

Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry`ego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2018

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Amicus Therapeutics.

Zamawiający

Amicus Therapeutics, Inc.
1 Cedar Brook Drive
Cranbury, NJ 08512

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	12
1 Cel raportu	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	15
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	16
3 Metody	17
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	17
3.1.1 Kryteria włączenia	17
3.1.2 Kryteria wykluczenia	18
3.2 Źródła danych	19
3.3 Strategia wyszukiwania badań	19
3.4 Selekcja informacji	23
3.5 Ocena wiarygodności badań	23
3.6 Strategia ekstrakcji danych	24
3.7 Analiza statystyczna	24
4 Wyniki przeglądu systematycznego	25
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	25
4.1.1 NICE 2016	25
4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych	25
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	27
4.2.1 Metody badań randomizowanych	29
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	34
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	35
4.2.4 Charakterystyka populacji	36
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	43
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	44
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	47
5 Analiza skuteczności klinicznej	48
5.1 Porównanie migalastat vs placebo	49
5.1.1 Czynność nerek	51
5.1.1.1 eGFR _{CKD-EPI}	51
5.1.1.2 mGFR _{iohexol}	52
5.1.1.3 Stężenia białka w dobowej dawce moczu	52
5.1.2 Wskaźnik masy lewej komory serca	52
5.1.3 Ocena objawów żołądkowo-jelitowych	53
5.1.4 Parametry biochemiczne	54

5.1.4.1	Liczba inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek.....	54
5.1.4.2	Stężenie lizo-Gb3 w osoczu.....	55
5.1.4.3	Stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu.....	55
5.2	Porównanie migalastat vs ETZ	56
5.2.1	Złożone punkty końcowe	58
5.2.1.1	Zdarzenia nerkowe, sercowe lub naczyniowo-mózgowe łącznie	59
5.2.1.2	Zdarzenia nerkowe	59
5.2.1.3	Zdarzenia sercowe.....	60
5.2.1.4	Zdarzenia naczyniowo-mózgowe.....	61
5.2.2	Czynność nerek	62
5.2.2.1	eGFR _{CKD-EPI}	62
5.2.2.2	eGFR _{MDRD}	62
5.2.2.3	mGFR _{iohexol}	63
5.2.2.4	Stężenia białka w dobowej dawce moczu	63
5.2.3	Czynność serca	63
5.2.3.1	Wskaźnik masy lewej komory serca	63
5.2.3.2	Grubość rozkurczowa tylnej ściany lewej komory.....	64
5.2.3.3	Grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej	64
5.2.3.4	Frakcja wyrzutowa lewej komory	65
5.2.3.5	Funkcja rozkurczowa.....	65
5.2.3.5.1	Prawidłowa funkcja rozkurczowa	65
5.2.3.5.2	Upośledzona relaksacja.....	66
5.2.3.5.3	Restrykcyjny profil napełniania	67
5.2.3.6	Funkcja skurczowa.....	67
5.2.3.6.1	Prawidłowa funkcja skurczowa	68
5.2.3.6.2	Łagodna dysfunkcja skurczowa	68
5.2.3.6.3	Umiarkowana dysfunkcja skurczowa.....	69
5.2.4	Wyniki zgłaszane przez pacjentów.....	70
5.2.4.1	Jakość życia - kwestionariusz SF-36v2	70
5.2.4.2	Ból - kwestionariusz BPI-SF	71
5.2.5	Parametry biochemiczne	71
5.2.5.1	Stężenie lizo-Gb3 w osoczu.....	71
5.2.5.2	Aktywność α-galatozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi.....	72
6	Analiza bezpieczeństwa.....	74
6.1	Porównanie migalastat vs placebo	74
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	75
6.1.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	76
6.1.3	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	78
6.1.4	Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.....	79

6.2	Porównanie migalastat vs ETZ	81
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	82
6.2.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	83
6.2.3	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	89
7	Wyniki przedłużonych obserwacji	90
7.1	Badanie FACETS	90
7.2	Badanie ATTRACT	91
8	Analiza efektywności praktycznej	92
8.1	Muentze 2017	92
8.2	Ocena jakości badań	93
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa	94
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 94	
9.2	Europejska Agencja Leków	94
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	94
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	94
10	Ograniczenia	97
11	Dyskusja	100
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	106
13	Wnioski	113
14	Aneks	116
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad	116
14.2	Arkusze oceny badania wg Cochrane	117
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	119
14.4	Spis badań włączonych	124
14.5	Spis badań wykluczonych	128
14.6	Kwestionariusze stosowane w badaniach pierwotnych	129
14.7	Krytyczna ocena badań pierwotnych	130
14.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	135
	Spis rysunków	137
	Spis tabel	141
	Bibliografia	144

Wykaz skrótów i akronimów

ACC/AHA	ang. <i>American College of Cardiology/ American Heart Association</i>
ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
ETZ	enzymatyczna terapia zastępcza
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
Gb3	globotriazylosfingozyna
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GL-3	trihexozyd ceramidu ang. <i>globotriaosylceramide</i>
GLA	α -galaktozydaza A
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
lizo-Gb3	deacylowana forma globotriaosylosfingozyny (Gb3)
LVMi	wskaźnik masy lewej komory serca (ang. <i>left ventricular mass index</i>)
MIG	migalastat
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHCI	ang. <i>National Health Care Institute</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	ang. <i>number needed to harm</i>
NNT	ang. <i>number needed to treat</i>
NSGC	ang. <i>National Society of Genetic Counselors</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRChF	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania migalastatu (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21).

Wg wytycznych praktyki klinicznej, standardem w leczeniu choroby Fabry'ego jest enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy β . Oprócz ww. substancji, jedyną technologią zatwierdzoną w leczeniu choroby Fabry'ego jest migalastat. Równolegle do leczenia przyczynowego, chorzy powinni przyjmować terapie wspomagające, mające na celu leczenie powikłań (m.in. białkomoczu, bólu, nadciśnienia) oraz zmniejszanie ryzyka powikłań.

Z uwagi na brak refundowanej substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego są naturalny przebieg choroby (placebo, brak aktywnego leczenia przyczynowego + BSC; komparator podstawowy) oraz enzymatyczna terapia zastępcza w postaci agalzydazy α i agalzydazy β (z uwagi na dostęp chorych w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta) - komparator dodatkowy (patrz: ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018).

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań jednoramiennych za pomocą skali NICE.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo i enzymatyczną terapią zastępczą. Przy pomocy zastosowanej strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej migalastatu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Wynik przeglądu

Do dnia 6 września 2018 r. w bazach: *Pubmed*, *Embase* i *Cochrane* zidentyfikowano dwa opublikowane randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z placebo (badanie FACETS, komparator główny) oraz z enzymatyczną terapią zastępczą (badanie ATTRACT, komparator dodatkowy).

Badanie FACETS to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do braku aktywnego leczenia przyczynowego, natomiast badanie ATTRACT to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane

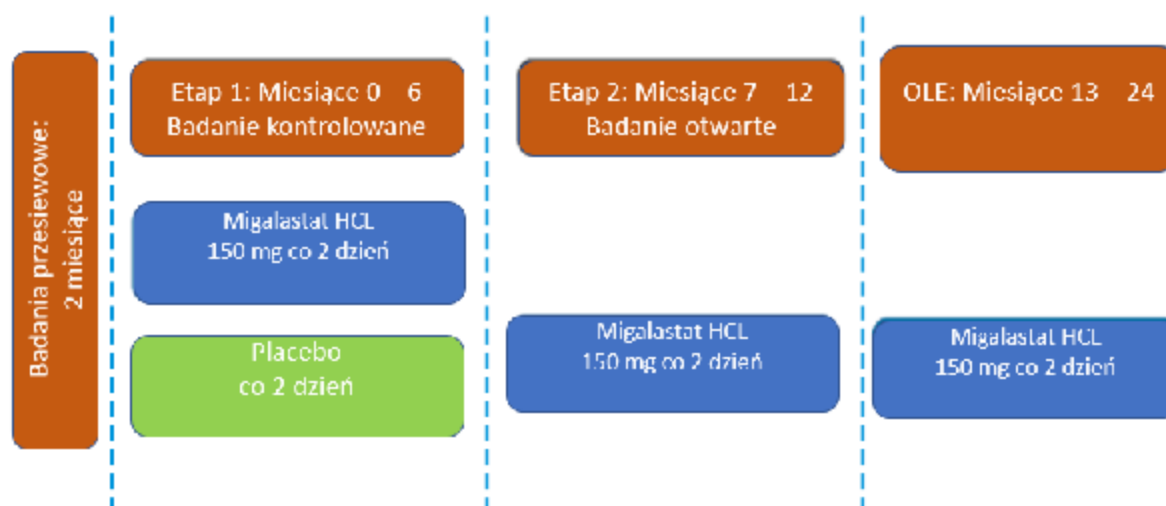
badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza α i agalzydaza β). Kwalifikowani do badania ATTRACT chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie w ramieniu ETZ lub zmieniali terapię na migalastat.

Niniejsza analiza skuteczności dla porównania migalastatu i placebo uwzględnia jedynie wyniki uzyskane w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu („ITT-suitable”; N=50) w badaniu FACETS. Populacja ta jest zgodna z populacją wnioskowaną. Ocena bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów. Ocena skuteczności w badaniu ATTRACT przeprowadzono w populacji m-ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i których współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) został oznaczony przed rozpoczęciem badania oraz w jego trakcie, natomiast ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

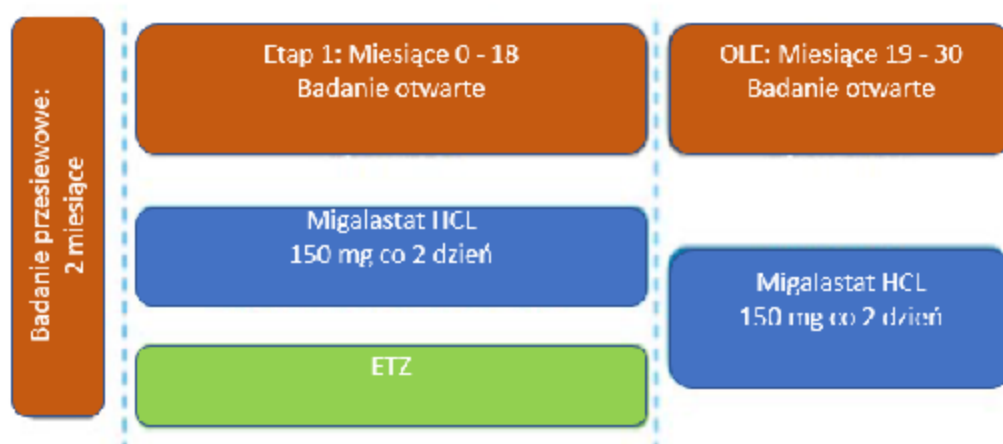
Pacjenci w tych badaniach wykazywali pełne spektrum nasilenia objawów klinicznych związanych z chorobą Fabry'ego. Prawie wszyscy pacjenci randomizowani do badań FACETS i ATTRACT mieli ciężkie objawy choroby, o czym świadczy bardzo wysoki odsetek pacjentów z zajęciem wielu narządów. Ogółem, 94% pacjentów w badaniu FACETS i 88% pacjentów w badaniu ATTRACT miało objawy zajęcia chorobą w co najmniej 2 z 3 kluczowych układów narządowych (nerki, serce i układ mózgowo-naczyniowy).

W analizie głównej uwzględniono wyniki z pierwszego etapu badań FACETS i ATTRACT, tj. etapu podczas którego pacjenci pozostawali leczeni migalastatem lub komparatorem w ramach danego ramienia badania (etapy, podczas których wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowali jedynie migalastat przedstawiono uzupełniająco). Czas trwania tego etapu w badaniach włączonych do analizy wynosił odpowiednio 6 i 18 miesięcy w badaniu FACETS i ATTRACT (patrz Ryc. 1 oraz Ryc. 2).

Ryc. 1. Projekt badania FACETS.



Ryc. 2. Projekt badania ATTRACT.



Analiza skuteczności

W przypadku porównania migalastatu z placebo wykazano istotne statystycznie przewagi migalastatu w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmniejszenie liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
- zmniejszenie stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu (minimalna istotna klinicznie zmiana).

Dodatkowo, w badaniu FACETS wykazano, że w przypadku biegunki między stanem początkowym a 6 miesiącem wystąpił istotny statystycznie spadek objawów w porównaniu do grupy placebo ($p = 0,03$).

Ponadto, w badaniu FACETS wykazano trend w kierunku spadku stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w grupie migalastatu w porównaniu do placebo, ale uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego ocenianego w badaniu FACETS (odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w 6 miesiącu w stosunku do wartości początkowych) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania. Jednakże, ten punkt końcowy został oceniany jedynie w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy (także chorzy z mutacją nie wrażliwą na działanie migalastatu), a więc populacji szerszej niż wnioskowana. Z uwagi na ten fakt, nie włączono tego punktu końcowego do niniejszej analizy.

W ostatnim, trzecim okresie badania klinicznego FACETS zbadano czynność nerek u pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu. W ramieniu placebo, po zmianie leczenia na migalastat, pacjenci byli leczeni przez ogółem 18 miesięcy, natomiast pacjenci z ramienia migalastatu byli leczeni tym lekiem łącznie przez 24 miesiące. Pacjenci otrzymujący migalastat doświadczyli stabilizacji czynności nerek po 18/24 miesiącach leczenia. Ponadto zaobserwowano znaczny spadek wartości wskaźnika masy lewej komory

(LVMI) w porównaniu z wartością początkową u pacjentów z mutacją wrażliwą - wyjściowa wartość LVMI spadła z 96,5 g/m² o 7,69 g/m² (95% CI: -15,4; -0,009).

