



## Rekomendacja nr 128/2018

z dnia 14 grudnia 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu: Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2) **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednak należy mieć na uwadze, że mimo zastosowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, technologia lekowa jest nieefektywna kosztowo.

Analiza kliniczna została oparta na badaniach randomizowanych porównujących zastosowanie agalzydazy beta z placebo oraz badaniach nierandomizowanych, zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych. Istotnie statystycznie wyniki analizy, jednoznacznie wskazują na spadek stężenia globotriaosyloceramidu (Gb3) w osoczu oraz akumulacji w komórkach serca, nerek i skóry. Należy mieć na uwadze, że postępująca akumulacja Gb3 w komórkach organizmu związana jest ze stopniowym upośledzeniem czynności poszczególnych narządów, co finalnie prowadzi do ich niewydolności. Ponadto w badaniu Banikazemi 2007 w populacji PP (ang. per-protocol) odnotowano, w grupie stosującej agalzydazę-beta w porównaniu do grupy stosującej leczenie objawowe, istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, który obejmuje zdarzenia nerkowe, sercowe, naczyniowo-mózgowe oraz zgony. W ramach pozostałych istotnych klinicznie punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, jednak należy mieć na uwadze, że ze względu na rzadki charakter choroby Fabry’ego, populacje w większości badaniach były małoliczne, co utrudnia opracowanie statystyczne wyników.

Dokonano również porównania wnioskowanej technologii lekowej z komparatorem dodatkowym, jakim jest agalzydaza-alfa. Warto mieć na uwadze, że skuteczność



i bezpieczeństwo obu technologii lekowych jest zbliżona, natomiast odnalezione w analizie badania, nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie takiej samej skuteczności oraz bezpieczeństwa w obu przypadkach.

W badaniach randomizowanych w odniesieniu do bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGA-b i leczenia objawowego w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, a także poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem. W badaniu Banikazemi 2007 w grupie AGA-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 AGA-b doszło do wytworzenia przeciwciał anty-AGL.

W badaniu RCT Sirrs 2014 porównującym AGA-b do AGA-a nie obserwowano różnic w częstości raportowania w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem po 2 latach (nie określono istotności statystycznej różnic). Badania nierandomizowane dla analizy bezpieczeństwa 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 AGA-b.

Wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej we wnioskowanym wskazaniu, w tym agalzydazy-beta.

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. Dodatkowo należy wskazać, że istnieje ryzyko znacznego niedoszacowania kosztów.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że przy uwzględnieniu aktualnie zaproponowanej ceny leku wystąpi znaczny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego, przy czym należy mieć na uwadze możliwe niedoszacowanie populacji wynikające z przyjętych do analizy założeń.

Mając na uwadze powyższe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne osób z chorobą Fabry'ego, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, znacznego pogłębienia instrumentu podziału ryzyka. Ze względu na ograniczenia analizy wpływu na budżet i możliwego niedoszacowania populacji docelowej zalecane jest rozważenie wdrożenia instrumentu podziału ryzyka w postaci cappingu.

## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1, fiol., EAN 5909990013654, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Fabrazyme (agalzydaza beta) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1, fiol., EAN 5909990971213, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek stosowany w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną mutacją genu kodującego enzym lizosomalny alfa-galaktozydazy A, a w efekcie jego niedoborem. Enzym ten łączy się z glikosfingolipidami, głównie z globotriaosyloceramidem (Gb3), powodując ich rozkład. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach (głównie w nerkach, sercu i mózgu) i płynach ustrojowych. Postępująca akumulacja 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.

Wyróżnia się postać klasyczną choroby 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 – 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 – naczylniaki 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.

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).

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).

## Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie nie ma w Polsce technologii lekowych działających przyczynowo, finansowanych ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Agalzydaza alfa (AGA-a) (lek Replagal), zarejestrowana na terenie Unii Europejskiej w leczeniu choroby Fabry'ego, jest obecnie stosowana w Polsce w ramach programów charytatywnych finansowanych przez podmiot odpowiedzialny. Terapia ta jest również wskazywana przez wytyczne kliniczne.

