stanów modelu oraz różnicę użyteczności między interwencjami w stanach z wczesnymi objawami ChF.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania i diagnostyki,
- koszty podania leków,
- koszty stanów zdrowia.

Źródła danych kosztowych zawartych w analizie umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Źródła danych kosztowych zawartych w analizie umieszczono w tabeli poniżej

Kategoria	Źródło danych
Koszty leku	Dane otrzymane od wnioskodawcy
Koszty monitorowania i diagnostyki	Zarządzenia DSOZ NFZ, programy lekowe, Zarządzenie DGL NFZ
Koszty podania leków	Zarządzenia DGL NFZ
Koszty stanów zdrowia	Statystyki JGP, Obwieszczenie Ministra Zdrowia, Zarządzenia DSOZ NFZ, portal IKARpro

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie badań Arends 2017 oraz Miners 2002 odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

### Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W analizie wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Perspektywa NFZ

##### Wyniki z uwzględnieniem RSS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi [redacted] natomiast średni koszt terapii 1 pacjenta przy braku stosowania ERT wynosi [redacted]. Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o [redacted]. Koszty uzyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia wynoszą odpowiednio [redacted]. Powyższe wyniki analizy wskazują na brak opłacalności kosztowo-efektywnej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Fabrazyme	Brak ERT	Różnica
Koszt leku Fabrazyme [PLN]			
Koszty pozostałe [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
LY			
ICUR (QALY) [PLN]			
ICER (LY) [PLN]			

**Wyniki bez uwzględnienia RSS**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi [redacted], natomiast średni koszt terapii 1 pacjenta przy braku stosowania ERT wynosi [redacted]. Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o [redacted]. Koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia wynoszą odpowiednio [redacted]. Powyższe wyniki analizy wskazują na brak opłacalności kosztowo-efektywnej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Fabrazyme	Brak ERT	Różnica
Koszt leku Fabrazyme [PLN]			
Koszty pozostałe [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
LY			
ICUR (QALY) [PLN]			
ICER (LY) [PLN]			

**Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)****Wyniki z uwzględnieniem RSS**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi [redacted], natomiast średni koszt terapii 1 pacjenta przy braku stosowania ERT wynosi [redacted]. Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o [redacted]. Koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia ERT wynoszą odpowiednio [redacted]. Powyższe wyniki analizy wskazują na brak opłacalności kosztowo-efektywnej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Fabrazyme	Brak ERT	Różnica
Koszt leku Fabrazyme [PLN]			
Koszty pozostałe [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
LY			
ICUR (QALY) [PLN]			
ICER (LY) [PLN]			

**Wyniki bez uwzględnienia RSS**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi natomiast średni koszt terapii 1 pacjenta przy braku stosowania ERT wynosi . Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o . Koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia ERT wynoszą odpowiednio . Powyższe wyniki analizy wskazują na brak opłacalności kosztowo-efektywnej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej – NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Fabrazyme	Brak ERT	Różnica
Koszt leku Fabrazyme [PLN]			
Koszty pozostałe [PLN]			
Koszty całkowite [PLN]			
QALY			
LY			
ICUR (QALY) [PLN]			
ICER (LY) [PLN]			

**Analiza minimalizacji kosztów**

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy minimalizacji kosztów, przeprowadzonej dla porównania Fabrazyme vs Replagal.

Tabela 47. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – Fabrazyme vs Replagal z uwzględnieniem RSS

Parametr	Roczny koszt leku [PLN]	QALY	LY
Fabrazyme			
Replagal			
Różnica			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, roczny koszt leku Fabrazyme w przypadku uwzględnienia RSS od rocznego kosztu leku Replagal

Tabela 48. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – Fabrazyme vs Replagal bez uwzględnienia RSS

Parametr	Roczny koszt leku [PLN]	QALY	LY
Fabrazyme	██████████	██████	██████
Replagal	██████████	██████	██████
Różnica	██████████	██████	██████

\*W tekście analizy wnioskodawcy figuruje ██████████

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, roczny koszt leku Fabrazyme w przypadku nieuwzględnienia RSS ██████████ od rocznego kosztu leku Replagal ██████████

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (BSC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

#### Perspektywa NFZ

##### Uwzględnienie RSS

Wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 35 mg oraz ██████████ dla opakowania 5 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 35 mg oraz ██████████ dla opakowania 5 mg.

Tabela 49. Współczynniki ICUR i ICER oraz ceny progowe z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość	Cena progowa zbytu netto	
		Fabrazyme 35 mg	Fabrazyme 5 mg
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

##### Bez uwzględnienia RSS

Wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 35 mg oraz ██████████ dla opakowania 5 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 35 mg oraz ██████████ dla opakowania 5 mg.

Tabela 50. Współczynniki ICUR i ICER oraz ceny progowe z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wartość	Cena progowa zbytu netto	
		Fabrazyme 35 mg	Fabrazyme 5 mg
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

## Perspektywa wspólna

### Uwzględnienie RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia ERT jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi [redacted] dla opakowania 35 mg oraz [redacted] dla opakowania 5 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia ERT jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi [redacted] dla opakowania 35 mg oraz [redacted] dla opakowania 5 mg

Tabela 51. Współczynniki ICUR i ICER oraz ceny progowe z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość	Cena progowa zbytu netto	
		Fabrazyme 35 mg	Fabrazyme 5 mg
ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia ERT jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi [redacted] dla opakowania 35 mg oraz [redacted] dla opakowania 5 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia ERT jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi [redacted] dla opakowania 35 mg oraz [redacted] dla opakowania 5 mg

Tabela 52. Współczynniki ICUR i ICER oraz ceny progowe bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wartość	Cena progowa zbytu netto	
		Fabrazyme 35 mg	Fabrazyme 5 mg
ICUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Analiza minimalizacji kosztów: Fabrazyme vs Replagal

Cena progowa zbytu netto w wariantach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS wyniosły dla Fabrazyme 35 mg [redacted], natomiast dla Fabrazyme 5 mg [redacted]

Powyższe wyniki należy odnieść do zaproponowanej ceny zbytu netto preparatu Fabrazyme, tj. [redacted] dla opakowania zawierającego 35 mg agalzydazy beta oraz [redacted] dla opakowania zawierającego 5 mg agalzydazy beta.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości. Uzasadnienie testowanych zakresów parametrów było w opinii analityka prawidłowe.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Przeprowadzana analiza wrażliwości obejmowała 18 scenariuszy. [redacted]