Ponadto, w grupie pacjentów z mutacją wrażliwą na leczenie migalastatem, którzy rozpoczęli leczeniem migalastatem po 6 miesiącach badania FACETS, liczba inkluzji GL-3 w kapilarach śródmiąższowych nerki oraz poziom lizo-Gb3 w osoczu zmniejszyła się znacząco po dodatkowych 6 miesiącach leczenia do poziomu osiągniętego przez grupę pacjentów z mutacją nadającą się do leczenia leczonych migalastatem od początku badania.

Na podstawie powyższych wyników oraz wyników długofalowego badania zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego wykazano, że migalastat jest skuteczny w zakresie stabilizacji czynności nerek i zapobiegania dalszemu postępowi choroby, a tym samym rozwojowi poważnych powikłań klinicznych. Jednocześnie wykazano istotną poprawę funkcji serca wyrażoną za pomocą LVMI. Badanie wykazało wyraźne potwierdzenie, że migalastat jest pożądanym lekiem dla pacjentów z chorobą Fabry'ego z wrażliwymi mutacjami.

W przypadku porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą wykazano istotną statystycznie przewagę migalastatu w zakresie zwiększenia aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych. Wynik tego punktu końcowego potwierdza mechanizm działania migalastatu, który przywraca aktywność α -galaktozydazy A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów (MIG ChPL).

Pod względem klinicznych punktów końcowych migalastat i ETZ miały porównywalny wpływ na stabilizację czynności nerek, jednakże wskaźnik masy lewej komory serca był znacząco zmniejszony w ramieniu migalastatu, podczas gdy nie zaobserwowano znaczącej zmiany u tych pacjentów, którzy pozostali na ETZ. Rozwój hipertrofii jest ważnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z chorobą Fabry'ego, pomimo leczenia ETZ. Biorąc pod uwagę główną rolę hipertrofii w kardiomiopatii w przebiegu choroby Fabry'ego i jej wartość prognostyczną jako czynnika ryzyka dla wczesnej umieralności, obniżenie LVMI jest ważną miarą ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą Fabry'ego (Wanner 2018). Opisane zmniejszenie LVMI należy postrzegać jako przewagę migalastatu nad ETZ.

Ponadto, w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był numerycznie mniejszy w grupie migalastatu niż w grupie enzymatycznej terapii zastępczej (29% vs 44%), jednak nie uzyskał istotności statystycznej. Podobne wyniki osiągnięto analizując oddzielnie zdarzenia nerkowe, sercowe oraz naczyniowo-mózgowe. Częstość występowania tych zdarzeń u pacjentów leczonych migalastatem w fazie przedłużonego badania (30 miesięcy) była podobna do tej obserwowanej w pierwszym etapie badania i wynosiła 32% (MIG ChPL).

Wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych (mGFR_{iohexol} i eGFR_{CKD-EPI}) wyraźnie wykazały, że czynność nerek pozostaje stabilna przez 18 miesięcy w przypadku stosowania migalastatu, a porównywane terapie mają podobną skuteczność w zakresie zachowania czynności nerek.

Ponadto migalastat wykazał podobną skuteczność w szeregu drugorzędowych punktów końcowych, takich jak ocena szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego alternatywną metodą (eGFR_{MDRD}) i inne parametry sercowe, lub wyniki kwestionariuszy SF-36 i BPI.

Stężenie lizo-Gb3 w osoczu pozostało na niskim i stabilnym poziomie, co najlepiej obrazuje porównanie z wynikami osiąganymi przez pacjentów z mutacją niewrażliwą na działanie migalastatu. Przyjmujący migalastat pacjenci z mutacją niewrażliwą na jego działanie, a więc pacjenci, u których stosowane leczenie przyczynowe nie jest skuteczne, mieli znacznie zwiększony poziom lizo-Gb3 w osoczu w porównaniu do pacjentów przyjmujących ETZ. Wynik ten potwierdza mechanizm działania migalastatu.

Stabilizacja parametrów nerkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) i sercowych oraz brak statystycznych istotnie różnic pomiędzy ramionami badania ATTRACT w zakresie ocenianych punktów końcowych wykazują, że zmiana terapii z ETZ na migalastat utrzymuje dotychczasowe korzyści z leczenia, a te dwie terapie można uznać za równie skuteczne. Oprócz osiągnięcia bezpośrednich efektów terapeutycznych, pacjenci stosujący migalastat mogą odnieść korzyść z poprawy jakości życia związanej z przyjmowaniem leku doustnie zamiast leczenia dożylnego.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu FACETS porównującym stosowanie migalastatu z placebo częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych i poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w analizowanych ramionach badania. Częstość występowania bólu kończyn w odniesieniu do parametru bezwzględnego była istotnie statystycznie większa w grupie placebo niż w grupie migalastatu, natomiast w odniesieniu do parametru względnego jest nieistotna statystycznie (OR=0,10 [95%CI: 0,00; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [-0,24; -0,0007], p=0,049, NNH_{6miesiący}=8 [95%CI: 4; 1407]). Częstość występowania innych poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz placebo.

W badaniu ATTRACT porównującym stosowanie migalastatu z ETZ częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w analizowanych ramionach badania, jednakże, poważne zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością w ramieniu migalastatu (19%) niż w ramieniu ETZ (33%), jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Zdarzenia niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter i zostały ocenione jako nie mające związku z przyjmowaną terapią.

W obydwu włączonych do analizy badaniach klinicznych nie raportowano śmierci żadnego z pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem migalastatu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (MIG ChPL).

Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, migalastat w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania oraz na terapię o co najmniej podobnej skuteczności w bezpośrednim porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza α i agalzydaza β), obecnie nie refundowanej w Polsce.

Za wysoką jakością dowodów naukowych przemawia dostępność dwóch randomizowanych badań klinicznych, co wyróżnia ocenianą terapię w analizowanej populacji chorych na tle innych chorób sierocych. Interpretując wyniki poszczególnych punktów końcowych należy

mieć na uwadze, że choroba Fabry'ego jest chorobą sierocą i badania włączone do analizy przeprowadzone zostały na niewielkiej populacji chorych, co może wpływać na brak istotności statystycznej pomimo znacznej przewagi numerycznej migalastatu nad komparatorem.

Poszczególne oceniane punkty końcowe miały charakter miar laboratoryjnych, jednakże udowodniono zależności między nimi a twardymi punktami końcowymi. Ograniczone długości badań klinicznych włączonych do analizy oraz przewlekły charakter choroby uniemożliwiają bezpośrednio wykazanie przewag migalastatu w zakresie twardych punktów końcowych w warunkach badania klinicznego. W badaniu ATTRACT oceniano jednak także twarde punkty końcowe w postaci częstości występowania zdarzeń nerkowych, sercowych i naczyniowo-mózgowych. Pomimo braku istotności statystycznej, migalastat uzyskał numeryczną przewagę w zakresie tych punktów końcowych w porównaniu do ETZ. Brak istotności statystycznej w zakresie tych punktów końcowych może wynikać z niewielkiej populacji chorych włączonych do badania ATTRACT, co jest akceptowalne dla badań klinicznych oceniających terapie stosowane w leczeniu chorób sierocych. Wykazana porównywalna skuteczność migalastatu i ETZ daje podstawy do wnioskowania, że długofalowy efekt zdrowotny stosowania obydwu terapii będzie podobny.

Wprowadzenie finansowania migalastatu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i zalecanej w rekomendacjach wielu europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE, SMC, AWMMSG, NCPE, HAS, G-BA, CADTH oraz FDA. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

Słowa kluczowe

Migalastat, choroba Fabry'ego, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania migalastatu (Galafold®) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, tj. placebo (komparator główny) oraz enzymatyczną terapią zastępczą (agalzydaza α i agalzydaza β ; komparator dodatkowy).

Wg wytycznych praktyki klinicznej, standardem w leczeniu choroby Fabry'ego jest enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy β . Oprócz ww. substancji, jedyną technologią zatwierdzoną w leczeniu choroby Fabry'ego jest migalastat. Równoległe do leczenia przyczynowego, chorzy powinni przyjmować terapie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), mające na celu leczenie powikłań (m.in. białkomoczu, bólu, nadciśnienia) oraz zmniejszanie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W Polsce w analizowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna substancja czynna. Enzymatyczna terapia zastępcza przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy β jest dostępnych dla części chorych (26 na 73 zdiagnozowanych pacjentów w Polsce) w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta (SRChF 2018).

Z uwagi na brak refundacji dedykowanych leków w terapii choroby Fabry'ego, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego są naturalny przebieg choroby (placebo, brak aktywnego leczenia przyczynowego + BSC, aktualna praktyka kliniczna w Polsce) oraz enzymatyczna terapia zastępcza - agalzydaza α i agalzydaza β (z uwagi na dostęp chorych w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018).

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania wynosi choroby szacuje się na 1/40 000 - 1/120 000 żywych urodzeń chłopców (Szczeklik 2016, Bielak 2017, del Pino 2018). Wartości te mogą być niedoszacowane ze względu na szerokie spektrum fenotypów klinicznych (del Pino 2018).

Badania przesiewowe noworodków w niektórych krajach sugerują możliwość wyższej częstości występowania choroby Fabry'ego, nawet do 1/3 100 noworodków we Włoszech czy 1/1 500 noworodków płci męskiej na Tajwanie (Bielak 2017).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zawartą w Analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji produktu leczniczego Fabrazyme® z 2013 roku, szacowana częstość występowania choroby waha się w granicach 1/31 000 - 1/120 000 urodzeń, natomiast liczba chorych w Polsce jest określana na 40 - 70 osób (AWA Fabrazyme).


Wg najnowszego raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, w Polsce żyje 73 chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego, z czego 26 osób leczonych jest za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta, jednak całkowita liczba chorych w Polsce może być większa (SRChF 2018).

Liczba zdiagnozowanych pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce i w innych krajach europejskich przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Liczba zdiagnozowanych pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce i innych krajach europejskich (SRChF 2018).

Kraj	Populacja całkowita	Liczba osób z chorobą Fabry'ego	Promil osób z chorobą Fabry'ego w populacji całkowitej	Stosunek odsetka osób z chorobą Fabry'ego w danym kraju i Polsce
Austria	8 690 076	125	0,014384	7,54
Belgia	11 311 117	135	0,011935	6,26
Bułgaria	7 153 784	26	0,003634	1,90
Chorwacja	4 190 669	29	0,006920	3,63
Czechy	10 553 843	126	0,011939	6,26
Dania	5 707 251	87	0,015244	7,99
Estonia	1 315 944	12	0,009119	4,78
Finlandia	5 487 308	105	0,019135	10,03
Francja	66 759 950	560	0,008388	4,40
Grecja	10 783 748	60	0,005564	2,92
Hiszpania	46 440 099	467	0,010056	5,27
Holandia	16 979 120	233	0,013723	7,19
Irlandia	4 724 720	61	0,012911	6,77
Islandia	332 529	40	0,120290	63,04
Litwa	2 888 558	98	0,033927	17,78

Kraj	Populacja całkowita	Liczba osób z chorobą Fabry'ego	Promil osób z chorobą Fabry'ego w populacji całkowitej	Stosunek odsetka osób z chorobą Fabry'ego w danym kraju i Polsce
Łotwa	1 968 957	24	0,012189	6,39
Niemcy	82 175 684	1050	0,012778	6,70
Norwegia	5 210 721	99	0,018999	9,96
Polska	38 259 532	73	0,001908	-
Portugalia	10 341 330	250	0,024175	12,67
Rumunia	19 760 314	26	0,001316	0,69
Słowacja	5 426 252	12	0,002211	1,16
Słowenia	2 064 188	40	0,019378	10,16
Szwajcaria	8 327 126	150	0,018013	9,44
Szwecja	9 851 017	63	0,006395	3,35
Węgry	9 830 485	50	0,005086	2,67
W. Brytania	65 382 556	750	0,011471	6,01
Włochy	60 665 551	650	0,010714	5,62

Jak wynika z powyższych danych, odsetek osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w populacji całkowitej w Polsce jest jednym z najniższych w Europie. Jedynym krajem, który charakteryzuje się mniejszym odsetkiem osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego jest Rumunia, natomiast odsetek ten w Islandii jest największy w Europie i przeszło 63-krotnie większy niż w Polsce. W pozostałych krajach odsetki osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego są kilku- lub kilkunastokrotnie większe niż w Polsce, co może wskazywać, że całkowita liczba pacjentów w Polsce może być wyższa niż obecnie zdiagnozowana (patrz:  Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Migalastat nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w ramach programu lekowego.

W analizowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna dedykowana technologia medyczna (Obwieszczenie MZ).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją.

Interwencja (I):

- migalastat (Galafold®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Komparatory (C):

- komparator główny: placebo + BSC,
- komparator dodatkowy: enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza B).