W związku z powyższym, wnioskodawca jako komparator wybrał leczenie objawowe (placebo w przypadku badań z grupą kontrolną). Wybór najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. best supportive care), jako głównego komparatora został uznany jako za zasadny. Terapię agalzydazą alfa uznano za komparator dodatkowy.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Fabrazyme, w postaci proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (5 mg lub 35 mg) zawiera substancję agalzydazę beta (AGA-b). Produkt jest podawany w postaci infuzji dożylniej.

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 śródbłonna naczyń oraz komórek mięszzowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

Wnioskowane wskazanie: „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.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa AGA-b vs BSC w oparciu o:

- randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. randomized clinical trial), prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie porównujące ocenianą interwencję z BSC:
  - Eng 2001 – okres obserwacji: 20 tygodni + od 6 do 54 miesięcy faza przedłużona; interwencja w grupie badawczej: AGA-b, interwencja w grupie kontrolnej: BSC; liczba pacjentów: grupa badawcza: 29 osób, grupa kontrolna: 29 pacjentów;

- Banikazemi 2007 – okres obserwacji: do 35 miesięcy (mediana: 18,5 miesiąca); interwencja w grupie badawczej: AGA-b, interwencja w grupie kontrolnej: BSC; liczba pacjentów: grupa badawcza: 51 osób, grupa kontrolna: 31 pacjentów;
- Bierer 2006 – okres obserwacji: od 18 miesięcy; interwencja w grupie badawczej: AGA-b, interwencja w grupie kontrolnej: BSC; liczba pacjentów: grupa badawcza: 4 osób, grupa kontrolna: 2 pacjentów;
- Badania prospektywne:
  - Collin 2012 (NOS: 6/9), Niemann 2010 (NICE: 6/8), Niemann 2011 (NICE: 6/8); liczebność pacjentów w powyższych badaniach wynosiła: w grupach BSC: od 10 do 48 pacjentów, a w grupach AGA-b: od 30 do 57 pacjentów; okresy obserwacji wynosiły: od 2,3 do 4,5 lat;
- Badania retrospektywne:
  - Nowak 2018 (NICE: 6/8), Germain 2013 (NOS: 8/9); liczebność pacjentów w powyższych badaniach wynosiła: w grupach BSC: od 19 do 48 pacjentów, a w grupach AGA-b: od 38 do 43 pacjentów; okresy obserwacji wynosiły: od 4,4 (BSC) do 4,9 lat (AGA-b) w badaniu Germain 2013, natomiast w badaniu Nowak 2018 były nieznane;
- Przekrojowe badanie Żuraw 2011.

Dodatkowe porównanie AGA-a a AGA-b wykonano w oparciu o:

- Badanie randomizowane:
  - Sirrs 2014 – badanie wieloośrodkowe, randomizowane; okres obserwacji: badanie w toku, najdłuższy dostępny okres obserwacji wynosi 8 lat; Chorzy otrzymywali agalzydazę alfa (N=18) i agalzydazę beta (N=19);
- Badania prospektywne:
  - Badanie Arends 2018 (NICE: 6/8), Linthorst 2004 (NICE: 6/8), Politei 2016 (NICE: 4/8), Tøndel 2013 (NICE: 5/8), Vedder 2008 (NICE: 7/8), Weidemann 2014 (NICE: 7/8), Wyatt 2012 (NICE: 7/8); liczebność pacjentów w powyższych badaniach wynosiła: w grupach AGA-a: od 5 do 139 pacjentów, a w grupach AGA-b: od 2 do 248 pacjentów; okresy obserwacji wynosiły: od 0,5 do 5,3 lat;
- Badania retrospektywne:
  - Ghali 2012 (NICE: 6/8), Nowak 2018 (NICE: 6/8), Smid 2013 (NICE: 6/8); liczebność pacjentów w powyższych badaniach wynosiła: w grupach AGA-a: od 5 do 139 pacjentów, a w grupach AGA-b: od 4 do 248 pacjentów; okresy obserwacji wynosiły: od 3,8 do 12 lat;

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 jakości badań randomizowanych została wykonana za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. W wyniku oceny zidentyfikowano:

- Niejasne ryzyko popełnienia błędu w ramach:
  - Metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów w badaniach Bierer 2006 oraz Eng 2001;

- Niekompletnych danych na temat efektów we wszystkich randomizowanych badaniach;
- Selektywnego raportowania w badaniu Sirrs 2014.
- Wysokie ryzyko popełnienia błędu w ramach zaślepienia badaczy i pacjentów w badaniu Sirrs 2014;
- W pozostałych przypadkach ryzyko popełnienia błędu było niskie.