[redacted] Procentowa zmiana ICUR w zależności od perspektywy bądź uwzględnienia RSS pozostawała na bardzo zbliżonym poziomie w obrębie tego samego scenariusza. Największy wzrost ICUR, o 414%, spowodował scenariusz U\_ERT3, polegający na nieuwzględnieniu przewagi ERT w zakresie jakości życia w stanach z objawami i akroparestezjami. Wysoki wzrost ICUR (o 78% i 55%), zanotowano również w przypadku



pozostałych scenariuszy dotyczących przewagi ERT w jakości życia (odpowiednio U\_ERT2 i U\_ERT\_1). Największy spadek ICUR, o 24%, spowodował scenariusz A, polegający na uwzględnieniu kohorty pacjentów o początkowym wieku wynoszącym 8 lat, a więc minimalnym dopuszczalnym wiekiem zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W podobnym stopniu, o 23%, zmniejszył się ICUR w ramach scenariuszy P1 oraz P2, które dotyczyły przyjęcia alternatywnych źródeł dla oszacowania prawdopodobieństw powikłań, wskazujących na ich wyższe ryzyko.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W przypadku porównania z brakiem ERT (komparator BSC) wybrano analizę kosztów użyteczności, w przypadku porównania z agalzydazą alfa i migalastatem wybrano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W CUA horyzont dożywotni, w CMA horyzont roczny.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Brak uwag Agencji odnośnie wybranej techniki analitycznej, wyboru komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych. Dobór wszystkich ww. elementów modelu, w opinii analityka, został właściwie uzasadniony.

Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

Należy odnotować fakt, że wnioskodawca skorygował model Rombach 2013a uwzględniając uwagi przedstawione przez NICE przy ocenie leku Galafold, gdzie wykorzystano ten sam model. W tym celu,

wnioskodawca wykorzystał model rozwoju ryzyka powikłań Rombach 2013b, biorąc pod uwagę wpływ wieku, płci oraz czasu trwania terapii ERT pacjenta. Ponadto zmianę ryzyka w oparciu o współczynniki OR naliczono w stosunku do bazowego prawdopodobieństwa dla kobiety nieleczonej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii Agencji wnioskodawca przyjął poprawne wartości dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych. Brak uwag Agencji do zasadności, aktualności, wiarygodności, poprawności doboru i poprawności ekstrakcji danych wejściowych.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, zewnętrzną i walidację konwergencji. Informacje dotyczące walidacji konwergencji zamieszczono w Rozdziale 5.4. Komentarz Agencji.

#### Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

#### Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej wnioskodawca w toku wyszukiwania niesystematycznego odnalazł następujące badania obserwacyjne: Waldek 2009, Sims 2009 oraz Ortiz 2009. Wyniki badań porównano z wynikami zdrowotnymi niniejszego modelu. Walidacji poddano również założenia dotyczące modelowania prawdopodobieństw wystąpienia powikłań w celu zbadania czy model odtwarza wyniki źródłowej publikacji Rombach 2013b.

Podejście oryginalne Rombach 2013a nieco lepiej zachowuje medianę, jednak znacznie przeszacowuje prawdopodobieństwo ciężkich powikłań we wczesnym okresie życia pacjentów, ponieważ z krzywej Kaplana-Meiera wynika, że do 30. roku życia występują one u około 5% chorych (natomiast zgodnie z założeniami oryginalnymi około 20%).

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że modelowanie w oparciu o dane z publikacji Rombach 2013b implikuje dłuższe przeżycie i późniejsze występowanie powikłań niż na podstawie danych literaturowych. Oznacza to, że wyniki analizy podstawowej mogą nie doszacować obciążenie związane z ciężkimi powikłaniami ChF (włączając w to zgony). Zakładając, że efektywność ERT, w przypadku gdyby powikłania u pacjentów nieleczonych występowały wcześniej, była nie gorsza niż dotychczas oszacowana, modelowanie w analizie podstawowej na bazie Rombach 2013b przedstawia wariant konserwatywny.

Zaletą opierania się niemal wszystkich danych wejściowych modelu Rombach 2013a na jednym zbiorze danych – pacjentów szpitala AMC, jest spójność danych. Jednak w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej zidentyfikowano badania Ortiz 2009 oraz Sims 2009 przeprowadzone u pacjentów z rejestru *Fabry Registry*. Źródła te wskazały na wcześniejsze występowanie ciężkich powikłań ChF (udar mózgu, terapia nerkozastępcza) niż dane kohorty pacjentów nieleczonych ERT ze szpitala AMC. Rozbieżność ta może przyczyniać się do niedoszacowania obciążenia chorobą pacjentów w modelu.

Brak uwag do poprawności wykorzystanych w modelu formuł i zasadności przeprowadzanych obliczeń. Wątpliwości budzi fakt wyszukiwania przez wnioskodawcę badań obserwacyjnych wykorzystywanych do przeprowadzenia walidacji wewnętrznej na drodze wyszukiwania niesystematycznego. Zidentyfikowano błąd w obliczeniach wnioskodawcy – patrz wyżej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (komunikat Prezesa AOTMiT z dn. 31.10.2018 r. opublikowany na stronie [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia\\_komunikat.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf)), analityk Agencji dokonał przeliczenia cen progowych stosownie do obowiązującego progu opłacalności, tj. 139 953 zł/QALY. Zaktualizowane ceny progowe zamieszczono w Rozdz. 5.2.2 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników (zidentyfikowano jedynie jeden błąd w obliczeniach). Ponadto, nie zaszły istotne zmiany w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych w tym zakresie.

## 5.4. Komentarz Agencji

### Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia analizy konwergencji, wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie w bazie PubMed (w tym Medline) pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

Odnaleziono publikacje Connock 2006, Rombach 2013a oraz analizę ekonomiczną leku Galafold ocenianą w ramach NICE. Analiza ekonomiczna leku Galafold oraz niniejsza analiza ekonomiczna oparte są w dużej mierze o model zaprezentowany w artykule Rombach 2013a.

W toku wyszukiwania kontrolnego, analityk Agencji nie odnalazł dodatkowych analiz ekonomicznych.