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- złożone punkty końcowe:
 - zdarzenia nerkowe;
 - zdarzenia sercowe;
 - zdarzenia naczyniowo-mózgowe;
- czynność nerek:
 - współczynnik przesączania kłębuszkowego;
 - stężenia białka w dobowej dawce moczu;
- czynność serca:
 - wskaźnik masy lewej komory;
 - frakcja wyrzutowa lewej komory;
 - inne parametry sercowe;
- wyniki zgłaszane przez pacjentów:
 - jakość życia;
 - ból;
 - objawy żołądkowo-jelitowe;
- parametry biochemiczne:
 - stężenie lizo-Gb3 w osoczu;

- o stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu;
- o aktywność α -galaktozydazy A;

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Rodzaj badań:

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie migalastatu w analizowanej populacji chorych (dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją). Ponadto nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo migalastatu w populacji dorosłych chorych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych bez istotnych wyników dla analizy,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,

- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia migalastatem,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 6 września 2018 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 6 września 2018 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 6 września 2018 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 6 września 2018 r.,

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 6 września 2018 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Podczas przeszukiwania bazy *Centre for Reviews and Dissemination* korzystano ze słowa kluczowego „migalastat”.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania migalastatu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 06.09.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	"Fabry Disease" [MeSH]	3 175
2.	"Fabry Disease" [tw]	3 804
3.	"alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" [tw]	0
4.	"Anderson Fabry Disease" [tw]	280
5.	"Angiokeratoma Corporis Diffusum" [tw]	243
6.	"Angiokeratoma Diffuse" [tw]	0
7.	"Ceramide Trihexosidase Deficiency" [tw]	1
8.	Deficiency, Ceramide Trihexosidase [tw]	1
9.	"Fabry's Disease" [tw]	981
10.	"GLA Deficiency" [tw]	15
11.	Deficiency, GLA [tw]	453
12.	"Hereditary Dystopic Lipidosis" [tw]	3
13.	Lipidosis, Hereditary Dystopic [tw]	3
14.	"alpha-Galactosidase A Deficiency" [tw]	112
15.	Deficiency, alpha-Galactosidase A [tw]	622
16.	Angiokeratoma, Diffuse [tw]	35
17.	"Diffuse Angiokeratoma" [tw]	16
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	4 450
19.	migalastat [nm]	77
20.	migalastat [tw]	93
21.	galafold [tw]	0
22.	AT1001 [tw]	10
23.	NB-DGJ [tw]	21
24.	GR181413A [tw]	4
25.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	106
26.	#18 AND #25	57

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 06.09.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	'fabry disease'/syn	7 038
2.	'fabry disease'/exp	6 500
3.	'alpha-galactosidase a deficiency disease'/exp	0
4.	'anderson fabry disease'/exp	31
5.	'angiokeratoma corporis diffusum'	281
6.	'angiokeratoma diffuse'/exp	0
7.	'ceramide trihexosidase deficiency'/exp	1
8.	deficiency, ceramide trihexosidase	3
9.	'fabry s disease'	1 242
10.	'gla deficiency'/exp	19
11.	deficiency, gla	893
12.	'hereditary dystopic lipidosis'	3
13.	lipidosis, hereditary dystopic	3
14.	'alpha-galactosidase a deficiency'/exp	70
15.	deficiency, alpha-galactosidase a	960
16.	angiokeratoma, diffuse	39
17.	'diffuse angiokeratoma'	20
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	7 758
19.	'migalastat'/exp	227
20.	migalastat	233
21.	galafold	7
22.	AT1001	47
23.	'nb-dgj'	27
24.	gr181413a	14
25.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	275
26.	#18 AND #25	199
27.	#26 AND [em base]/tim	193

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy The Cochrane Library, dane na dzień 06.09.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	60
2.	'Fabry disease'	212

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
3.	'alpha-galactosidase a deficiency disease'	23
4.	'anderson fabry disease'	9
5.	'angiokeratoma corporis diffusum'	2
6.	'angiokeratoma diffuse'	0
7.	'ceramide trihexosidase deficiency'	0
8.	deficiency, ceramide trihexosidase	0
9.	'fabry s disease'	96
10.	'gla deficiency'	34
11.	deficiency, gla	34
12.	'hereditary dystopic lipidosis'	0
13.	lipidosis, hereditary dystopic	0
14.	'alpha-galactosidase a deficiency'	23
15.	deficiency, alpha-galactosidase a	23
16.	angiokeratoma, diffuse	0
17.	'diffuse angiokeratoma'	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	241
19.	migalastat	37
20.	galafold	0
21.	AT1001	7
22.	'nb-dgj'	0
23.	gr181413a	3
24.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	39
25.	#18 AND #24	38
26.	#25 in Cochrane Reviews	0
27.	#25 in Cochrane Protocols	0
28.	#25 in Clinical Trials	38
29.	#25 in Editorials	0
30.	#25 in Special Collections	0
31.	#25 in Clinical Answers	0

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 06.09.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	migalastat	2

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch badaczy (██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011), badania wtórne przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz Aneksy 14.1, 14.2, 14.3), a badania obserwacyjne przy użyciu skali NICE.

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2,

W aneksie 14.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy nie korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference*, WMD). Zmienne RR, RD, NNT, NNH oraz WMD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania migalastatu w populacji chorych na chorobę Fabry'ego, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach *MEDLINE*, *EMBASE*, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 6 września 2018 r. (patrz rozdz. 3.3)

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono żadnej publikacji która spełniłaby kryteria włączenia do przeglądu.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 1 publikację, która spełnia kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych, efektywności praktycznej), przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 1 opracowanie oceniające raport HTA.

4.1.1 NICE 2016

W opracowaniu NICE 2016 przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania migalastatu w populacji pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu.

Autorzy opracowania przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął następujące bazy danych: *Medline*, *Embase*, *The Cochrane Library* oraz *DARE* z datą odcięcia 7 grudnia 2015 r. W publikacji przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań. Dodatkowo poszukiwano abstraktów konferencyjnych oraz przeszukiwano referencje odnalezionych publikacji i rejestry badań.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii oparto na badaniach FACETS (migalastat vs placebo) i ATTRACT (migalastat vs ETZ), włączonych do niniejszego raportu. Wyniki przedstawione w opracowaniu NICE 2016 są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie (patrz rozdz. 5 oraz 6).

Uzyskane wyniki przyczyniły się do wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez NICE w 2017 roku.

4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,

- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowanie wtóme NICE 2016 charakteryzowało się wysoką jakością w skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badania wtórego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2016
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Tak
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analzy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analzy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analzy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak
Ogólna ocena	Wysoka

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. naturalnym przebiegiem choroby (brak aktywnego leczenia przyczynowego + BSC) oraz enzymatyczną terapią zastępczą w postaci agalzydazy α i agalzydazy B.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej migalastatu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 30 prac (pełnych tekstów i abstraktów), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) / PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Do dnia 6 września 2018 r. odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z placebo (badanie FACETS) oraz z enzymatyczną terapią zastępczą (badanie ATTRACT).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 badania:

- badanie FACETS porównujące stosowanie migalastatu z placebo;
- badanie ATTRACT porównujące stosowanie migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

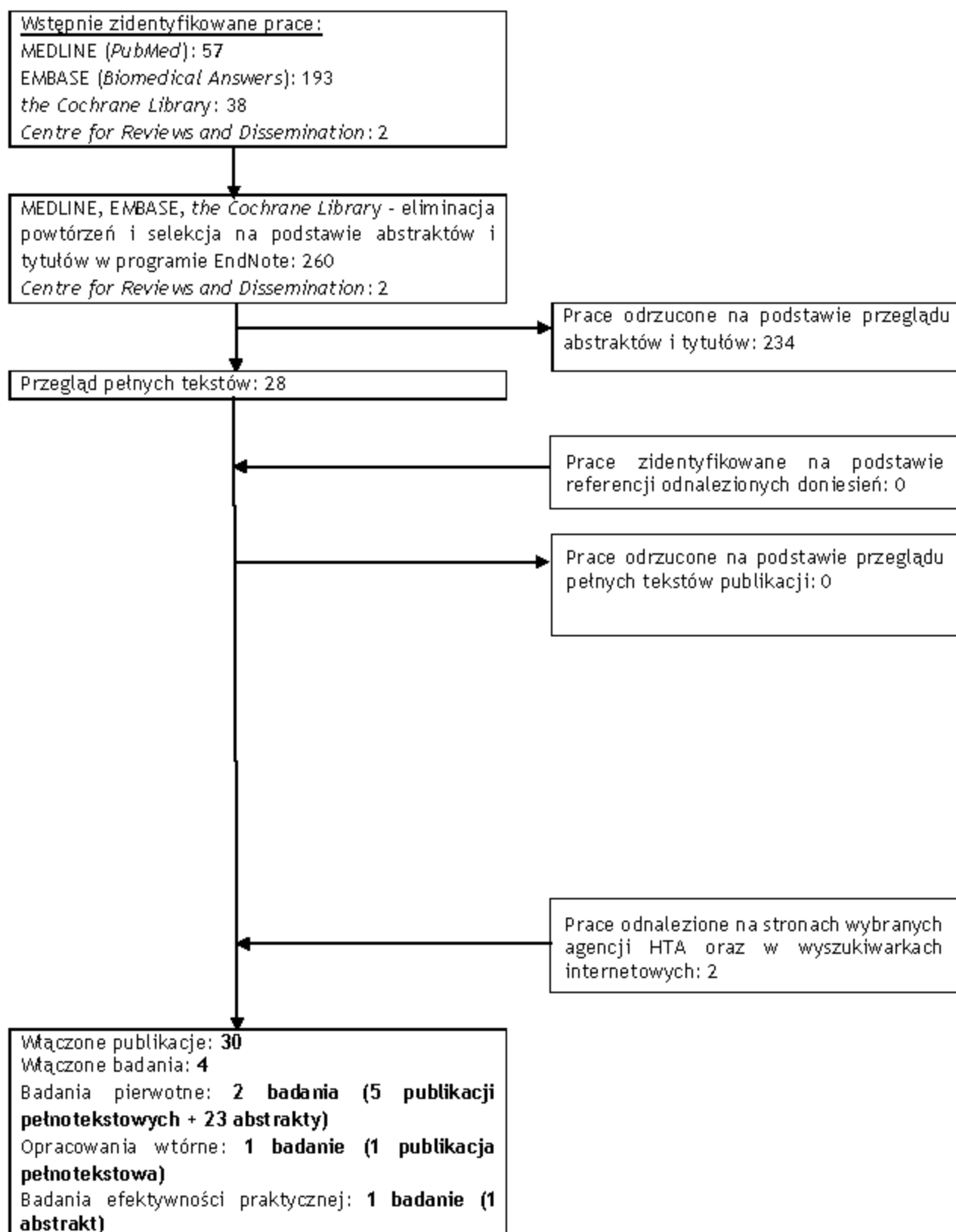
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej migalastatu przedstawiono w rozdz. 8.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.3 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 0 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla analizowanej interwencji (diagram QUOROM/PRISMA).



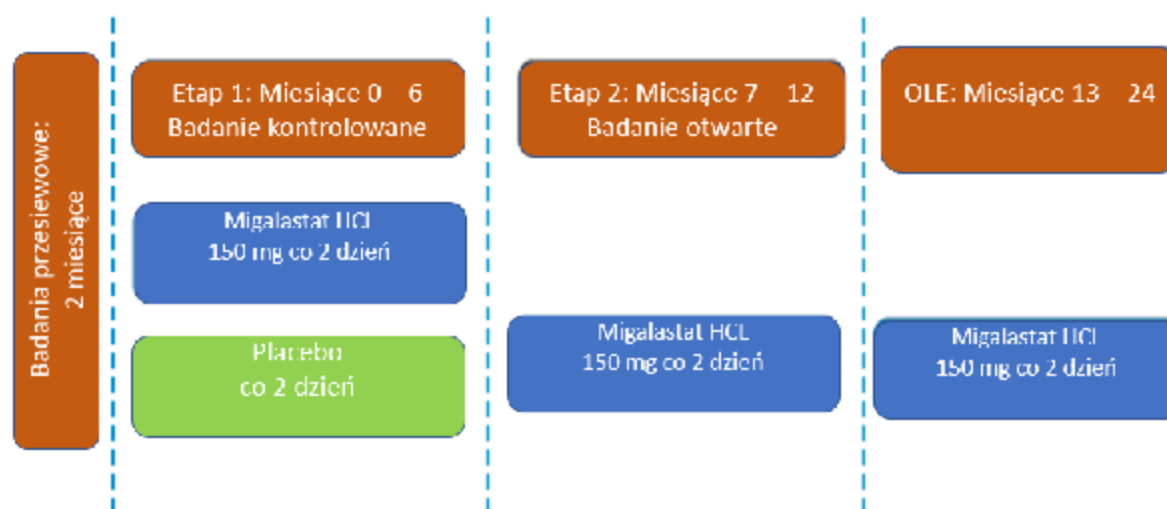
4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie migalastatu z placebo (badanie FACETS, publikacja główna - Germain 2016) oraz z enzymatyczną terapią zastępczą (badanie ATTRACT, publikacja główna - Hughes 2017). Część wyników dotyczących obydwu badań włączonych do analizy zaczerpnięto z raportu Europejskiej Agencji Leków dotyczącego dopuszczenia do obrotu (EMA 2016).

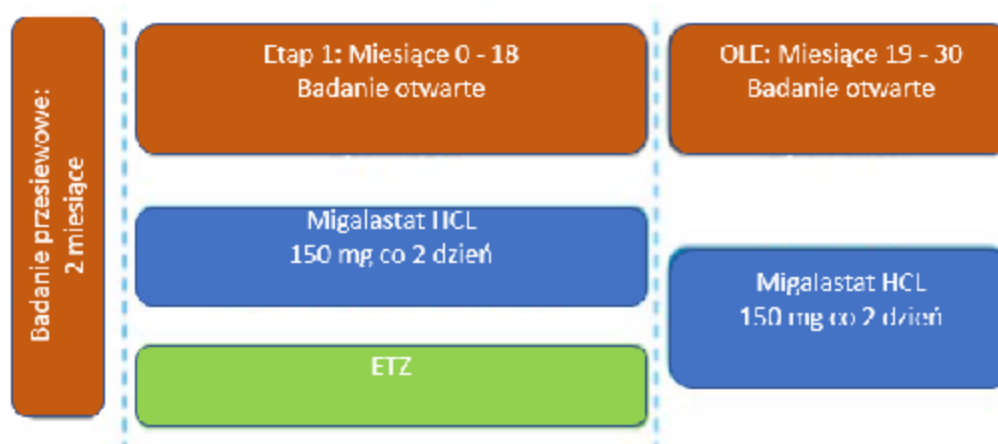
Badanie FACETS to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do braku aktywnego leczenia przyczynowego, natomiast badanie ATTRACT to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza α i agalzydaza β).