W analizie klinicznej zastosowano następujące kwestionariusze oraz skale:

- BPI (krótki inwentarz bólu, ang. Brief Pain Inventory) – służy do pomiaru stopnia nasilenia dolegliwości bólowych i jego wpływu na życie pacjenta. Wyższy wynik świadczy o silniejszym bólu;
- Skala ICS (individual and composite score) – służy do oceny depozytów Gb3 w czteropunktowej skali: 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 śródbłonna;
- Kwestionariusz McGilla – w kwestionariuszu można uzyskać od 0 do 45 punktów. Wyższy wynik świadczy o większym nasileniu dolegliwości bólowych. Kwestionariusz ocenia poziom bólu w domenie sensorycznej, domenie emocjonalnej w domenie wzrokowo-analogowej (VAS, Visual Analog Scale), oraz domena natężenia bólu w trakcie badania (PPI - Present Pain Intensity).

Wyodrębnione w analizie populacje:

- PP (ang. per-protocol) – analiza populacji zgodnie z protokołem badania – analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach osób, które faktycznie zostały poddane (grupa eksperymentalna) i niepoddane (grupa kontrolna) badanej interwencji;
- ITT (ang. intention to treat) – analiza populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem - analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametr:

- HR (ang. hazard ratio) – iloraz hazardów;
- MD (ang. mean difference) – średnia różnic;
- NNT (ang. number needed to treat) – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- NNH (ang. numer needed to harm) – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Istotnymi punktami klinicznymi uwzględniając jednostkę chorobową są: złożone punkty końcowe związane z narządami, punkty związane z bólem oraz jakością życia. Istotnymi punktami uwzględniając charakter choroby są również punkty związane ze stężeniem Gb3.

## Skuteczność

### Porównanie AGA-b vs BSC

#### *Badania randomizowane*

#### Jakość życia

W badaniu Eng 2001 nie przedstawiono wyników analizy statystycznej dla porównania AGA-b vs BSC w odniesieniu do oceny jakości życia.

Odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w okresie obserwacji 5 miesięcy w ramach domen kwestionariusza SF-36 w zakresie:

- funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego w grupie stosującej AGA-b;
- funkcjonowania fizycznego oraz w zakresie związanej z bólem w grupie stosującej BSC.

#### Zdarzenia związane z narządami

W badaniu Banikazemi 2007 w populacji PP (wykluczono 8 pacjentów, u których doszło do naruszenia protokołu) w grupie AGA-b odnotowano istotnie statystycznie niższe o 61% ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (obejmującego zdarzenia nerkowe, sercowe, naczyniowo-mózgowe oraz zgonu) w porównaniu z grupą BSC: HR= 0,39 (95% CI: 0,16; 0,93) (wartość skorygowana o wyjściowy białkomocz).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do:

- Złożonego punktu końcowego w populacji ITT, zdarzeń nerkowych, zdarzeń sercowych, zdarzeń mózgowo-naczyniowych oraz zgonów.

#### Ból

W badaniach Banikazemi 2007 oraz Eng 2001 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do oceny bólu wg kwestionariusza McGilla oraz w odniesieniu do nasilenia lub zmiany nasilenia bólu neuropatycznego mierzonego kwestionariuszem BPI.