Tabela 54. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami *Rombach 2013a*

Interwencja	Kategoria	Rombach 2013a	Różnica ERT vs brak ERT	Wyniki modelu	Różnica ERT vs brak ERT
ERT	QALY	■	■	■	■
Brak ERT		■		■	

Tabela 55. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami *Connock 2006*

Źródło	Interwencja	Horyzont czasowy	Odsetek mężczyzn	Dyskontowanie	Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia analizy	Kategoria	Wynik	Różnica
Connock 2006	ERT	■	■	■	■	■	■	■
	Brak ERT						■	
Model	ERT	■	■	■	■	■	■	■
	Brak ERT						■	

Powyższe wyniki wskazują na bardziej konserwatywne podejście zastosowane w niniejszej analizie.

Tabela 56. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami NICE Migalastat

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia analizy	Kategoria	Migalastat NICE	Wyniki modelu
ERT	dożywotni	■	■	■	■	■

Otrzymane wyniki różnią się nieznacznie.

### Ograniczenia wg wnioskodawcy

- Analizę przeprowadzono w oparciu o skonstruowany *de novo* kohortowy niejednorodny model Markowa, bazujący w dużej mierze na modelu zaprezentowanym w publikacji Rombach 2013a. W zakresie niemodyfikowanych założeń, niniejszy model posiada ograniczenia modelu Rombach 2013a.

- Struktura modelu zakłada wystąpienie maksymalnie jednego zdarzenia na cykl modelu (udar mózgu, zdarzenie sercowe, przewlekła dializoterapia lub transplantacja nerki), podczas gdy w rzeczywistości dwa lub więcej zdarzeń może wystąpić w tym samym roku.
- Struktura modelu obejmuje wystąpienie maksymalnie raz danego typu powikłania (udar mózgu, powikłania sercowe), chociaż w rzeczywistości wystąpienie jednego zdarzenia zwiększa ryzyko kolejnego (np. wystąpienie udaru mózgu zwiększa ryzyko kolejnych udarów). Ograniczenie to, zważywszy na występowanie redukcji ryzyka tychże zdarzeń przez interwencję ocenianą, rzutuje na niedoszacowanie korzyści wynikających z ERT.
- Koszty monitorowania określono na podstawie wyceny diagnostyki i monitorowania w obecnie obowiązujących programach lekowych dotyczących lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Z uwagi na niepewność oszacowań, w analizie wrażliwości rozważono scenariusz, w którym każde z badań przy kwalifikacji i monitorowaniu wymienionych w projekcie programu lekowego wyceniono na podstawie obowiązujących zarządzeń Prezesa NFZ.
- Koszty stanów zdrowia są oszacowane na podstawie przyjętych założeń. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia niektórych powikłań, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- W ramach analizy nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych. Jednak zgodnie z wynikami analizy klinicznej, podwyższone ryzyko zaobserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie agalzydazy beta niż placebo – zdarzenia te obejmowały w większości reakcje związane z infuzją o łagodnym i przemijającym charakterze. Występujące zdarzenia rzadko były przyczyną przerwania terapii i tylko w pojedynczych przypadkach uznawano je za ciężkie.
- Do modelowania prawdopodobieństw wystąpienia pierwszego i drugiego powikłania zastosowano model regresji logistycznej wyznaczony w Rombach 2013b i co za tym idzie efektywność interwencji w analizie podstawowej w zakresie redukcji ryzyka ciężkich powikłań. Ograniczeniem tego źródła jest metodologia badania obserwacyjnego oraz traktowanie łącznie agalzydazy alfa i beta.
- Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Arends 2017 oraz Miners 2002. Postępowanie polegające na łączeniu danych z różnych zbiorów może zwiększać niepewność oszacowań, z drugiej strony zachowanie oryginalnych wartości na podstawie Arends 2017 skutkowałoby mało wiarygodnymi oszacowaniami dla użyteczności z powodu powikłań.
- Przyjęto dodatkową przewagę interwencji w zakresie jakości życia podczas pierwszych objawów ChF na podstawie publikacji Żuraw 2011. Ograniczeniem niniejszego źródła jest niewielka próba badanych oraz założenie polegające na przyjęciu wartości dla kobiet uzyskanej na podstawie wartości dla mężczyzn.
- W modelu przyjęto upraszczające założenie, że transplantacja nerki wykonana jest ze 100% skutecznością, tzn. pacjenci do końca życia nie przechodzą już do stanu ze schyłkową niewydolnością nerki. Ponadto odsetki transplantacji przejęto niezależne od wieku i stanu pacjenta, a wyznaczone zostały na podstawie kilku źródeł danych dotyczących różnych okresów.
- Ograniczeniem analizy jest występująca rozbieżność między czasem do wystąpienia powikłań na podstawie danych źródłowych modelu (Rombach 2013b) a badaniami obserwacyjnymi (Sims 2009, Ortiz 2009), która może wpływać na niedoszacowanie efektów zdrowotnych wynikających z ERT.

W analizach dla komparatora Replagalu (agalzydazą alfa), przeprowadzono również porównania z BSC.

Produkt leczniczy Replagal otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 97/2018 z 19.10.2018 r.).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją tekstową w plikach elektronicznych analizy wpływu na budżet i modelem w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem przedłożonej ABW jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) stosowanego w populacji pacjentów

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną, perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest zbliżona do perspektywy NFZ i z tego powodu została pominięta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

###### Scenariusze

Rozważono 2 scenariusze – istniejący i nowy.

W scenariuszu istniejącym, założono, że produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w leczeniu choroby Fabry'ego;

Scenariusz nowy zakłada refundację ze środków NFZ leku Fabrazyme zgodnie z wnioskowanym programem lekowym. Rozważono 4 warianty dotyczące rozpowszechniania leku Fabrazyme w populacji docelowej.

W analizie podstawowej wnioskodawca wykorzystał wariant I rozpowszechnienia preparatu Fabrazyme, jako najbardziej prawdopodobny. Natomiast, pozostałe warianty zostały przetestowane w ramach analiz wrażliwości.

#### Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Fabrazyme będzie dostępny w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) – lista B na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki dostępne w ramach programu lekowego), w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

#### Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ i pacjentów.