Po okresie podwójnego zaślepienia trwającego 6 miesięcy w badaniu FACETS następowała trwająca 6 miesięcy faza otwarta, w której pacjenci przyjmujący wcześniej placebo przechodzili na terapię migalastatem. Po zakończeniu tego etapu badania, pacjenci mogli kontynuować leczenie w ramach 12-miesięcznego przedłużenia badania. Badanie ATTRACT składało się z 18-miesięcznej fazy otwartej oraz 12-miesięcznego przedłużenia, w którym pacjenci leczeni wcześniej ETZ przechodzili na terapię migalastatem (patrz Ryc. 4 oraz Ryc. 5).

Ryc. 4. Projekt badania FACETS.



Ryc. 5. Projekt badania ATTRACT.



W badaniu FACETS wzięło udział 67 pacjentów, których randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia migalastatu lub ramienia placebo oraz stratyfikowano ze względu na płeć przy użyciu schematu blokowego. Podczas podwójnie zaślepionego okresu badania, wszyscy pacjenci, badacze oraz sponsor pozostali zaślepieni na wyniki badań, natomiast podczas okresu otwartego badania, pacjenci i badacze pozostali zaślepieni na wyniki badań z etapu podwójnego zaślepienia. Pacjenci przyjmowali chlorowodorek migalastatu w dawce 150 mg (co odpowiada 123 mg migalastatu) w tabletkę co drugi dzień. Pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli uczestniczyć w kolejnym otwartym badaniu klinicznym trwającym do 5 lat.

Do badania ATTRACT kwalifikowani byli pacjenci, którzy otrzymywali enzymatyczną terapię zastępczą w postaci agalzydazy α lub agalzydazy B raz na dwa tygodnie przez co najmniej rok przed rozpoczęciem badania. Pacjenci byli stratyfikowani ze względu na białkomocz i płeć i randomizowani poprzez interaktywny system w stosunku 1,5:1 do ramienia migalastatu (zmiana terapii) lub kontynuowania ETZ. Pacjenci w ramieniu migalastatu przyjmowali lek w dawce 150 mg co drugi dzień, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (MIG ChPL).

Obydwa badania włączone do analizy były sponsorowane przez Amicus Therapeutics.

W badaniu FACETS analiza skuteczności klinicznej pierwszego etapu badania została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani oraz w populacji m-ITT (ang. *modified intention-to-treat*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani u których przeprowadzono biopsję nerki w momencie rozpoczęcia badania i po zakończeniu pierwszego etapu badania. W czasie trwania badań klinicznych, test laboratoryjny użyty przy wstępnej kwalifikacji pacjentów do badań został zwalidowany pod kątem Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, a mutacje GLA pacjentów biorących udział w obydwu badaniach przebadane ponownie przy pomocy zwalidowanego testu. Ocena skuteczności w przypadku kolejnych etapów badania została przeprowadzona w populacji „ITT-suitable” zdefiniowanej jako pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (50 pacjentów). Ocena skuteczności stosowania migalastatu w tej populacji objęła także analizę *post hoc* danych z pierwszego etapu badania. Ocena stężenia lizo-Gb3 w osoczu została przeprowadzona po zakończeniu badania wśród pacjentów, którzy wyrazili na to oddzielną pisemną zgodę. Ocena bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów.

Ocenę skuteczności w badaniu ATTRACT przeprowadzono w populacji m-ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i których współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) został oznaczony przed rozpoczęciem badania oraz w jego trakcie, natomiast ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
FACETS	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy	równoległe	38 ośrodków w Argentynie, Australii, Belgii, Brazylii, Danii, Egipcie, Francji, Hiszpanii, Holandii, Kanadzie, Niemczech, Polsce, RPA, Turcji, USA, Wielkiej Brytanii i Włoszech	67	etap 1: 6 miesięcy, badanie podwójnie zaślepione; etap 2: 6 miesięcy, badanie otwarte, przejście wszystkich pacjentów na terapię migalastatem; etap 3: 12-miesięczne przedłużenie badania otwartego	pacjenci w wieku 16 - 74 lata ze stwierdzoną chorobą Fabry'ego nie przyjmujący enzymatycznej terapii zastępczej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania	<ul style="list-style-type: none"> • migalastat, N = 34; • placebo, N = 33
ATTRACT	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy	równoległe	40 ośrodków w Argentynie, Australii, Austrii, Belgii, Brazylii, Danii, Francji, Japonii, Niemczech, Szwajcarii, Turcji, USA, Wielkiej Brytanii i Włoszech	60	etap 1: 18 miesięcy, badanie otwarte, etap 2: 12-miesięczne przedłużenie badania otwartego, przejście wszystkich pacjentów na terapię migalastatem	pacjenci w wieku 16 - 74 lata ze stwierdzoną chorobą Fabry'ego przyjmujący enzymatyczną terapię zastępczą ponad 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania	<ul style="list-style-type: none"> • migalastat, N = 36; • ETZ, N = 24

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
FACETS	TAK	opisane	badanie sponsorowane przez Amicus Therapeutics	TAK*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	TAK
ATTRACT	TAK	opisane	badanie sponsorowane przez Amicus Therapeutics	TAK**	H: <i>non-inferiority</i>	TAK

* analiza skuteczności klinicznej pierwszego etapu badania została przeprowadzona w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani oraz w populacji m-ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani u których przeprowadzono biopsję nerki w momencie rozpoczęcia badania i po zakończeniu pierwszego etapu badania. Ocena skuteczności w przypadku kolejnych faz badania została przeprowadzona w populacji „ITT-suitable” zdefiniowanej jako pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (50 pacjentów). Ocena skuteczności stosowania migalastatu w tej populacji objęła także analizę *post hoc* danych z pierwszego etapu badania. Ocena stężenia lizo-Gb3 w osoczu została przeprowadzona po zakończeniu badania wśród pacjentów, którzy wyrazili na to oddzielną pisemną zgodę. Ocena bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów.

** Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji m-ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i których współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) został oznaczony przed rozpoczęciem badania oraz w jego trakcie, natomiast ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Badania FACETS oraz ATTRACT włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5. Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką i umiarkowaną jakością wg skali Jadad - odpowiednio 5 i 3 punkty dla badań FACETS i ATTRACT. Krytyczna ocena badania ATTRACT wynika z braku zaślepienia próby.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Arkusze oceny badania wg skali Jadad (Jadad 1996) oraz wg skali Cochrane (na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.) przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.1 oraz 14.2.

Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Po dwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
FACETS	2*	2	1	5	IIA
ATTRACT	2*	0 - badanie otwarte	1	3	IIA

* randomizacja stratyfikowana, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.

Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	FACETS	ATTRACT
Randomizacja	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie*	niskie*
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie**
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletność wyników	wysokie^	niskie
Selektywne raportowanie	wysokie^^	wysokie^^
Inne czynniki	niskie	niskie

* randomizacja stratyfikowana, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi;

** badanie otwarte, jednak wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria oceny oparte na miarach laboratoryjnych;

^ różnica pacjentów utracona z obserwacji (pacjenci niewrażliwi na działanie migalastatu) > 10%;

^^ niekompletny opis wyników części punktów końcowych.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie głównych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 12. Zestawienie głównych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
FACETS	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyzna lub kobieta w wieku od 16 do 74 lat, u których rozpoznano chorobę Fabry'ego; • pacjent z potwierdzoną mutacją GLA, która reaguje na migalastat w badaniach <i>in vitro</i>; • pacjent nie był nigdy leczony za pomocą ETZ lub nie otrzymał ETZ przez 6 kolejnych miesięcy lub dłużej przed wizytą kontrolną do badania; • pacjent ze stężeniem GL-3 w moczu większym lub równym czterokrotności górnej granicy normy w badaniu przesiewowym; • pacjenci przyjmujący inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) muszą przyjmować stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą kontrolną do badania; • kobiety, które mogą zajść w ciążę oraz wszyscy mężczyźni zgadzają się na abstynencję seksualną lub stosują medycznie akceptowane metody kontroli urodzeń podczas badania i przez 30 dni po ukończeniu badania; • wyrażenie chęci i udzielenie pisemnej świadomej zgody. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjent przeszedł lub planuje poddać się przeszczepieniu nerki lub jest obecnie poddawany dializie; • pacjenci z eGFR <30 ml/min/1,73m²; • pacjentki w ciąży lub karmiące piersią; • historia alergii lub wrażliwości na badane leki lub inne iminocukry (np. miglustat, miglitol); • pacjent jest leczony lub był leczony jakimkolwiek badanym lekiem w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; • pacjent jest obecnie leczony lub kiedykolwiek był leczony migalastatem; • pacjenci z dowolnymi współistniejącymi chorobami lub jednocześnie stosowanymi lekami, uważane za bezwzględne przeciwwskazanie do biopsji nerki lub mogące uniemożliwić dokładną interpretację danych z badań; • pacjenci w opinii badacza nie nadający się do badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ATTRACT	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyzna lub kobieta w wieku od 16 do 74 lat, u których rozpoznano chorobę Fabry'ego; • pacjent z potwierdzoną mutacją GLA, która reaguje na migalastat w badaniach <i>in vitro</i>; • pacjent leczony ETZ od ponad 12 miesięcy przed wizytą drugą; • pacjenci przyjmujący ETZ w stabilnej dawce w ciągu 3 miesięcy przed wizytą drugą, która odpowiada co najmniej 80% normalnej dawki leku; • $GFR \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$; • pacjenci przyjmujący inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) muszą przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą pierwszą; • kobiety, które mogą zajść w ciążę oraz wszyscy mężczyźni zgadzają się na abstynencję seksualną lub stosują medycznie akceptowane metody kontroli urodzeń podczas badania i przez 30 dni po ukończeniu badania; • wyrażenie chęci i udzielenie pisemnej świadomej zgody. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjent przeszedł lub planuje poddać się przeszczepieniu nerki lub jakimkolwiek innym przeszczepom narządów stałych; • pacjent jest w trakcie regularnych dializ podczas leczenia przewlekłej choroby nerek; • pacjent miał udokumentowany przejściowy atak niedokrwienny, udar, niestabilną dławicę piersiową lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed wizytą pierwszą; • pacjent ma klinicznie znaczącą niestabilną chorobę serca w opinii badacza (np. choroba serca wymagająca aktywnego leczenia, taka jak objawowa arytmia, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca NYHA klasy III lub IV); • pacjentki w ciąży lub karmiące piersią; • historia alergii lub wrażliwości na badane leki lub inne iminocukry (np. miglustat, miglitol); • pacjent ma bezwzględne przeciwwskazanie do joheksolu i/lub niemożności poddania się testowi GFR w kierunku joheksolu; • pacjent wymagający leczenia przy użyciu Glyset® (miglitol) lub Zavesca® (miglustat); • pacjent otrzymał badany lek w ciągu 30 dni od wizyty pierwszej; • pacjenci z dowolnymi współistniejącymi chorobami lub stanami, które mogą uniemożliwić spełnienie wymagań protokołu lub sugerować badaczowi, że pacjent może doświadczyć niedopuszczalnego ryzyka poprzez uczestnictwo w badaniu; • pacjenci w opinii badacza nie nadający się do badania.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Populację w badaniach FACETS i ATTRACT stanowili pacjenci w wieku 16 - 74 lata ze stwierdzoną chorobą Fabry'ego.

Do badania FACETS włączono pacjentów, którzy nigdy nie stosowali enzymatycznej terapii zastępczej lub nie otrzymywali jej przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, natomiast do badania ATTRACT włączono pacjentów, którzy byli leczeni przy

pomocy enzymatycznej terapii zastępczej przez ponad 12 miesięcy przed badaniem. Do obydwu badań kwalifikowani byli chorzy, których $GFR \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Galafold (MIG ChPL), a pacjenci przyjmujący inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) musieli przyjmować stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Ponadto, do obydwu badań włączonych do analizy kwalifikowano pacjentów z potwierdzoną mutacją GLA, która reaguje na migalastat w badaniach *in vitro*.

W badaniu FACETS wzięło udział 67 pacjentów, których randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia migalastatu lub ramienia placebo, natomiast do badania ATTRACT włączono 60 pacjentów, których randomizowano w stosunku 1,5:1 do ramienia migalastatu lub ramienia enzymatycznej terapii zastępczej.