#### Stężenie i akumulacja Gb3

W badaniu Eng 2001 odnotowano istotne statystycznie:

- różnice na korzyść AGA-b w stosunku do BSC w okresie obserwacji 5 miesięcy w odniesieniu do:
  - depozytów Gb3 w komórkach śródbłonna mikronaczyń w biopsji, ocenianych w skali ICS w okresie obserwacji 5 miesięcy złożonego punktu końcowego (obejmującego komórki serca, nerek i skóry): MD= -4,8 (95% CI: -5,45; -4,15);
  - Zmian depozytów Gb3 względem wartości wyjściowej w komórkach, ocenianych w skali ICS w okresie obserwacji 5 miesięcy złożonego punktu końcowego (obejmującego komórki serca, nerek i skóry): MD= -4,30 (95% CI: -5,28; -3,32).
- w grupie AGA-b w porównaniu z grupą BSC (w okresie obserwacji 5 miesięcy) odnotowano:
  - 41-krotnie wyższe prawdopodobieństwo odnotowania braku depozytów Gb3 w śródbłonku mikronaczyń w biopsji nerek: RR=41,00 (95% CI: 2,6; 647,40);
  - 51-krotnie wyższe prawdopodobieństwo odnotowania braku Gb3 w osoczu: RR=51,00 (95% CI: 3,25; 799,95);
  - 21-krotnie wyższe prawdopodobieństwo odnotowania braku depozytów Gb3 w śródbłonku mikronaczyń w biopsji serca: RR= 21,00 (95% CI: 3,02; 145,98).

### Ocena neurologiczna

W badaniu Banikazemi 2007 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic, w zakresie parametrów neurologicznych pomiędzy porównywanymi grupami.

### Ocena nerek

W badaniu Banikazemi 2007 odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy AGA-b względem w ramach zmiany białkomoczu BSC w 6 i 12 mies. obserwacji: MD (12 miesiąc)= -0,31 (95% CI: -0,60; -0,02).

Według analizy wnioskodawcy w odniesieniu do dłuższych okresów obserwacji wyniki były nieistotne statystycznie, natomiast zgodnie z obliczeniami Agencji, wyniki były istotne statystycznie również dla pozostałych okresów obserwacji na korzyść grupy stosującej AGA-b.

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.

Należy jednak wskazać, że analizie w podgrupach:

- roczna redukcja eGFR u pacjentów z grupy AGA-B była:
  - mniejsza względem grupy BSC u pacjentów z wyjściowym eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok: AGA-B – -1,51 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs BSC – -5,09 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
  - większa względem grupy BSC u pacjentów z wyjściowym eGFR ≤60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok: AGA-B – -4,20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs BSC – -3,02 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- roczna zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w grupie AGA-B była:
  - nieznacznie mniejsza względem grupy BSC u pacjentów z wyjściowym poziomem kreatyniny >1,5 dl/mg/rok: AGA-B – -0,05 dl/mg/rok vs BSC – -0,043 dl/mg/rok;
  - nieznacznie większa względem grupy BSC u pacjentów z wyjściowym poziomem kreatyniny ≤1,5 dl/mg/rok: AGA-B – -0,022 dl/mg/rok vs BSC – -0,033 dl/mg/rok;

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

### Próba wysiłkowa

Zgodnie z obliczeniami Agencji, w badaniu Bierer 2006 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami AGA-b i BSC w ramach punktów końcowych związanych z próbą wysiłkową.

### *Badania nierandomizowane*

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych.

#### Jakość życia

W badaniu przekrojowym Żuraw 2011 (oceniającym jakość życia chorych) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w jakości życia ocenianych kwestionariuszem SF-36, EQ-VAS oraz w poszczególnych domenach EQ-5D.

W ogólnym wyniku jakości życia wg EQ-5D zaobserwowano nieco wyższe wartości średnie u pacjentów z grupy AGA-B niż BSC, jednakże nie jest możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej.

### Porównanie AGA-a vs AGA-b

Ze względu na fakt, że AGA-a stanowi jedynie komparator dodatkowy zdecydowano zaprezentować podsumowanie wyników.



### *Badanie randomizowane*

W badaniu Sirrs 2014 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (zdarzeń związanych z nerkami lub sercem, zdarzenia naczyniowo-mózgowe, śmierć) oraz ocenianych parametrów nerek i serca.

Należy jednak mieć na uwadze, że badanie jest w toku i nie można ostatecznie stwierdzić czy w ramach różnic w wynikach odnoszących się do powyższych punktów końcowych nie zostanie osiągnięta istotność statystyczna.