Przeprowadzone jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładają zmienność następujących parametrów:

- wariant A: rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme w scenariuszu nowym;
- wariant B: wiek pacjentów nowo zdiagnozowanych;
- wariant C: koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym;
- wariant D: dane z analizy ekonomicznej dotyczące prawdopodobieństwa przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia.

Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do D). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie (przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości), natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 57. Źródła danych wykorzystane w BIA

Kategoria danych	Źródło
Dane populacyjne	• [redacted]
Dane kosztowe	• Dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej (roz. 5) • dane Wnioskodawcy (producenta) leku

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie, związane z realizacją programu lekowego:

- koszt produktu leczniczego Fabrazyme;
- koszt podania leku;
- koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym;
- koszty stanów zdrowia.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Fabrazyme wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. zł w pierwszym roku, ok. zł w drugim roku, ok. zł w trzecim roku refundacji.

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą w kolejnych latach ok. zł, zł.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						

\*Obejmują koszty podania leku, koszty monitorowania i diagnostyki w PL, koszty stanów zdrowia.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Za niewystarczający należy uznać opis założeń dotyczących rozpowszechnienia preparatu Fabrazyme wśród pacjentów obecnie nieleczonych, które oszacowano na podstawie rozkładu pacjentów w pierwszych trzech latach refundacji preparatu Omnitrope w programie B.64 „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR)”. Wnioskodawca pomimo dodatkowych wyjaśnień nie przedstawił wyczerpującego uzasadnienia dlaczego wybrano ww. program lekowy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane udostępnione przez NFZ nie umożliwiają oszacowania sprzedaży
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zadeklarowane we wniosku wiekości dostaw leku są niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania w wariantcie 2. analizy wrażliwości (ty ko 1. rok) oraz w wariantcie 3. analizy wrażliwości.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Kategoria odpłatności w analizie wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Fabrazyme ma być dostępny w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej zgodnie art. 15 ustawy o refundacji. (Rozdział 3.1.2.3 AWA)



W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Ponadto, w analizie podstawowej wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT, natomiast dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „W analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawania pacjentów w wyróżnionych stanach zdrowia, kosztów oraz masy ciała. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet”.
- „Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry’ego, uzupełnionych o informacje wnioskodawcy. Oszacowana wielkość populacji uwzględnia wyłącznie chorych związanych ze Stowarzyszeniem, zatem ta wartość może być niedoszacowana. Należy jednak zaznaczyć, iż ze Stowarzyszeniem związana jest zdecydowana większość pacjentów z chorobą Fabry’ego.”
- „Ze względu na brak danych odnośnie wieku i długości leczenia pacjentów otrzymujących charytatywnie preparat Replagal, wszystkim pacjentom leczonym charytatywnie przypisano charakterystykę pacjentów leczonych charytatywnie preparatem Fabrazyme. W grupie pacjentów leczonych charytatywnie preparatem Fabrazyme są wyłącznie mężczyźni, zatem przyjęcie takiego założenia nie w pełni oddaje rzeczywistą sytuację.”
- „W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto założenie, że oprócz preparatu Fabrazyme finansowany ze środków publicznych będzie również drugi lek stosowany w leczeniu ChF - Replagal. Koszty generowane przez pacjentów, którzy w scenariuszu nowym będą leczeni preparatem Replagal nie zostały uwzględnione w ramach tej analizy.”
- „Przyjęto, iż liczebność populacji docelowej analizy będzie zwiększać się corocznie o jednego pacjenta. W pierwszym roku będzie to kobieta, natomiast w drugim roku mężczyzna (założenie arbitralne).”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Rok	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		z uwzględnieniem RSS		bez uwzględnienia RSS	
		Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Fabrazyme	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji Fabrazyme
Analiza podstawowa	I				
	II				
	III				
A3 – wariant maksymalny	I				
	II				
	III				
B1 – wariant minimalny	I				
	II				
	III				

Największy

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto w aktualnym Obwieszczeniu MZ nie zaszyły istotne zmiany w cenach leków. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

W 2018 roku Agencja oceniała lek Replagal (agalzydaza alfa), gdzie populację docelową w wariantcie podstawowym

Koszt pierwszego roku terapii agalzydazą alfa wyniósł

Koszt pierwszego roku terapii agalzydazą beta w analizie podstawowej wyniósł

Ponadto, należy mieć na uwadze, że rzeczywisty koszt dla płatnika będzie wyższy, gdyż powinno się uwzględnić koszty preparatu Replagal, które poniesie płatnik w przypadku refundacji obu tych produktów.

Mimo

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Fabrazyme we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej

Tabela 62. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne			
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania			
Różnica			

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla obu agalzydaz, należałoby rozważyć połączenie programu dla leku wnioskowanego „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD 10: E.75.2)” z programem lekowym dla komparatora „Program leczenia choroby Fabry’ego agalzydazą alfa”. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów. Ocena wniosku refundacyjnego dla komparatora jest obecnie na etapie negocjacji w MZ. Najważniejsze różnice wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące agalzydazy beta i agalzydazy alfa.

Część programu	Projekt programu „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD 10: E.75.2)” Produkt leczniczy Fabrazyme	Projekt programu „Program leczenia choroby Fabry’ego agalzydazą alfa” Produkt leczniczy Replagal	Komentarz analityka
Kryteria kwalifikacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie leczenia	[redacted]	[redacted]	Inny status lekarza oceniającego okresową skuteczność i tolerancję terapii
Badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Jednocześnie eksperci kliniczni (dane przedstawione w rozdziale 3.4.2. „Opinie ekspertów klinicznych”) nie zgłosili uwag do zaproponowanego programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fabrazyme we wskazaniu choroba Fabry'ego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.11.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „fabrazyme”. W przeglądzie uwzględniano wyłącznie teksty opublikowane w języku angielskim, niemieckim i francuskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Na stronie PBAC opublikowano informację, że w Australii lek Fabrazyme jest finansowany w ramach programu Life Saving Drugs Program (LSDP) od 2004 r.<sup>2</sup>, jednak nie odnaleziono pierwotnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Fabrazyme.

**Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne dla Fabrazyme w leczeniu choroby Fabry'ego**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>PHARMAC 2011</b>	<b>Rekomendacja negatywna</b> Uzasadnienie: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redukcja dawki po fazie wstępnej może przynieść ten sam efekt terapeutyczny i może przyczynić się do znacznego obniżenia kosztów leczenia w porównaniu do standardowego dawkowania</li> <li>2. Niewystarczająca ilość nowych dowodów naukowych na udowodnienie korzystnego wpływu AGL-B na czynność nerek</li> <li>3. Nie zaobserwowano wpływu na odkładanie globotriaosyloceramidu w kardiomiocytach i brak dowodów na poprawę czynności serca lub innych klinicznie istotnych punktów końcowych jak redukcja ryzyka zawału mięśnia sercowego czy śmierci sercowej (badanie RCT z placebo, Thurberg i in. 2009)</li> <li>4. Pomimo dowodów na skuteczność w niektórych kardiologicznych punktach końcowych, brak dowodów na skuteczność w klinicznie istotnych punktach końcowych (jednoramienne badania otwarte: Imbriaco i in. 2009, Weidemann i in. 2009, Collin i in. 2011)</li> <li>5. AGL-B poprawia jakość życia w czasie 2 lat leczenia, jednak efekt nie wykracza poza 3 letni okres leczenia (jednoramienne badanie otwarte Watt i in. 2010)</li> </ol>
<b>AWMSG 2006</b>	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem przy uwzględnieniu następujących warunków: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Włączenie pacjentów do rejestru</li> <li>2. Terapia pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ChF lub innej dziedzicznej choroby metabolicznej.</li> <li>3. Leczenie prowadzone zgodnie z wytycznymi w odpowiednich ośrodkach</li> </ol>
<b>CEDAC 2005</b>	<b>Rekomendacja negatywna</b> Uzasadnienie <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak korzystnego wpływu terapii AGL-B na klinicznie istotne punkty końcowe, poprawa jedynie w zakresie zastępczych punktów końcowych</li> <li>2. Występowanie reakcji niepożądanych w wyniku infuzji u 59% pomimo wcześniejszego zastosowania NLPZ, leków antyhistaminowych czy kortykosteroidów</li> <li>3. Wysoki koszt leczenia. Producent nie przedstawił analizy efektywności kosztów, jednak biorąc pod uwagę roczny koszt leku i wyniki badań klinicznych, jest mało prawdopodobne by lek był kosztowo-efektywny</li> <li>4. Brak informacji, na jakim etapie choroby należy rozpocząć leczenie AGL-B. Nie jest jasne, czy lek będzie w stanie odwrócić uszkodzenia powstałe w wyniku choroby czy funkcja leku będzie prewencyjna.</li> </ol>
<b>HAS 2002</b>	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Pozytywna rekomendacja Komisji Przejrzystości odnośnie wpisania leku Fabrazyme 35 mg na listę leków refundowanych. Komisja wnioskuje o dostarczenie danych dotyczących obserwacji pacjentów w okresie 12 miesięcy.

<sup>2</sup> <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lspd-criteria> [dostęp: 26.11.2018]

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA\*

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Budżet szpitala	NIE
Belgia	100%	wymagana zgoda przed rozpoczęciem terapii	NIE
Bułgaria	Nd / 100%	nd	nd
Chorwacja	100%	-	NIE
Cypr	100%	-	NIE
Czechy	Nd / 100%	Nd / kontrakt między szpitalem a funduszem zdrowia	nd
Dania	100%	Budżet szpitala	NIE
Estonia	100%	-	NIE
Finlandia	100%	Budżet szpitala	NIE
Francja	Nd / 100%	Nd / -	Nd / NIE
Grecja	100%	wymagana zgoda specjalnej komisji	NIE
Hiszpania	100%	-	NIE
Holandia	100%	-	NIE
Irlandia	100%	każdy szpital sam podejmuje decyzję o leczeniu pacjentów	NIE
Islandia	100%	wyłącznie leczenie szpitalne	NIE
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	100%	budżet szpitala	NIE
Luksemburg	100%	-	NIE
Łotwa	100%	każdy przypadek rozpatrywany indywidualnie	NIE
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	100%	-	NIE
Norwegia	100%	decyzja indywidualna dla każdego pacjenta	NIE
Portugalia	100%	wyłącznie leczenie szpitalne	NIE
Rumunia	Nd / 100%	Nd / zgoda na leczenie jest zależna od specjalnej komisji oraz środków dostępnych w Narodowym Programie dla Chorób Rzadkich	Nd / NIE
Słowacja	Nd / 100%	Nd / -	Nd / NIE
Słowenia	100%	-	NIE
Szwajcaria	Nd / 100%	Nd / -	Nd / NIE
Szwecja	100%	-	NIE
Węgry	100%	-	NIE
Wielka Brytania	100%	-	NIE
Włochy	Nd / 100%	Nd / -	Nd / NIE

\*w przypadku odmiennych warunków dla opakowań, informacje podano rozdzielone ukośnikiem odpowiednio dla 5 mg i 35 mg.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Fabrazyme w dawce 5 mg jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), natomiast Fabrazyme w dawce 35 mg jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.10.2018 r., znak PLR.4600.2449.2018.PB PLR.4600.2448.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 17.10.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1, fiol., EAN 5909990013654,
- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1, fiol., EAN 5909990971213.

w ramach programu lekowego „Leczenie Choroby Fabry’ego (ICD-10: E.75.2)”.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił RSS.

W 2009 oraz w 2013 roku produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) był oceniany w Agencji w ramach programu lekowego w analogicznym, do obecnie ocenianego, wskazaniu. Zarówno w 2009 jak i 2013 roku Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTM były negatywne. Uzasadniano je brakiem wystarczających dowodów klinicznych oraz bardzo wysoką ceną leku, wielokrotnie przewyższającą próg efektywności kosztowej w Polsce.

W 2009 roku Minister Zdrowia zlecił Agencji (pismo z dnia 7.12.2009, znak: MZ-PL-460-8365131/GB/09 1071/09) ocenę leczenia choroby Fabry’ego przy wykorzystaniu produktu leczniczego agalzydaza alfa (Replagal), jednak prace zostały zakończone z mocy art. 77 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji.

W 2018 roku produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) został ponownie oceniony przez Agencję. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Choroba Fabry’ego jest genetyczną chorobą rzadką spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Wyróżnia się postać klasyczną choroby (brak aktywności enzymu) oraz postać nie-klasyczną, w której symptomy pojawiają się w późniejszym okresie i dotyczą głównie jednego organu.