W czasie trwania badań klinicznych, test laboratoryjny użyty przy wstępnej kwalifikacji pacjentów do badań został zwalidowany pod kątem Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, a mutacje GLA pacjentów biorących udział w obydwu badaniach przebadane ponownie przy pomocy zwalidowanego testu. Mutacje GLA 17 z 67 randomizowanych pacjentów w badaniu FACETS oraz 4 z 60 randomizowanych pacjentów w badaniu ATTRACT nie spełniły kryteriów wrażliwości na migalastat. Dlatego też, w badaniu FACETS analizę *post hoc* wyników skuteczności pierwszego etapu badania (etap zaślepiony) oraz analizę skuteczności w kolejnych, otwartych etapach badania, przeprowadzone na populacji 50 pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu potwierdzoną zwalidowanym testem HEK (populacja „ITT-suitable”). Analiza bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów. W badaniu ATTRACT pacjenci z mutacjami GLA niewrażliwymi na działanie migalastatu wg zwalidowanego testu HEK zostali wykluczeni z analizy skuteczności, natomiast zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, którą przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie głównej przedstawiono w poniższych tabelach. Z uwagi na raportowanie wyników skuteczności w badaniu FACETS dla populacji „ITT-suitable” (randomizowani chorzy, których mutacja GLA jest wrażliwa na działanie migalastatu, N=50), która jest zgodna z populacją wnioskowaną, poniżej przedstawiono charakterystykę jedynie tej grupy chorych.

Dla badania ATTRACT przedstawiono charakterystykę wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=57). Populacja ta zawiera 4 pacjentów, których mutacja nie jest wrażliwa na działanie migalastatu (2 w ramieniu migalastatu i 2 w ramieniu ETZ).

Średni wiek pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach FACETS i ATTRACT wynosił odpowiednio 43 i 48,9 lat. Odsetek mężczyzn w tych badaniach wynosił od 36% do 44%. W badaniach nie podano odsetka pacjentów danej rasy.

Średni czas jaki upłynął od momentu diagnozy choroby Fabry'ego wśród pacjentów uczestniczących w badaniach FACETS i ATTRACT wynosił odpowiednio 6,3 i 11,4 lat.

W badaniu FACETS 11 pacjentów (22%) stosowało wcześniej enzymatyczną terapię zastępczą.

Średni szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) obliczony za pomocą wzoru CKD-EPI wynosił 92,7 mL/min/1,73m² w badaniu FACETS i 91,9 mL/min/1,73m² w

badaniu ATTRACT, natomiast średni zmierzony współczynnik przesączania kłębuszkowego (mGFR) wyznaczony przy pomocy iohexolu wynosił 81,3 mL/min/1,73m² w badaniu FACETS i 82,8 mL/min/1,73m² w badaniu ATTRACT.

Pacjenci w tych badaniach wykazywali pełne spektrum nasilenia objawów klinicznych związanych z chorobą Fabry'ego. Prawie wszyscy pacjenci randomizowani do badań FACETS i ATTRACT mieli ciężkie objawy choroby, o czym świadczy bardzo wysoki odsetek pacjentów z zajęciem wielu narządów. Ogółem, 94% pacjentów w badaniu FACETS i 88% pacjentów w badaniu ATTRACT miało objawy zajęcia chorobą w co najmniej 2 z 3 kluczowych układów narządowych (nerki, serce i układ mózgowo-naczyniowy).

Pomimo randomizacji, występowały istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych porównywanych ramion w obydwu badaniach włączonych do analizy. Różnice te związane są ze średnim wiekiem pacjentów, średnim czasem od diagnozy choroby Fabry'ego oraz średnią zawartością białka w dobowej dawce moczu. Poza wymienionymi różnicami, nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Poszczególne parametry, jak np. stężenie lizo-Gb3 w badaniu ATTRACT, pomimo braku istotnych statystycznie różnic między ramionami badania, wykazywały numeryczną przewagę na korzyść danego ramienia, co, przy niewielkiej populacji, na której przeprowadzono badania, może mieć wpływ na wyniki porównania.

Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Charakterystyka	Badanie FACETS		Badanie ATTRACT	
	Migalastat	Placebo	Migalastat	ETZ
Liczebność populacji, n	28	22	36	21
Wiek w latach, średnia (SEM)	41,5 (13,0) ¹	45,1 (8,0) ¹	50,5 (2,3)	46,3 (3,3)
Mężczyźni, n (%)	9 (32)	9 (41)	16 (44)	9 (43)
Waga w kg, średnia (SD)	72,6 (15,4)	76,1 (16,5)	bd	bd
Czas od diagnozy, lata, średnia (SD)	5,6 (6,9)	7,3 (8,8) ²	10,2 (11,76)	13,4 (12,47)
Wcześniejsze stosowanie ETZ, n (%)	4 (14)	7 (32)	36 (100)	21 (100)
Stosowanie ACEI/ARB/RI, n (%)	9 (32)	12 (55)	16 (44)	11 (52)
Pacjenci z objawami choroby Fabry'ego w więcej niż 2 narządach, n (%)	27 (96)	20 (90)	bd	bd
Pacjenci z danym fenotypem choroby Fabry'ego, n (%)	klasyczny	18 (64)	12 (55)	bd
	nieklasyczny	1 (4)	0 (0)	bd
	obydwa	1 (4)	2 (9)	bd
	nieznany	8	8	bd

Charakterystyka	Badanie FACETS		Badanie ATTRACT	
	Migalastat	Placebo	Migalastat	ETZ
	(28)	(36)		
Stężenie lizo-Gb3 w osoczu, nmol/l, średnia (SD)	47,3 (62,0) ³	41,9 (39,0) ⁴	9,1 (10,8) ⁵	17,6 (20,7) ⁶
Czynność nerek				
Średnia zawartość białka w moczu, mg/24h, średnia (SD)	268,7 (344) ⁷	655,3 (760) ⁸	267,0 (411,15)	360,0 (693,27)
Zawartość białka w moczu >150 mg/24h, n (%)	17 (61)	18 (82)	bd	bd
Zawartość białka w moczu >300 mg/24h, n (%)	8 (29)	11 (50)	bd	bd
Zawartość białka w moczu >1000 mg/24h, n (%)	3 (11)	3 (14)	bd	bd
mGFR _{iohexol} , ml/min/1,73m ² , średnia (SD)	80,0 (30,9) ⁹	83,1 (22,8) ²	82,4 (18,1)	83,6 (23,9)
eGFR _{CKD-EPI} , ml/min/1,73m ² , średnia (SD)	94,4 (27,0)	90,6 (17,1)	89,6 (22,2)	95,8 (19,2)
eGFR _{MDRD} , ml/min/1,73m ² , średnia (SEM)	bd	bd	83,6 (3,7)	87,8 (19,0)
Echokardiografia				
LVM, g/m ² , średnia (SEM)	93,3 (30) ^{1,10}	101,7 (37) ^{1,8}	97,5 (4,7)	94,6 (5,6)
Fracja wyrzutowa lewej komory, %, średnia (SEM)	bd	bd	64,0 (0,51) ¹¹	61,1 (1,0) ⁶

Charakterystyka		Badanie FACETS		Badanie ATTRACT	
		Migalastat	Placebo	Migalastat	ETZ
Funkcja rozkurczowa, n (%) ¹²	prawidłowa funkcja rozkurczowa	bd	bd	19 (61)	9 (53)
	upośledzona relaksacja	bd	bd	3 (10)	3 (19)
	restrykcyjny profil napętniania	bd	bd	9 (29)	5 (29)
Funkcja skurczowa, n (%) ¹³	prawidłowa funkcja skurczowa	bd	bd	33 (100)	33 (97)
	łagodna dysfunkcja skurczowa	bd	bd	0 (0)	1 (3)
	umiarkowana dysfunkcja skurczowa	bd	bd	0 (0)	0 (0)
Ocena objawów żołądkowo-jelitowych na podstawie kwestionariusza GSRS, średnia	biegunka	2,3	2,1	bd	bd
	refluks	1,4	1,4	bd	bd
	niestrawność	2,5	2,4	bd	bd
	zaparcie	1,9	2,0	bd	bd
	ból brzucha	2,1	2,3	bd	bd

¹Wartość przedstawiona jako średnia (SD);

²Wartość odnosi się do populacji 21 chorych;

³Wartość odnosi się do populacji 18 chorych;

⁴Wartość odnosi się do populacji 13 chorych;

⁵Wartość odnosi się do populacji 34 chorych;

⁶Wartość odnosi się do populacji 17 chorych;

⁷Wartość odnosi się do populacji 23 chorych;

⁸ Wartość odnosi się do populacji 19 chorych;

⁹ Wartość odnosi się do populacji 27 chorych;

¹⁰ Wartość odnosi się do populacji 25 chorych;

¹¹ Wartość odnosi się do populacji 33 chorych;

¹² Parametr oceniony u 48 chorych (31 w ramieniu migalastatu i 17 w ramieniu ETZ) w badaniu ATTRACT w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu;

¹³ Parametr oceniony u 50 chorych (33 w ramieniu migalastatu i 17 w ramieniu ETZ) w badaniu ATTRACT w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanych badań włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
FACETS	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w 6 miesiącu w stosunku do wartości początkowych*; 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana szacowanego GFR w stosunku do wartości początkowych; zmiana zmierzonego GFR w stosunku do wartości początkowych; zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu w stosunku do wartości początkowych; zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVM) w porównaniu do wartości początkowych; zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w porównaniu do wartości początkowych**; zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT) w porównaniu do wartości początkowych**; jakość życia**; zmiany w ocenie objawów żołądkowo-jelitowych w stosunku do wartości początkowych; ocena bólu**; procentowa zmiana ilości inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek; odsetek śródmiąższowych naczyń włosowatych nerek bez inkluzji GL-3*; średnia zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu w stosunku do wartości początkowych; średnia zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu w stosunku do wartości początkowych; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
ATTRACT	<ul style="list-style-type: none"> zmiana szacowanego $GFR_{CKD-EPI}$ w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; zmiana zmierzonego $GFR_{iohexol}$ w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia nerkowego (spadek oszacowanego $GFR_{CKDE} \geq 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ przy zmniejszeniu oszacowanego $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ w stosunku do wartości początkowych; wzrost stężenia dobowego wydalania białka w moczu $\geq 33\%$, przy zwiększonym stężeniu białka $\geq 300 \text{ mg}$ w stosunku do wartości początkowych); odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia sercowego (zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa,

		<p>objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV);</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar, przejściowy atak niedokrwienny); • zmiana szacowanego GFR_{MDRD} w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVM) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana masy lewej komory (LVM) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych***; • zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana frakcji skracania lewej komory***; • odsetek pacjentów z daną oceną funkcji rozkurczowej po 18 miesiącach; • odsetek pacjentów z daną oceną funkcji skurczowej po 18 miesiącach; • jakość życia; • ocena bólu; • zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu w stosunku do wartości początkowych; • aktywność α-galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych; • bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).
--	--	--

* punkty końcowe oceniane jedynie w populacji ITT lub mITT, nie uwzględnione w niniejszej analizie;

** punkty końcowe nie oceniane w pierwszym, podwójnie zaślepionym etapie badania FACETS, nie uwzględnione w głównej analizie;

*** brak numerycznych wyników w zakresie tych punktów końcowych.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania/leczenia.

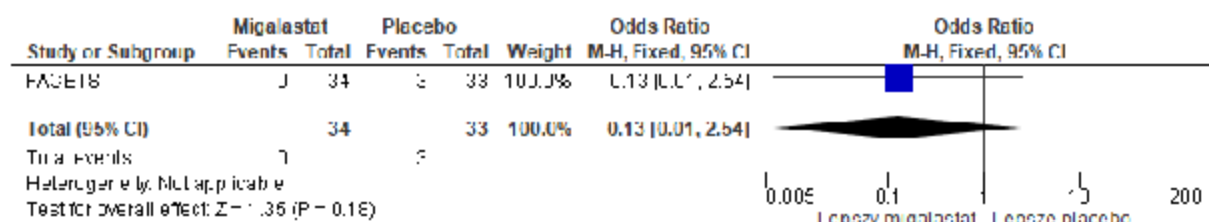
Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nie ukończenia z badania							
			Zdarzenia niepożądane, n (%)	Śmierć, n (%)	Decyzja lekarza, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Ciąża, n (%)	Inne, n (%)
FACETS										
Migalastat	34	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	33	3 (9)	bd	0 (0)	bd	1 (3)	bd	bd	1 (3)	bd
ATTRACT										
Migalastat	36	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ETZ	24	6 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami migalastatu i placebo w zakresie częstości występowania przerwania badania FACETS (OR=0,13 [95%CI: 0,01; 1,33], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,20; 0,02], p=ns, NNH=na). W badaniu ATTRACT przerwanie badania występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie migalastatu niż w grupie ETZ (OR=0,18 [95%CI: 0,03; 0,97], p=0,05; RD=-0,19 [95%CI: -0,38; -0,01], p=0,04, NNH=na).

Tab. 16. Chorzy, którzy przegrali badanie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
FACETS	34/33	0,13 [0,01; 2,54]	ns	-0,06 [-0,20; 0,02]	ns	na
ATTRACT	36/24	0,18 [0,03; 0,97]	0,05	-0,19 [-0,38; -0,01]	0,04	na

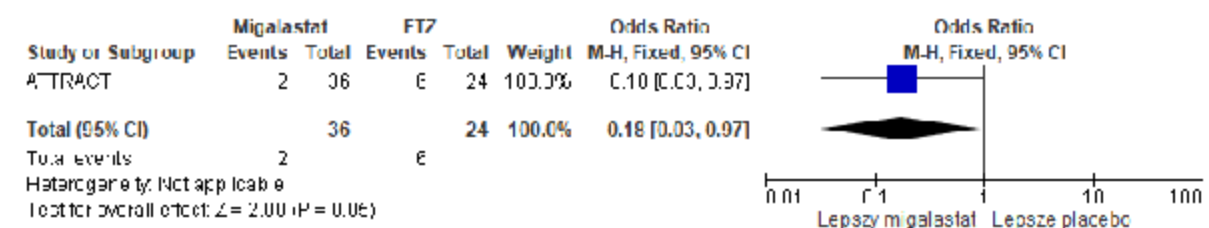
Ryc. 6. Chorzy, którzy przegrali badanie FACETS (OR).