### *Badania nierandomizowane*

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

Odnotowano również istotne statystycznie wyniki na korzyść AGA-B w odniesieniu do:

- oceny nerek – parametr eGFR;
- Oceny serca – spadek LVMI (indeks masy lewej komory serca (left ventricular index mass));
- Nasilenia objawów choroby – rogówka wirowata (NNT = 5 95% CI, [3; 45]);
- Stężenia i akumulacji Gb3 – stężenia Gb3 w osoczu oraz stężenia lyso-Gb3 w osoczu;
- Bólu i jakości życia – nasileniu bólu (NNT = 1, 95% CI, [1;2]), zaprzestania stosowania analgetyków (NNT = 2, 95% CI, [1; 6]), zmniejszenia dawki analgetyków (NNT = 1, 95% CI, [1; 2]).

Obserwacja dotycząca oceny bólu odnosiła się do niewielkiej grupy pacjentów.

W ramach punktów końcowych odnoszących się do nasilenia objawów choroby, odnotowano istotne statystycznie zmniejszone pocenie wśród pacjentów stosujących AGA-a (NNH=4, 95% CI, [2; 52]).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do:

- Zdarzeń związanych z narządami;
- Oceny neurologicznej
- innych punktów końcowych niż wymienione powyżej w ramach oceny nerek, serca, nasilenia objawów choroby, stężenia i akumulacji Gb3, bólu i jakości życia.

### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie AGA-b vs BSC na podstawie badań randomizowanych

W porównaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do zgonów.

W badaniu Banikazemi 2007 w grupie AGA-b obserwowano istotnie statystycznie wyższe o 88% ryzyko wystąpienia AEs (zdarzenia niepożądane (adverse events)) związane z leczeniem niż w grupie BSC: RR=1,88 (95% CI: 1,08; 3,28), NNH=3 (95% CI: 2; 13).

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 AGA-b doszło do wytworzenia przeciwciał anty-AGL:

- W badaniu Banikazemi 2007 w okresie obserwacji 35 miesięcy u 68% (43/63) pacjentów;
- W badaniu Eng 2001 w okresie obserwacji 5 miesięcy u 83% (24/29) pacjentów.

W badaniach Banikazemi 2007 oraz Eng 2001 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGA-B a BSC w częstości występowania:

- AEs: ogółem, poważnych, skutkujących przerwaniem terapii, skutkujących modyfikacją lub tymczasowym przerwaniem infuzji leku;
- SAE (poważne zdarzenia niepożądane): ogółem, związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania badania.

W badaniu Banikazemi 2007 w okresie obserwacji 35 miesięcy odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w grupie AGA-b w porównaniu do grupy BSC:

- Blisko 11 krotnie w odniesieniu do występowania dreszczy – RR=10,94 (95% CI: 1,54; 77,95);
- 8,5 krotnie w odniesieniu do występowania gorączki – RR=8,51 (95% CI: 1,18; 61,58);
- 8 krotnie w odniesieniu do występowania reakcji związanych z infuzją – RR=2,47 (95% CI: 1,21; 4,88)

Poszczególne zdarzenia zaliczane do SAE nie przekraczały 4% w grupie AGA-b, a ich częstość była zbliżona do częstości raportowanej w grupie BSC.

W badaniu *Eng 2001* wśród AEs istotnie statystycznie częściej w grupie AGA-b niż BSC obserwowano występowanie dreszczy.

#### Porównanie AGA-B vs AGA-A

Ze względu na to, że AGA-A stanowi komparator dodatkowy zdecydowano zaprezentować jedynie podsumowanie wyników.

#### *Badania randomizowane*

Według autorów publikacji Sirrs 2014 nie zaobserwowano różnic w częstości raportowania SAE ogółem między AGA-B i AGA-A w okresie obserwacji 2 lat.

#### *Badania nierandomizowane*

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 AGA-b (NNH = 2, 95% CI, [1; 8]).