Główne objawy pojawiające się w wieku młodzieńczym to zaburzenia neurologiczne, charakterystyczne rozsiane zmiany skórne, objawy oczne, postępujące upośledzenie słuchu. W wieku dorosłym dołączają się objawy ze strony serca, objawy uszkodzenia nerek. Najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry’ego są jednak incydenty sercowo-naczyniowe, które są odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów z chorobą Fabry’ego (45–50 lat u mężczyzn i 50-60 lat u kobiet). Nasilenie objawów zależy również od stopnia niedoboru enzymu.

Choroba Fabry’ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania choroby w populacji kaukaskiej wynosi 1 na 117 000. W Polsce, wg raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry’ego, zdiagnozowanych jest obecnie 73 chorych, natomiast szacuje się, że choroba może dotyczyć nawet kilkuset osób w naszym kraju.

Dodatkowo z otrzymanej opinii Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry’ego wynika, że „ze względu na to, że jest to choroba rzadka, postawieni diagnozy trwa nawet do kilku lat, jednak zdiagnozowanie jednej osoby w rodzinie prowadzi do postawienia diagnozy u reszty jej członków. W związku z powyższym trudno jest oszacować konkretną liczbę. Ze Stowarzyszeniem kontaktuje się średnio około 2-3 osób rocznie chorych na chorobę Fabry’ego.”

Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby, a leczenie przyczynowe na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej, czyli podawaniu rekombinowanego analogu naturalnego enzymu. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu alfa-galaktozydazy A: agalzydaza alfa (Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme). Od 2016 roku na terenie UE została zarejestrowana w leczeniu choroby Fabry’ego terapia chaperonowa migalastatem (produkt leczniczy Galafold), jednak jest ona zarejestrowana do stosowania wyłącznie u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego i wrażliwą mutacją.

## Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator główny wnioskodawca wybrał BSC, gdyż obecnie w Polsce brak jest refundowanego leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego. Ponadto, z uwagi na wytyczne praktyki klinicznej jak i opinię ekspertów wnioskodawca jako komparator dodatkowy uwzględnił agalzydazę alfa.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu pacjentów w wieku 8 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniających kryteria proponowanego programu lekowego.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączone zostały włączone pierwotne badania:

- w ramach analizy głównej AGL-B vs BSC: 3 badania RCT: *Eng 2001, Banikazemi 2007, Bierer 2006*; oraz 6 badań nRCT: *Niemann 2010, Niemann 2011, Nowak 2018, Germain 2013, Collin 2012 oraz Żuraw 2011*,
- w ramach analizy dodatkowej, AGL-B vs AGL-A: 1 badanie RCT: *Sirrs 2014*; oraz 10 badań nRCT: *Vedder 2008, Tøndel 2013, Politei 2016, Linthorst 2004, Smid 2013, Weidemann 2014, Ghali 2012, Wyatt 2012, Arends 2018 oraz Nowak 2018*.

Z analizy klinicznej Wnioskodawcy można wnioskować na podstawie istotnych danych zmniejszonej częstości zdarzeń związanych z narządami (badanie *Banikazemi 2007*, analiza w podgrupie populacji zgodna z protokołem) oraz skutecznego usuwania złogów Gb3 z komórek narządów i płynów ustrojowych (badanie *Eng 2001*), że stosowanie Fabrazyme w porównaniu do BSC u osób z chorobą Fabry'ego może spowalniać progresję choroby.

Dotychczas zebrane dane nie pozwalają jednoznacznie określić przewagi w skuteczności AGL-B nad AGL-A, gdyż dane te nie posiadają wystarczającej mocy statystycznej. Przedstawione przez wnioskodawcę istotne dane wskazują, że AGL-B może być skuteczniejsza w usuwaniu Gb3 oraz lyso-Gb-3 z osocza, a także w zakresie oceny bólu i funkcjonowania nerek w porównaniu do AGL-B.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniach RCT nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B a BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, a także poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem. W badaniu *Banikazemi 2007* w grupie AGL-B obserwowano istotnie statystycznie częstsze niż w grupie BSC występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przy czym jedynie u 6% chorych zdarzenia te zostały uznane przez badaczy za ciężkie, a u 4% były przyczyną przerwania badania. U większości pacjentów, u których zastosowano leczenie AGL-B doszło do wytworzenia przeciwciał anti-AGL.

W badaniu RCT *Sirrs 2014* porównującym AGL-B do AGL-A nie obserwowano różnic w częstości raportowania w odniesieniu do SAE ogółem po 2 latach (nie określono istotności statystycznej). Badaniach nRCT dla analizy bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem dodatkowym wskazują na podobny profil bezpieczeństwa obydwu badanych produktów leczniczych, nie obserwowano różnic, z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją, które występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych AGL-B. Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do obecności przeciwciał anti-AGL w populacji ogólnej i u kobiet, natomiast występowały one istotnie statystycznie częściej w podgrupie mężczyzn leczonych AGL-B.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W perspektywie NFZ z uwzględnieniem RSS, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi [redacted], natomiast przy braku stosowania ERT wynosi [redacted]. Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o [redacted]. Koszty uzyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia wynoszą odpowiednio [redacted] i są wyższe od przyjętego progu opłacalności.

W perspektywie NFZ bez uwzględnienia RSS, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi [redacted], natomiast przy braku stosowania ERT wynosi [redacted]. Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o [redacted]. Koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia wynoszą odpowiednio [redacted] i są wyższe od przyjętego progu opłacalności.

W perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi [redacted] natomiast przy braku stosowania ERT wynosi [redacted]. Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o [redacted]. Koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia ERT wynoszą odpowiednio [redacted] i są wyższe od przyjętego progu opłacalności.



W perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS, średni koszt terapii 1 pacjenta z zastosowaniem Fabrazyme wynosi [redacted], natomiast przy braku stosowania ERT wynosi [redacted]. Terapia Fabrazyme jest więc droższa od terapii bez zastosowania ERT o [redacted]. Koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz koszt uzyskania roku życia (LY) w przypadku zastosowania Fabrazyme w porównaniu do braku leczenia ERT wynoszą odpowiednio [redacted] i są wyższe od przyjętego progno opłacalności.