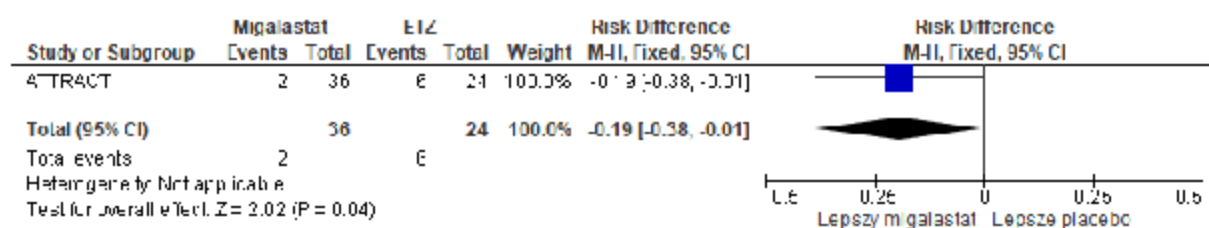
Ryc. 7. Chorzy, którzy przegrali badanie FACETS (RD).



Ryc. 8. Chorzy, którzy przegrali badanie ATTRACT (OR).



Ryc. 9. Chorzy, którzy przegrali badanie ATTRACT (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania migalastatu w populacji chorych z chorobą Fabry'ego.

Tab. 17. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 06.09.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00925301	Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease	Badanie włączone do przeglądu (FACETS)
NCT01218659	Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease	Badanie włączone do przeglądu (ATTRACT)

Tab. 18. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 06.09.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00925301	A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY AND PHARMACODYNAMICS OF AT1001 IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE AND AT1001-RESPONSIVE GLA MUTATIONS	Badanie włączone do przeglądu (FACETS)
NCT01218659	A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT.	Badanie włączone do przeglądu (ATTRACT)

5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności stosowania migalastatu przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych:

- badanie FACETS porównujące stosowanie migalastatu z placebo;
- badanie ATTRACT porównujące stosowanie migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- złożone punkty końcowe:
 - odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym;
 - odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym;
 - odsetek pacjentów ze zdarzeniem mózgowo-naczyniowym;
- czynność nerek:
 - zmiana szacowanego GFR;
 - zmiana zmierzonego GFR;
 - zmiana stężenia białka wydalanego w moczu w ciągu doby;
- czynność serca:
 - zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVMI);
 - zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT);
 - zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT);
 - zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory;
 - odsetek pacjentów z daną oceną funkcji rozkurczowej;
 - odsetek pacjentów z daną oceną funkcji skurczowej;
- wyniki zgłaszane przez pacjentów:
 - jakość życia;
 - ocena bólu;
 - ocena objawów żołądkowo-jelitowych;
- parametry biochemiczne:
 - zmiana liczby inkluzji GL-3 w śródmiaższowych naczyniach włosowatych nerek;
 - zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu;
 - zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu.

W badaniu FACETS analiza skuteczności klinicznej pierwszego etapu badania została przeprowadzona w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani oraz w populacji m-ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani u których

przeprowadzono biopsję nerki w momencie rozpoczęcia badania i po zakończeniu pierwszego etapu badania. Ocena skuteczności w przypadku kolejnych etapów badania została przeprowadzona w populacji „ITT-suitable” zdefiniowanej jako pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (50 pacjentów). Ocena skuteczności stosowania migalastatu w tej populacji objęła także analizę *post hoc* danych z pierwszego etapu badania. Ocena stężenia lizo-Gb3 w osoczu została przeprowadzona po zakończeniu badania wśród pacjentów, którzy wyrazili na to oddzielną pisemną zgodę. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie punkty końcowe oceniane w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

Ocenę skuteczności w badaniu ATTRACT przeprowadzono w populacji m-ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i których współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) został oznaczony przed rozpoczęciem badania oraz w jego trakcie.

W analizie głównej uwzględniono wyniki z pierwszego etapu badań FACETS i ATTRACT, tj. etapu podczas którego pacjenci pozostawali leczeni migalastatem lub komparatorem w ramach danego ramienia badania (etapy, podczas których wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowali jedynie migalastat uwzględniono dodatkowo w rozdz. 7). Czas trwania tego etapu w badaniach włączonych do analizy wynosił odpowiednio 6 i 18 miesięcy w badaniach FACETS i ATTRACT.

W niniejszej analizie nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych w zależności od początkowych wartości GFR, hipertrofii lewej komory serca, białkomoczu, nasilenia choroby, płci, mutacji lub fenotypu pacjenta.

5.1 Porównanie migalastat vs placebo

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania migalastatu i placebo na podstawie badania FACETS przedstawiono w poniższej tabeli. Parametr p stanowi wartość raportowaną w dostępnych publikacjach.

Niniejsza analiza skuteczności dla porównania migalastatu i placebo uwzględnia jedynie wyniki uzyskane w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu („ITT-suitable”; N=50) w badaniu FACETS. Populacja ta jest zgodna z populacją wnioskowaną.

Z uwagi na sposób raportowania wyników (brak przedstawionych odchyłeń standardowych dla poszczególnych wartości ocenianych punktów końcowych), w celu porównania ramion badania przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu wyznaczenie odchyłeń standardowych odpowiednich wartości, będących wynikami badania na podstawie podanych błędów standardowych (SE) lub wartości początkowych i końcowych danego punktu końcowego i ich odchyłeń standardowych. Obliczenia dodatkowe nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie.

Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo.

Punkt końcowy	Migalastat (n=28)	Placebo (n=22)	p
Czynność nerek			
Zmiana eGFR _{CKD-EPI} po 6 miesiącach, mL/min/1,73m ² , średnia (SE)	1,80 (1,5)	-0,3 (1,4)	-
Zmiana mGFR _{iohexol} po 6 miesiącach, mL/min/1,73m ² , średnia (SE)	-1,19 (3,4)	0,41 (2,0)	-
Zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu, mg/24h, średnia (SD)	2,2 (252)	-12,9 (224)	-
Wskaźnik masy lewej komory serca, g/m ² , średnia (SD)			
Wartość początkowa ¹	93,3 (30)	101,7 (37)	-
Wartość końcowa ²	92,9 (29)	108 (51)	-
Zmiany w ocenie objawów żołądkowo-jelitowych po 6 miesiącach (na podstawie Gastrointestinal Symptom Rating Scale)			
Biegunka	-0,3	0,2	0,03 ⁷
Refluks	-0,1	0,2	-
Niestrawność	-0,1	-0,1	-
Zaparcia	0,1	0,2	-
Ból brzucha	0,0	0,0	-
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę w domenie biegunki o 0,33 punktu (minimalna klinicznie istotna różnica), n (%) ³	12 (43)	2 (11)	0,02 ⁷
Parametry biochemiczne			
Zmiana liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach, średnia (SE) ⁴	-0,26 (0,10)	0,072 (0,13)	0,008 ⁷
Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach, nmol/L, średnia (SE) ⁵	-11,2 (4,8)	0,58 (2,4)	0,003 ⁷
Zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu, ng/mg kreatyniny, średnia (SE) ⁶	-361 (169)	-147 (217)	0,44

- ¹ wyniki odnoszą się do populacji 44 chorych (25 w ramieniu migalastatu i 19 w ramieniu placebo);
² wyniki odnoszą się do populacji 43 chorych (27 w ramieniu migalastatu i 16 w ramieniu placebo);
³ wyniki odnoszą się do populacji 47 chorych (28 w ramieniu migalastatu i 19 w ramieniu placebo);
⁴ wyniki odnoszą się do populacji 45 chorych (25 w ramieniu migalastatu i 20 w ramieniu placebo);
⁵ wyniki odnoszą się do populacji 31 chorych (18 w ramieniu migalastatu i 13 w ramieniu placebo);
⁶ wyniki odnoszą się do populacji 47 chorych (27 w ramieniu migalastatu i 20 w ramieniu placebo);
⁷ różnice istotne statystycznie migalastat vs placebo, na podstawie badania FACETS.

Dodatkowo, przeprowadzono oddzielnie (publikacja Mauer 2017) analizę wyników 8 pacjentów płci męskiej z mutacjami wrażliwymi na działanie migalastatu z ramienia migalastatu z badania FACETS (analiza *post hoc*, pacjenci wyrazili oddzielną pisemną zgodę) w zakresie m.in. objętości inkluzji GL-3 w podocytach oraz objętości podocytów po 6 miesiącach leczenia migalastatem (tj. podczas pierwszego etapu badania FACETS) w stosunku do wartości początkowych, a więc punktów końcowych, które nie były oceniane w pierwszym etapie badania FACETS. Jednakże, z uwagi na brak możliwości porównania otrzymanych wyników z wynikami pacjentów z ramienia placebo (w publikacji porównywano wyniki pacjentów z ramienia migalastatu z badania FACETS przed rozpoczęciem leczenia i po 6 miesiącach przyjmowania terapii oraz dodatkowo z wynikami zdrowych mężczyzn nie stosujących leczenia), w niniejszej analizie nie uwzględniono tych wyników. Zmniejszenie GL-3 w podocytach oraz inne punkty końcowe zostały jednak ocenione w dalszych etapach badania FACETS, a wyniki przedstawiono w rozdz. 7.

5.1.1 Czynność nerek

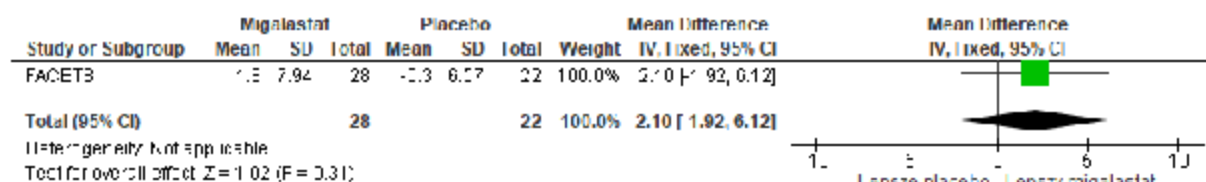
5.1.1.1 eGFR_{CKD-EPI}

W badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR szacowanego metodą CKD-EPI po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=2,10 mL/min/1,73m² [95%CI: -1,92; 6,12], p=ns).

Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana eGFR_{CKD-EPI} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], mL/min/1,73m ²	p
FACETS	28/22	2,10 [-1,92; 6,12]	ns

Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana eGFR_{CKD-EPI} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



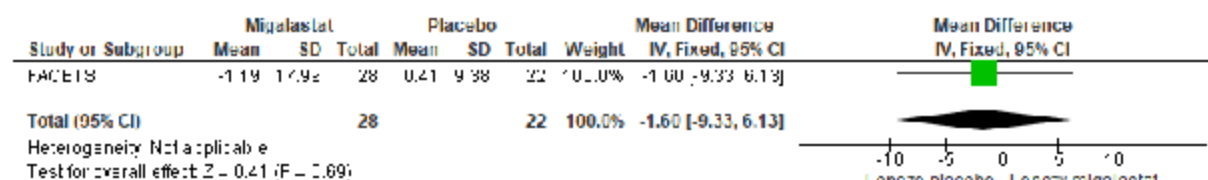
5.1.1.2 mGFR_{iohexol}

W badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR mierzonego przy użyciu iohexolu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-1,60 mL/min/1,73m² [95%CI: -9,33; 6,13], p=ns).

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana mGFR_{iohexol} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], mL/min/1,73m ²	p
FACETS	28/22	-1,60 [-9,33; 6,13]	ns

Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana mGFR_{iohexol} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



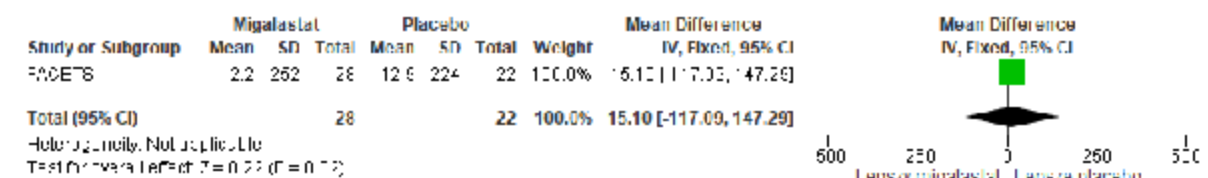
5.1.1.3 Stężenia białka w dobowej dawce moczu

W badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany stężenia białka w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=15,10 mg/24h [95%CI: -117,09; 147,29], p=ns).

Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], mg/24h	p
FACETS	28/22	15,10 [-117,09; 147,29]	ns

Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



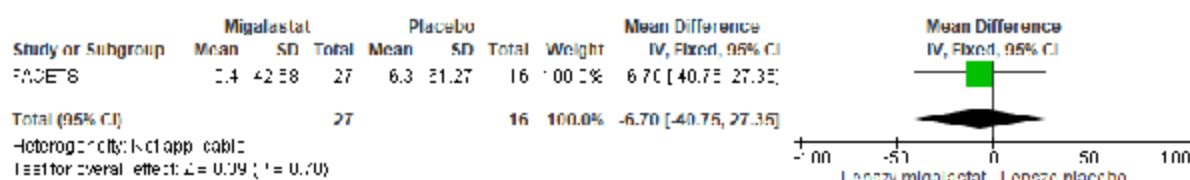
5.1.2 Wskaźnik masy lewej komory serca

W badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-6,70 g/m² [95%CI: -40,75; 27,35], p=ns).