Odnotowane o 86% wyższe ryzyko obecności przeciwciał anty-AGL w populacji mężczyzn: RR=1,86 (95% CI: 1,04; 3,31). Należy jednak wskazać, że wynik odnoszący się do RR jest na granicy istotności statystycznej.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do obecności przeciwciał anty-AGL w populacji ogólnej i u kobiet.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Fabrazyme, wskazują na zdarzenia niepożądane zgłaszanych:

- bardzo często [ $\geq 1/10$ ] należą: dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i parestezje;
- często [ $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ] to: zapalenie nosogardzieli, zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie, zwiększone łzawienie, szum w uszach, zawroty głowy, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, błądność, 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.

U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje anafilaktoidalne.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte ChPL Fabrazyme związane są z immunogennością, reakcjami związanymi z infuzjami, nadwrażliwością (reakcja typu alergicznego), chorobami nerek.

W komunikacie Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z 2009 r. zamieszczono informację o potencjalnym zanieczyszczeniu m.in. produktu leczniczego Fabrazyme. Ze względu na konieczność kontynuowania terapii potencjalnie zanieczyszczone partie nie zostały wycofane z obrotu.

Odnaleziono 5 komunikatów Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydanych od czerwca do września 2010. Komunikaty dotyczyły o zmniejszonych dostaw produktu leczniczego Fabrazyme.

Wydano zalecenia odnośnie do pierwszeństwa dostępu do produktu leczniczego, możliwości redukcji dawki oraz potrzeby monitorowania pacjentów. W lipcu 2010 roku wskazano na możliwość rozważenia zmiany produktu leczniczego na preparat Replagal u pacjentów stosujących zredukowaną dawkę Fabrazyme.

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.

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.

Komunikat URPL Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych 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.),

### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, niewielkiej ilości odnotowanych istotnych klinicznie punktów końcowych w ramach, którego wyniki byłyby istotne statystycznie. Część uwzględnionych punktów końcowych, dla których można było określić istotność statystyczną jest surogatowymi punktami.

Na niepewność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- W związku z czasowymi ograniczeniami do dostępu produktu leczniczego zawierającego AGA-b, w niektórych badaniach pacjenci stosowali przez pewien czas AGA-a (Wyatt 2012, Sirrs 2014). Ze względu na niewielką ilość pacjentów i okres obserwacji, istnieje możliwość, że ograniczenie to nie ma istotnego znaczenia w odniesieniu do wyników;
- Niewielka liczba pacjentów włączonych do niektórych badań (Bierer 2006, Tøndel 2013, Politei 2016). Liczba pacjentów w badaniach randomizowanych również była stosunkowo niewielka, co utrudnia statystyczne opracowanie wyników. Należy mieć jednak na uwadze, że choroba Fabry'ego jest chorobą rzadką i ten fakt wpływa w znaczący sposób na liczebność włączonych do badań populacji;
- W części badań populacja była szersza niż uwzględniona w programie lekowym, co może być związane m.in. ze zmianami diagnostycznymi, które zmieniały się na przestrzeni lat. Utrudnia to jednak jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii lekowej w grupie pacjentów sprecyzowanych przez wskazanie i program lekowy;
- Włączani do badań pacjenci nie zawsze
- W niektórych badaniach (Niemann 2010, Niemann 2011) mogli uczestniczyć ci sami pacjenci, natomiast ze względu na różne punkty końcowe, nie wpływa to istotnie na analizę;
- Większość badań nie uwzględnia oceny analizy bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej;
- W niektórych badaniach uwzględniono pacjentów młodszych niż przewiduje ChPL – badanie Sirrs 2014, pacjenci od 5 r.ż. (średni wiek= 43 lata) oraz badanie Tøndel 2013, jeden z pacjentów włączonych do badania był w wieku 7 lat;
- W większości przypadków ocenianych punktów końcowych, dane nie pozwalają na wnioskowanie na temat istotności statystycznej, co utrudnia wyciągnięcie ostatecznych wniosków;
- W badaniu Sirrs 2014 uzyskane wyniki odnoszące się do nasilenia objawów choroby cechują się ograniczoną wiarygodnością, ze względu na dużą różnicę w obu grupach w odsetku pacjentów doświadczających powyższych objawów chorobowych wyjściowo;

- 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 jest zbyt mała 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. Ponadto, nie ma aktualnie dostępnych wyników dla II rzędowych punktów końcowych. Badanie nie zostało zaślepienie;
- W niektórych badaniach nie określono okresu leczenia lub obserwacji (Wyatt 2012, Germain 2013);
- Część danych wykorzystanych w analizie było odczytywanych z wykresów, co może znacznie wpłynąć na ich dokładność.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 PLN (3 x 46 651 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów dla porównania wnioskowanej technologii lekowej z leczeniem objawowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto dożywni horyzont czasowy oraz roczny cykl leczenia.