W analizie minimalizacji kosztów, stanowiącej analizę dodatkową (agalzydaza alfa stanowi komparator dodatkowy), wnioskodawca zestawiał wyłącznie koszty porównywanych leków Fabrazyme (agalzydaza beta) i Replagal (agalzydaza alfa). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, roczny koszt leku Fabrazyme jest niższy od rocznego kosztu leku Replagal w przypadku uwzględnienia RSS i nieuwzględnienia RSS o odpowiednio [redacted]

W perspektywie NFZ, zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS, wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi [redacted] dla opakowania 35 mg oraz [redacted] dla opakowania 5 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W perspektywie wspólnej, zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS, wartość ceny zbytu netto dla opakowań Fabrazyme, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w przypadku stosowania Fabrazyme zamiast braku leczenia ERT jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi [redacted] dla opakowania 35 mg oraz [redacted] dla opakowania 5 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W przypadku porównania Fabrazyme vs Replagal (dodatkowy komparator), cena progowa zbytu netto w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS wyniosły dla Fabrazyme 35 mg [redacted], natomiast dla Fabrazyme 5 mg [redacted]. Wyniki należy odnieść do zaproponowanej ceny zbytu netto preparatu Fabrazyme, tj. [redacted] dla opakowania zawierającego 35 mg oraz [redacted] dla opakowania zawierającego 5 mg.

W związku z faktem, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (BSC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przeprowadzana analiza wrażliwości obejmowała 18 scenariuszy. [redacted]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Fabrazyme wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [redacted] wyniosą ok. [redacted] zł w pierwszym roku, ok. [redacted] zł w drugim roku, ok. [redacted] zł w trzecim roku refundacji.

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [redacted] wyniosą w kolejnych latach ok. [redacted] zł, [redacted] zł.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W przypadku pozytywnej decyzji odnośnie refundacji agalzydazy beta i agalzydazy alfa, zasadnym byłoby połączenie programu dla leku wnioskowanego „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD 10: E.75.2)” z programem lekowym dla komparatora „Program leczenia choroby Fabry’ego agalzydazą alfa”. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów. Ocena wniosku refundacyjnego dla komparatora jest obecnie na etapie negocjacji w MZ. Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zaproponowanego programu lekowego.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (AWMSG 2006 - Walia, HAS 2002 - Francja) i 2 rekomendacje negatywne (PHARMAC 2011 – Nowa Zelandia, CEDAC 2005 - Kanada). Ponadto na stronie PBAC opublikowano informację, że w Australii lek Fabrazyme jest finansowany w ramach programu Life Saving Drugs Program od 2004 r., jednak nie odnaleziono pierwotnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Fabrazyme.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

- Ocena większości badań nRCT jest przeprowadzona w skali NICE, która w Wytycznych Agencji przeznaczona jest do badań jednoramiennych, również Wnioskodawca opisuje ten formularz oceny jako służący ocenie wiarygodności badań jednoramiennych;
- Część analiz we włączonych badaniach klinicznych została przeprowadzona w ramach analizy post-hoc. Nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach takiej analizy. W uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji) dopuszcza się wykorzystanie danych z analiz post-hoc, jednak wyniki takich analiz należy interpretować z ostrożnością.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Alegra 2012</b>	Alegra T et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Genet. Mol. Biol.</i> 2012; 35(4 (suppl)):947–954.
<b>Arends 2015</b>	Arends M et al. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. <i>Orphanet J. Rare Dis.</i> 2015; 10:77
<b>Arends 2018</b>	Arends M et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. <i>J. Med. Genet.</i> 2018; 55(5):351–358.
<b>Banikazemi 2007</b>	Banikazemi M. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. <i>Ann. Intern. Med.</i> 2007; 146(2):77
<b>Bénichou 2009</b>	Bénichou B et al. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase $\beta$ on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Mol. Genet. Metab.</i> 2009; 96(1):4–12
<b>Bierer 2006</b>	Bierer G et al. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. <i>J. Inherit. Metab. Dis.</i> 2006; 29(4):572–579.
<b>Collin 2012</b>	Collin C et al. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. <i>Eur. J. Prev. Cardiol.</i> 2012; 19(1):43–54
<b>El Dib 2010</b>	El Dib RP et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 2010; 12(5):CD006663
<b>El Dib 2013</b>	El Dib RP et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 2013; 28(2):1–61
<b>El Dib 2016</b>	El Dib R et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 2016; 25(7):CD006663
<b>El Dib 2017</b>	El Dib R et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. <i>PLOS ONE</i> 2017; 12(3):e013358
<b>Eng 2001</b>	Eng CM et al. Safety and efficacy of recombinant human $\alpha$ -Galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2001; 345(1):9–16
<b>Fellgiebel 2014</b>	Fellgiebel A et al. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. <i>Cerebrovasc. Dis.</i> 2014; 38(6):448–456
<b>Germain 2007</b>	Germain DP et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2007; 18(5):1547–1557
<b>Germain 2013</b>	Germain DP et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- $\beta$ : data from the Fabry Registry. <i>Genet. Med.</i> 2013; 15(12):958–965
<b>Germain 2015</b>	Germain DP et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. <i>J. Med. Genet.</i> 2015; 52(5):353–358
<b>Ghali 2012</b>	Ghali J et al. Effect of reduced agalsidase beta dosage in Fabry patients: the Australian experience. <i>JIMD Rep.</i> 2011; 3:33–43
<b>Hilz 2003</b>	Hilz MJ et al. Fabry disease small fiber neuropathy improves after enzyme replacement therapy. <i>Acta Paediatr.</i> 2003; 443:114
<b>Hilz 2004</b>	Hilz MJ et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. <i>Neurology</i> 2004; 62:1066–1072.
<b>Krämer 2017</b>	Krämer J et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy—new insights in efficacy of different dosages. <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> 2017
<b>Lenders 2016</b>	Lenders M et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2016; 27(3):952–962.
<b>Lidove 2010</b>	Lidove O et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease — a comprehensive review of the medical literature. <i>Genet. Med.</i> 2010; 12:668–679
<b>Linthorst 2004</b>	Linthorst GE et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. <i>Kidney Int.</i> 2004; 66(4):1589–1595.
<b>Linthorst 2010</b>	Linthorst GE et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease. <i>J. Inherit. Metab. Dis.</i> 2010; 33(Suppl 1):S133
<b>NCT00074984</b>	raport z clinicaltrial.gov, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00074984?view=results">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00074984?view=results</a> (dostęp: 29.11.2018)
<b>NCT00081497</b>	raport z clinicaltrial.gov, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00081497">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00081497</a> (dostęp: 29.11.2018)
<b>NCT00455104</b>	raport z clinicaltrial.gov, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00455104">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00455104</a> , (dostęp: 29.11.2018)
<b>Niemann 2010</b>	Niemann M et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. <i>Heart</i> 2010; 96(23):1915–1919
<b>Niemann 2011</b>	Niemann M et al. Tei index in Fabry disease. <i>J. Am. Soc. Echocardiogr.</i> 2011; 24(9):1026–1032