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], g/m ²	p
FACETS	27/16	-6,70 [-40,75; 27,35]	ns

Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.



5.1.3 Ocena objawów żołądkowo-jelitowych

W badaniu FACETS pacjenci oceniali objawy żołądkowo-jelitowe przy pomocy Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Skala ocenia objawy w pięciu domenach: biegunki, refluksu, niestrawności, zaparcia i bólu brzucha. Oceniano zmiany w wynikach osiągniętych po 6-miesięcznym okresie badania w stosunku do wyników na jego początku.

Z uwagi na brak szczegółowych wyników (miar zmienności) nie możliwe jest porównanie ramion badania w zakresie zmiany oceny objawów żołądkowo-jelitowych.

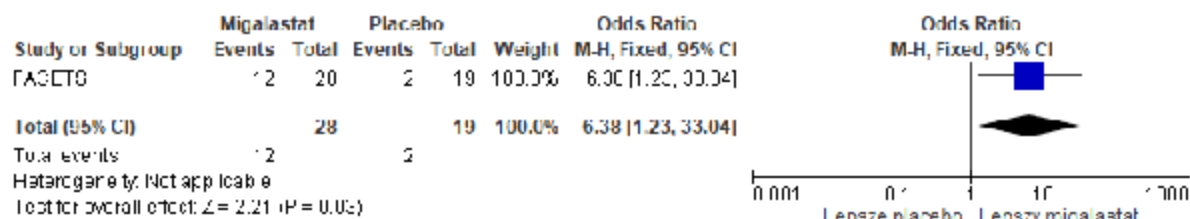
Badacze wskazują, że wśród chorych przyjmujących migalastat w pierwszym etapie badania FACETS w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na migalastat objawy zmniejszyły się w trzech domenach (biegunka, refluks i niestrawność) spośród pięciu domen skali GSRS. W przypadku biegunki między stanem początkowym a 6 miesiącem wystąpił istotny statystycznie spadek objawów w porównaniu do grupy placebo ($p=0,03$). W przypadku innych domen zmiany objawów nie uzyskały istotności statystycznej.

Dodatkowo, w badaniu oceniono odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki o co najmniej 0,33 punktu. Odsetek tych pacjentów był istotnie statystycznie większy w grupie migalastatu niż w grupie placebo (OR=6,38 [95%CI: 1,23; 33,04], $p=0,03$; RD=0,32 [95%CI: 0,09; 0,55], $p=0,006$; NNT_{6miesiący}= 4 [95%CI: 4; 12]).

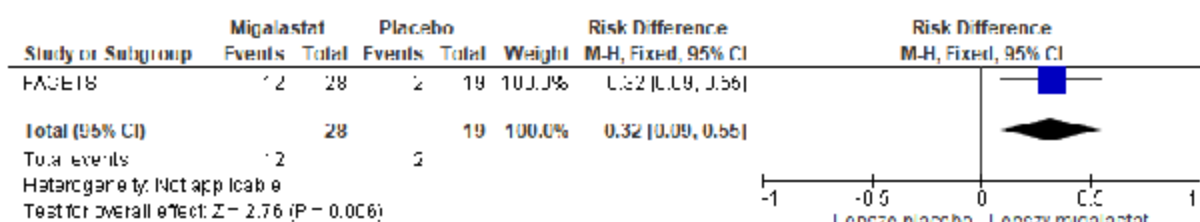
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
FACETS	28/19	6,38 [1,23; 33,04]	0,03	0,32 [0,09; 0,55]	0,006	4 [2; 12]

Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GRS o co najmniej 0,33 punktu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (OR).



Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GRS o co najmniej 0,33 punktu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (RD).



5.1.4 Parametry biochemiczne

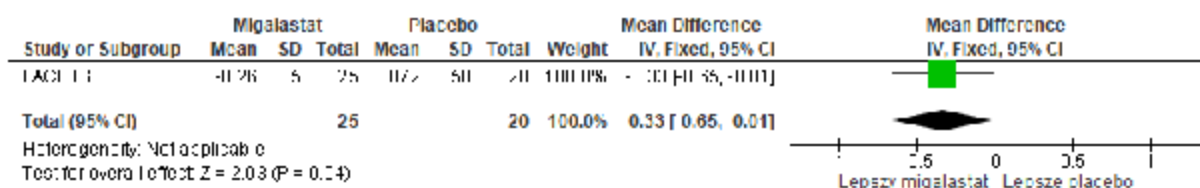
5.1.4.1 Liczba inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek

Badanie FACETS wykazało, że stosowanie migalastatu powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zmniejszenia liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy placebo (MD=-0,33 [95%CI: -0,65; -0,01], p=0,04).

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
FACETS	25/20	-0,33 [-0,65; -0,01]	0,04

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



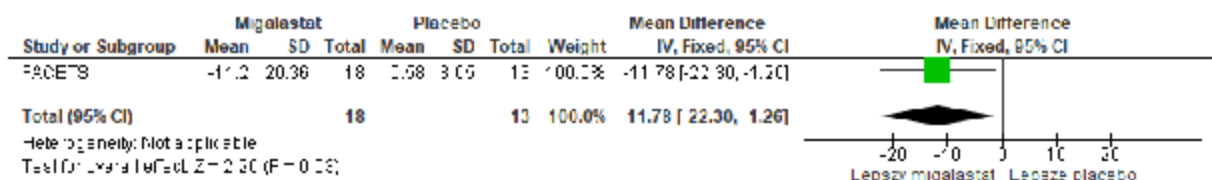
5.1.4.2 Stężenie lizo-Gb3 w osoczu

Badanie FACETS wykazało, że stosowanie migalastatu powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zmniejszenia stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy placebo (MD=-11,78 nmol/L [95%CI: -22,30; -1,26], p=0,03).

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], nmol/L	p
FACETS	18/13	-11,78 [-22,30; -1,26]	0,03

Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



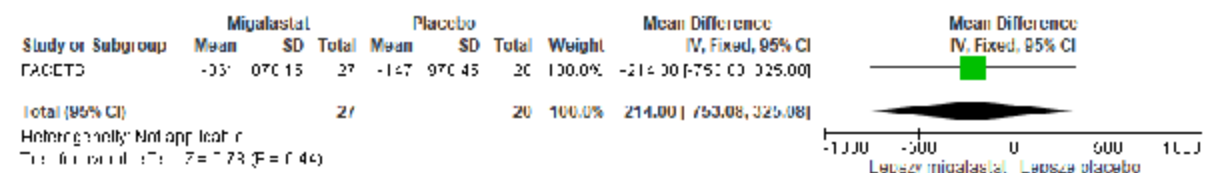
5.1.4.3 Stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu

Pomimo przewagi numerycznej na korzyść migalastatu w porównaniu do placebo, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-214,00 ng/mg kreatyniny [95%CI: -753,08; 325,08], p=ns).

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], ng/mg kreatyniny	p
FACETS	27/20	-214,00 [-753,08; 325,08]	ns

Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



5.2 Porównanie migalastat vs ETZ

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania migalastatu i ETZ na podstawie badania ATTRACT przedstawiono w poniższej tabeli. Parametr p stanowi wartość raportowaną w dostępnych publikacjach.

Z uwagi na sposób raportowania wyników (brak przedstawionych odchyłeń standardowych dla poszczególnych wartości ocenianych punktów końcowych), w celu porównania ramion badania przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu wyznaczenie odchyłeń standardowych odpowiednich wartości, będących wynikami badania na podstawie podanych błędów standardowych (SEM) lub 95% przedziału ufności (95%CI). Obliczenia dodatkowe nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie.

Część wyników dotyczących skuteczności w badaniu ATTRACT została zaczerpnięta z raportu Europejskiej Agencji Leków dotyczącego dopuszczenia do obrotu (EMA 2016).

Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ.

Punkt końcowy	Migalastat (n=34)	ETZ (n=18)	p
Złożone punkty końcowe			
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzenia nerkowego, sercowego lub naczyniowo-mózgowego w ciągu 18 miesięcy, n (%)	10 (29)	8 (44)	0,36
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzenia nerkowego w ciągu 18 miesięcy, n (%)	8 (24)	6 (33)	-
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzenia sercowego w ciągu 18 miesięcy, n (%)	2 (6)	3 (17)	-
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzenia naczyniowo-mózgowego w ciągu 18 miesięcy, n (%)	0 (0)	1 (6)	-
Czynność nerek			
Zmiana eGFR _{CKD-EPI} po 18 miesiącach, mL/min/1,73m ² , średnia (SEM)	-0,40 (0,93)	-1,03 (1,29)	-
Zmiana eGFR _{MDRD} po 18 miesiącach, mL/min/1,73m ² , średnia (SEM)	-1,51 (0,95)	-1,53 (1,32)	-
Zmiana mGFR _{iohexol} po 18 miesiącach, mL/min/1,73m ² , średnia (SEM)	-4,35 (1,64)	-3,24 (2,27)	-
Zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu, mg/24h, średnia (SD)	49,2 (bd)	194,5 (bd)	-

Punkt końcowy	Migalastat (n=34)	ETZ (n=18)	p
Czynność serca			
Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca, g/m ² , średnia (SD) ^{1,2}	-6,6 (12,1)	-2,0 (14,9)	-
Zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w ciągu 18 miesięcy, cm, średnia (95%CI) ²	-0,035 (-0,077; 0,007)	0,029 (-0,037; 0,094)	-
Zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT) w ciągu 18 miesięcy, cm, średnia (95%CI) ²	0,058 (-0,200; 0,140)	0,037 (-0,051; 0,124)	-
Zmiana we frakcji wyrzutowej lewej komory serca w ciągu 18 miesięcy, %, średnia (SEM) ³	-1,07 (0,53)	-0,49 (1,1)	-
Odsetek pacjentów z daną oceną funkcji rozkurczowej po 18 miesiącach ⁴ :			
• prawidłowa funkcja rozkurczowa, n (%)	20 (65)	10 (67)	-
• upośledzona relaksacja, n (%)	4 (13)	0 (0)	-
• restrykcyjny profil napętniania, n (%)	7 (23)	5 (33)	-
Odsetek pacjentów z daną oceną funkcji skurczowej po 18 miesiącach ⁵ :			
• prawidłowa funkcja skurczowa, n (%)	33 (97)	11 (79)	-
• łagodna dysfunkcja, n (%)	1 (3)	2 (14)	-
• umiarkowana dysfunkcja, n (%)	0 (0)	1 (7)	-
Wyniki zgłaszane przez pacjentów			
• Jakość życia - kwestionariusz SF-36v2			
Zmiana w domenie fizycznej po 18 miesiącach, średnia, (95%CI) ⁶	0,96 (-1,0; 2,9)	-1,92 (-6,7; 2,8)	-
Zmiana w domenie mentalnej po 18 miesiącach, średnia, (95%CI) ⁷	0,08 (-3,3; 3,4)	-0,41 (-4,3; 3,5)	-
• Ból - kwestionariusz BPI-SF			
Zmiana w intensywności bólu po 18 miesiącach, średnia (95%CI) ⁸	0,15 (-0,56; 0,88)	-0,19 (-0,98; 0,59)	-

Punkt końcowy	Migalastat (n=34)	ETZ (n=18)	p
Parametry biochemiczne ¹			
Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach, nmol/L, średnia (SD) ²	1,728 (5,5332)	-1,926 (4,8872)	-
Zmiana aktywności α -galatozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi, nmol/h/mg, średnia (SD) ¹⁰	5,393 (4,5975)	-0,437 (1,4295)	-

¹ wyniki zaczerpnięte z raportu Europejskiej Agencji Leków (EMA 2016);

² wyniki odnoszą się do populacji 49 chorych (33 w ramieniu migalastatu i 16 w ramieniu ETZ);

³ wyniki odnoszą się do populacji 50 chorych (33 w ramieniu migalastatu i 17 w ramieniu ETZ);

⁴ wyniki odnoszą się do populacji 46 chorych (31 chorych w ramieniu migalastatu i 15 w ramieniu ETZ);

⁵ wyniki odnoszą się do populacji 48 chorych (34 chorych w ramieniu migalastatu i 14 w ramieniu ETZ);

⁶ wyniki odnoszą się do populacji 47 chorych (31 chorych w ramieniu migalastatu i 16 w ramieniu ETZ), wyższe wyniki oznaczają poprawę w domenie, zakres: 0 - 100;

⁷ wyniki odnoszą się do populacji 48 chorych (31 chorych w ramieniu migalastatu i 17 w ramieniu ETZ), wyższe wyniki oznaczają poprawę w domenie, zakres: 0 - 100;

⁸ wyniki odnoszą się do populacji 51 chorych (34 chorych w ramieniu migalastatu i 17 w ramieniu ETZ), wyższe wyniki oznaczają pogorszenie w domenie, zakres: 0 - 10;

⁹ wyniki odnoszą się do populacji 46 chorych (31 w ramieniu migalastatu i 15 w ramieniu ETZ);

¹⁰ wyniki odnoszą się do populacji 21 chorych (14 w ramieniu migalastatu i 7 w ramieniu ETZ) - punkt końcowy możliwy do oceny jedynie u mężczyzn.

5.2.1 Złożone punkty końcowe

W badaniu ATTRACT oceniano odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym (włączając śmierć) w trakcie 18 miesięcznego pierwszego etapu badania. Zdarzenia nerkowe zdefiniowano jako :

- spadek $eGFR_{CKD-EPI} \geq 15$ ml/min/1,73m², przy zmniejszonym $eGFR < 90$ ml/min/1,73m² w stosunku do wartości początkowych;
- wzrost białka w dobowej dawce moczu $\geq 33\%$, przy podwyższonym poziomie białka ≥ 300 mg względem wartości wyjściowej.