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty leku, jego podania, monitorowania i diagnostyki leczenia oraz stanów zdrowia. Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie AGA-b w porównaniu z BSC generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:

- Z perspektywy NFZ:
  - [redacted] –z RSS;
  - [redacted] – bez RSS.

Wartość ICUR z perspektywy wspólnej nieznacznie się różni od powyższych.

Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wnioskowana interwencja jest zatem skuteczniejsza i droższa od komparatora.

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 po uwzględnieniu RSS:

- [redacted] dla opakowania 35 mg;
- [redacted] dla opakowania 5 mg.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Przeprowadzana analiza wrażliwości wskazuje, że [redacted]

Dla porównania Fabrazyme z preparatem Replagal przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, gdzie przyjęto roczny horyzont.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, roczny koszt leku Fabrazyme [redacted] od rocznego kosztu leku Replagal o:

- [redacted] z RSS;
- [redacted] bez RSS.

Cena progowa zbytu netto w wariancie 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.

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że wykorzystany model ekonomiczny umożliwia uwzględnienie wyłącznie jednego zdarzenia w cyklu, natomiast w rzeczywistości mogą wystąpić co najmniej dwa zdarzenia równocześnie. Podobnie wygląda kwestia powikłań, gdzie dodatkowo występowanie jednego powikłania zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego. Powyższe ograniczenia

powodują możliwe niedoszacowanie kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii lekowej.

Warto w tym miejscu wskazać, na [REDAKT] koszty produktu leczniczego Fabrazyme w stosunku do Replagalu (który również podlegał ocenie Agencji) w horyzoncie dożywotnym: odpowiednio [REDAKT] vs [REDAKT]. Jednakże stosowanie Fabrazyme generuje [REDAKT] QALY względem BSC [REDAKT] Replagal ([REDAKT] dla Fabrazyme vs [REDAKT] dla Replagalu) co ostatecznie wpływa [REDAKT] ICUR dla Fabrazyme.

[REDAKT] w analizach na podstawie innych źródeł danych odnośnie użyteczności stanów zdrowia: w analizie dla Fabrazyme były to badania Arends 2017 i Miners 2002, a w Replagalu badania Arends 2018 (to samo badanie co Arends 2017) i Rombach 2013.

Należy również mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej oraz wykorzystanych do jej przeprowadzenia badań, stanowią ograniczenia analizy ekonomicznej.

Ponadto na wiarygodność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Istnieją rozbieżności pomiędzy czasem do wystąpienia powikłań w modelu ekonomicznym a badaniami obserwacyjnymi (Sims 2009, Ortiz 2009), co może spowodować niedoszacowanie efektów zdrowotnych;
- W modelu ekonomicznym przyjęto upraszczające założenie, że transplantacja nerki wykonana jest ze 100% skutecznością i pacjenci nie przechodzą już do stanu schyłkowej niewydolności nerek. Odsetki transplantacji określono niezależnie od wieku i stanu pacjenta. Ograniczenie to może wpłynąć na niedoszacowanie kosztów stanów zdrowia.

Na niepewność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- W analizie podstawowej przedstawione koszty monitorowania zostały określone na podstawie diagnostyki i monitorowania programów lekowych dotyczących lizosomalnych chorób spichrzeniowych, co powoduje niepewność oszacowań. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz gdzie powyższe koszty wyceniono na podstawie obowiązujących zarządzeń prezesa NFZ.
- Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia niektórych powikłań;

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji z uwagi na brak refundowanego komparatora w postaci leczenia przyczynowego.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej, która ze względu na brak współpłacenia pacjenta jest zbliżona do perspektywy płatnika publicznego.