- Nowak 2018** Nowak A et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum lysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123(2):148–153
- Parini 2013** Parini R et al. Females and children with Anderson–Fabry disease: diagnosis, monitoring, benefits of enzyme replacement therapy (ERT) and considerations on timing of starting ERT. *Expert Opin. Orphan Drugs* 2013; 1:315–330
- Politei 2016** Politei J et al. Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same mutation: different formulations - different outcome? *Clin. Genet.* 2016; 89(1):88–92.
- Rombach 2014** Rombach SM et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; 37:341–352
- Schaefer 2009** Schaefer R et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009; 69(16):2179–2205
- Sirrs 2010** Sirrs S et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 99(4):367–373.
- Sirrs 2014** Sirrs SM et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 111(4):499–506.
- Smid 2013** Smid BE et al. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 108(2):132–137
- Thurberg 2002** Thurberg BL et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int.* 2002; 62(6):1933–1946.
- Thurberg 2009** Thurberg BL et al. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009; 119(19):2561–2567
- Tøndel 2013** Tøndel C et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24(1):137–148.
- Turberg 2004** Thurberg BL et al. Monitoring the 3-Year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122(4):900–908
- Vedder 2008** Vedder AC et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 94:319–325
- Weidemann 2014** Weidemann F et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25(4):837–849
- Wilcox 2004** Wilcox WR et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75(1):65–74
- Wyatt 2012** Wyatt K et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol. Assess.* 2012; 16(39):1–543
- Żuraw 2011** Żuraw W et al. Quality of life among Polish Fabry patients — a cross-sectional study quality of life among Polish Fabry patients. *Open Med.* 2011, 6(6):741–749

#### Rekomendacje kliniczne

- ACMG 2011** Wang RY et al. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med.* 2011 May;13(5):457–84. doi: 10.1097/GIM.0b013e318211a7e1. (dostęp: 21.11.2018 r)
- AGDHA 2013** Australian Government Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Lipiec 2013, [www.health.gov.au/lstdp](http://www.health.gov.au/lstdp). (dostęp: 21.11.2018 r)
- EFWG 2015** Biegstraaten M. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Biegstraaten et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) DOI 10.1186/s13023-015-0253-6. (dostęp: 21.11.2018 r)
- FDEG 2014** Concolino D. et al. Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson–Fabry disease. *Eur J Intern Med.* 2014 Oct;25(8):751–6. doi: 10.1016/j.ejim.2014.07.009. Epub 2014 Aug 12. (dostęp: 21.11.2018 r)
- HAS Sante 2010** Haute Autorite de Sante. Guide – affection de longue duree. Maladie de Fabry. Protocole national de diagnostic et de soins. Novembre 2010. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald\\_17\\_pnds\\_fabry\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_17_pnds_fabry_vd.pdf) (dostęp: 21.11.2018 r)
- LSD Expert Advisory Group 2013** Hughes DA. Adult Fabry disease Standard Operating Procedures. Styczeń 2013 [http://www.edrep.org/media/download\\_gallery/SOP\\_for\\_Anderson\\_Fabry\\_disease.pdf](http://www.edrep.org/media/download_gallery/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf) (dostęp: 21.11.2018 r.)
- MPE 2011** Burlina AP. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011 May 27;11:61. doi: 10.1186/1471-2377-11-61.
- Politei 2016** Politei JM et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016 Jul;22(7):568–76. doi: 10.1111/cns.12542. Epub 2016 Mar 28. (dostęp: 21.11.2018 r)
- Sirrs 2017** Sirrs S et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017. Kanada, wrzesień 2017 <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2017.pdf> (dostęp: 21.11.2018 r)

#### Rekomendacje finansowe

- AWMSG 2006** All Wales Medicines Strategy Group. Use of agalsidase beta (Fabrazyme®) within NHS Wales. No 12, Październik 2006, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/12> (dostęp: 13.11.2018 r.)

<b>CEDAC 2005</b>	Canadian Coordinating Office Health Technology Assessment. CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation. AGALSIDASE BETA RESUBMISSION (Fabrazyme® – Genzyme Canada). Maj 2005. <a href="https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fabrazyme_Resubmission_may2005.pdf">https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fabrazyme_Resubmission_may2005.pdf</a> (dostęp: 20.11.2018 r.)
<b>HAS 2002</b>	Haute Autorite de Sante. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION 20 février 2002. FABRAZYME 35 mg, poudre pour solution pour perfusion, Boîte de 1 flacon. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020878.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020878.pdf</a> (dostęp: 13.11.2018 r.)
<b>PHARMAC 2011</b>	harmacology and Therapeutics Advisory Committee. PTAC meeting held 10 & 11 November 2011 (minutes for web publishing) <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2011-11.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2011-11.pdf</a> (dostęp: 13.11.2018 r.)
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Fabrazyme	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme (23.11.2018 r.)
ChPL Replagal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Replagal (27.11.2018 r.)
AWA OT.4331.30.2018	Wniosek o objęcie refundacją leku Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)”. Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.30.2018, 4 października 2018 r.
Raport SRzChF 2018	Raport Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry’ego. Czerwiec 2018 <a href="http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport_Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf">http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport_Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf</a> (dostęp: 28.11.2018)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2018 r., poz. 106)

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry'ego. [REDACTED] Kraków, maj 2018. oraz w ramach APD: Przegląd epidemiologiczny. Choroba Fabry'ego. [REDACTED] Wersja 1.0. Kraków – Listopad 2017.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry'ego. [REDACTED], Kraków, maj 2018.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Kraków, czerwiec 2018.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Kraków, czerwiec 2018.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Kraków, czerwiec 2018.
- Zał. 6. Projekt programu lekowego