W analizie przyjęto 3 letni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których produkt leczniczy Fabrazyme może być zastosowany w kolejnych latach wynosić będzie:

- [redacted] pacjentów w 1 roku;
- [redacted] pacjentów w 2 roku;
- [redacted] pacjentów w 3 roku;

W ramach analizy uwzględniono koszty leku wnioskowanego, podania leku, monitorowania i diagnostyki w programie lekowym oraz stanów zdrowia.

Zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawca oszacował, że finansowanie leku Fabrazyme spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS) w pierwszym roku;
- [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS) w drugim roku;
- [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS) w trzecim roku.

Analiza wrażliwości

Największy [redacted]

Ograniczenia

[redacted]

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. Ponadto, w analizie podstawowej wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme

Na wiarygodność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Oszacowania liczebności populacji zostały wykonane na podstawie danych pochodzących od Stowarzyszenia rodzin z Chorobą Fabry'ego, co może powodować niedoszacowanie populacji;
- Pacjentom aktualnie otrzymującym leczenie w ramach programów charytatywnych, ze względu na brak danych odnośnie pacjentów, którzy otrzymują produkt leczniczy Replagal, przyjęto ich charakterystykę, taką samą jak pacjentów otrzymujących Fabrazyme w ramach programu charytatywnego, co może wiązać się z rozbieżnościami.

Tym samym oszacowania kosztów mogą być zaniżone, a ich dystrybucja pomiędzy latami analizy rozbieżna od prezentowanej.

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

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Pomimo uwzględnienia propozycji instrumentu podziału ryzyka przez wnioskodawcę, nie wpływa on znacząco na wyniki analiz w wariantach z uwzględnieniem RSS - technologia nie jest efektywna kosztowo a obciążenie budżetu płatnika nie zmniejsza się w istotny sposób. Tym samym ryzyko finansowe związane z pozytywną decyzją refundacyjną pozostaje wysokie i zasadne byłoby pogłębienie propozycji przez wnioskodawcę. Uwzględniając niepewności związane z oszacowaniami populacji w analizie wpływu na budżet, warto byłoby również rozważyć wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka opartego na cappingu.

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

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla obu agalazydaz, 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 agalazydazą alfa”. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów. Ocena wniosku refundacyjnego dla komparatora jest obecnie na etapie negocjacji w Ministerstwie Zdrowia.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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 Fabryzyme we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Fabry'ego:

- HAS 2010 (Haute Autorité de Santé) – Francja;
- EFWG 2015 (European Fabry Working Group) – Europa;
- LSD (Expert Advisory Group) 2013 – Wielka Brytania;
- ACMG 2011 (American College of Medical Genetics)– USA;
- MPE 2011 – międzynarodowy panel ekspertów;
- FDWG 2014 (Fabry Delphi working group) – międzynarodowi eksperci;
- AGDHA 2013 (Australian Government Department of Health and Ageing) – Australia;
- Sirrs 2017 – Kanada, panel ekspertów;
- Politei 2015 – międzynarodowi eksperci;

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

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

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, w odniesieniu do leku Replagal, odnaleziono 4 rekomendacje:

- PHARMAC 2011 (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee)– Nowa Zelandia;
- AWMSG 2006 (All Wales Medicines Strategy Group)– Walia;
- CEDAC 2005 (Canadian Coordinating Office Health Technology Assessment) –Kanada;
- HAS 2002 (Haute Autorité de Santé)–Francja.

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę:

- lek Fabrazyme w dawce 5 mg jest obecnie refundowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych);
- lek Fabrazyme w dawce 35 mg jest obecnie refundowany w 29 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Poziom refundacji we wszystkich krajach wynosi 100%.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 17.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.2449.2018.PB oraz PLR.4600.2448.2018.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Fabrazyme (agalzydaza beta), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol., EAN 5909990013654 oraz Fabrazyme (agalzydaza beta), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 35 mg, 1 fiol., EAN 5909990971213 we wskazaniu: we wskazaniu: „Leczenie

choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)“

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)“
2. Raport nr OT.4331.39.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)“