Zdarzenia sercowe zdefiniowano jako:

- zawał mięśnia sercowego;
- niestabilna dławica piersiowa, zdefiniowana zgodnie z wytycznymi ACC/AHA;
- objawowa arytmia wymagająca stosowania leków przeciwarrytmicznych, kardiowersji prądem stałym, implantacji stymulatora lub defibrylatora;
- zastoinowa niewydolność serca, klasy III lub IV.

Zdarzenia naczyniowo-mózgowe zdefiniowano jako udar lub przejściowy atak niedokrwienny.

Poniżej przedstawiono analizę częstości występowania zdarzeń nerkowych, sercowych oraz naczyniowo-mózgowych łącznie i z podziałem na poszczególne zdarzenia. Należy również zaznaczyć, że w trakcie badania żaden z pacjentów nie zmarł.

5.2.1.1 Zdarzenia nerkowe, sercowe lub naczyniowo-mózgowe łącznie

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,52 [95%CI: 0,16; 1,71], p=ns; RD=-0,15 [95%CI: -0,43; 0,13], p=ns, NNT=na).

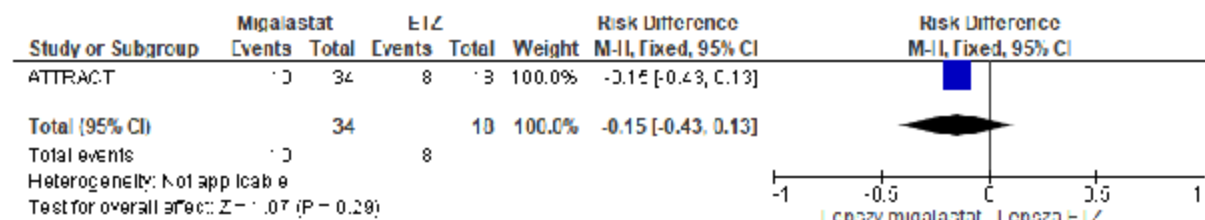
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	34/18	0,52 [0,16; 1,71]	ns	-0,15 [-0,43; 0,13]	ns	na

Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (OR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów, którzy ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (RD).



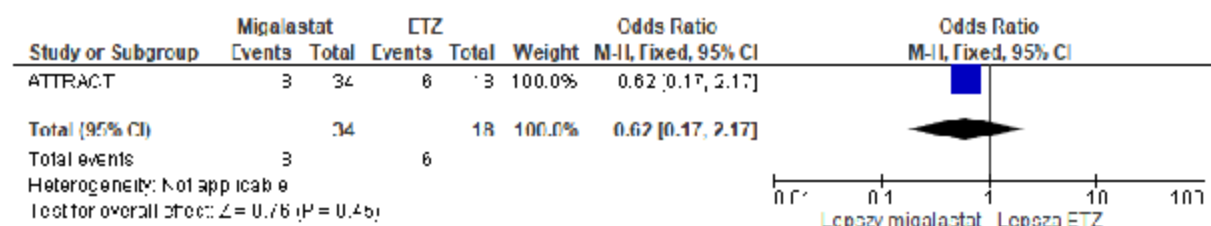
5.2.1.2 Zdarzenia nerkowe

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów, którzy ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,62 [95%CI: 0,17; 2,17], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,36; 0,16], p=ns, NNT=na).

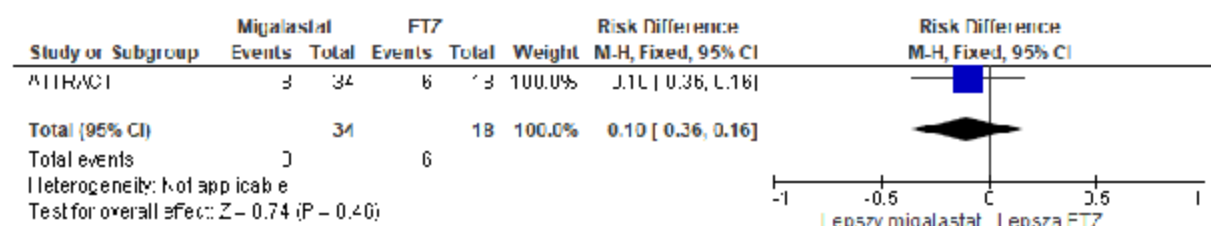
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	34/18	0,62 [0,17; 2,17]	ns	-0,10 [-0,36; 0,16]	ns	na

Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy (OR).



Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy (RD).



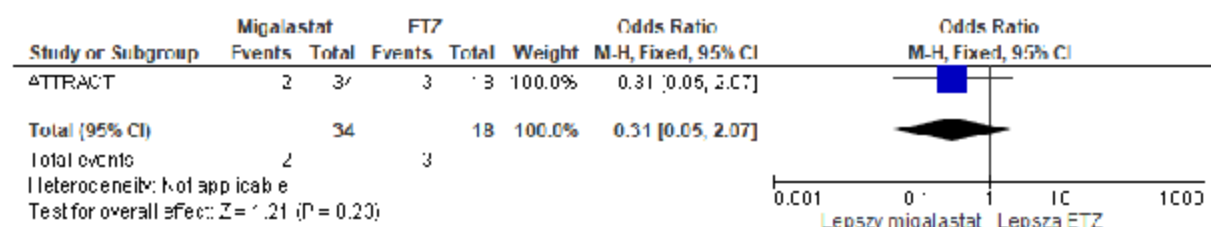
5.2.1.3 Zdarzenia sercowe

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,31 [95%CI: 0,05; 2,07], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,30; 0,08], p=ns, NNT=na).

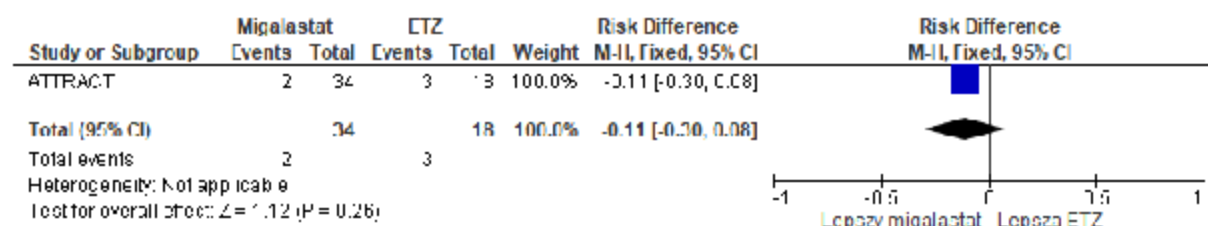
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	34/18	0,31 [0,05; 2,07]	ns	-0,11 [-0,30; 0,08]	ns	na

Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy (OR).



Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy (RD).



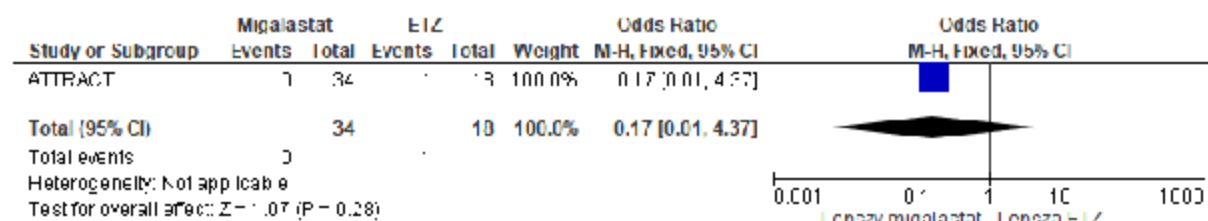
5.2.1.4 Zdarzenia naczyniowo-mózgowe

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,17 [95%CI: 0,01; 4,37], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,18; 0,07], p=ns, NNT=na).

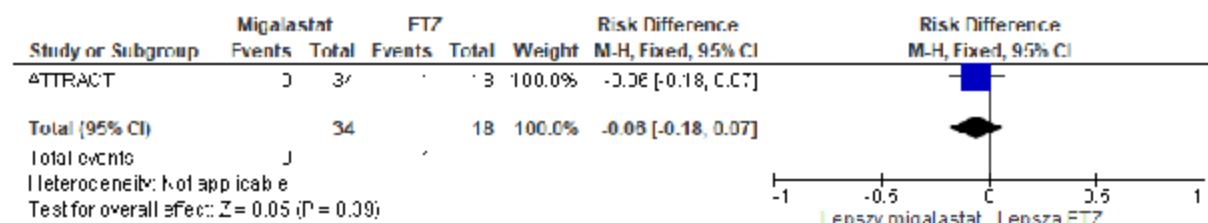
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	34/18	0,17 [0,01; 4,37]	ns	-0,06 [-0,18; 0,07]	ns	na

Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (OR).



Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (RD).



5.2.2 Czynność nerek

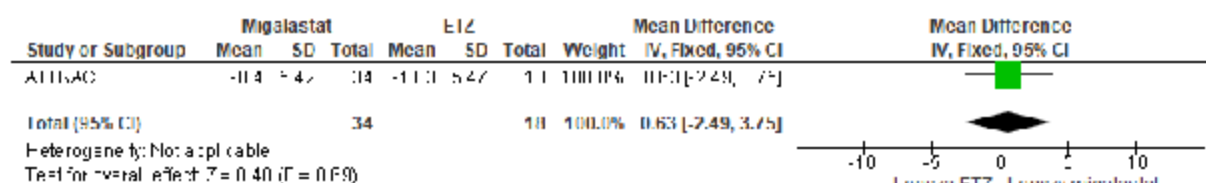
5.2.2.1 eGFR_{CKD-EPI}

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR szacowanego metodą CKD-EPI po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=0,63 mL/min/1,73m² [95%CI: -2,49; 3,75], p=ns).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR_{CKD-EPI} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], mL/min/1,73m ²	p
ATTRACT	34/18	0,63 [-2,49; 3,75]	ns

Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR_{CKD-EPI} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



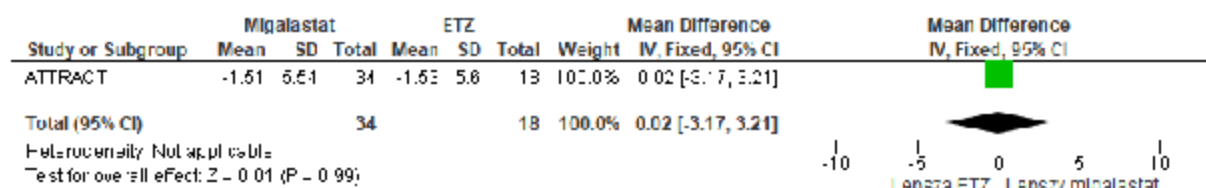
5.2.2.2 eGFR_{MDRD}

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR szacowanego metodą MDRD po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=0,02 mL/min/1,73m² [95%CI: -3,17; 3,21], p=ns).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR_{MDRD} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], mL/min/1,73m ²	p
ATTRACT	34/18	0,02 [-3,17; 3,21]	ns

Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR_{MDRD} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



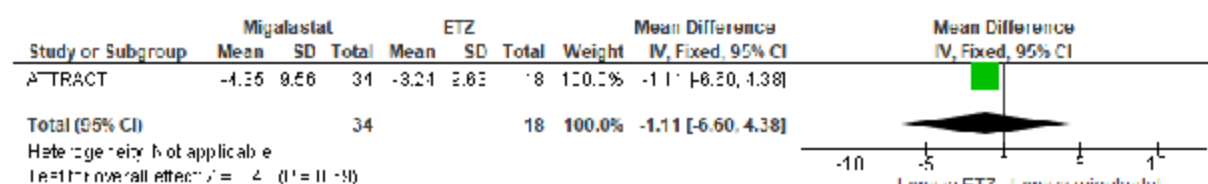
5.2.2.3 mGFR_{iohexol}

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR mierzonego przy użyciu iohexolu po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-1,11 mL/min/1,73m² [95%CI: -6,60; 4,38], p=ns).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR_{IOHEXOL} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], mL/min/1,73m ²	p
ATTRACT	34/18	-1,11 [-6,60; 4,38]	ns

Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR_{IOHEXOL} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



5.2.2.4 Stężenia białka w dobowej dawce moczu

Z uwagi na brak szczegółowych wyników (miar zmienności) nie możliwe jest porównanie ramion badania w zakresie zmiany stężenia białka w dobowej dawce moczu po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych.

W badaniu ATTRACT również nie przeprowadzono statystycznego porównania pomiędzy ramionami badania w zakresie zmiany wartości stężenia białka w dobowej dawce moczu, jednak zauważono, że jest ona numerycznie niższa dla migalastatu (49,2 mg dla migalastatu vs 194,5 mg dla ETZ).

5.2.3 Czynność serca

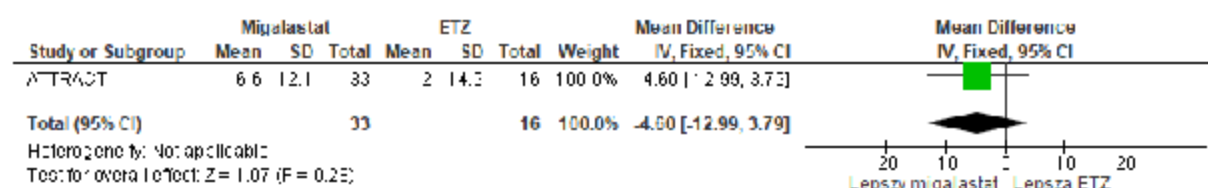
5.2.3.1 Wskaźnik masy lewej komory serca

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-4,60 g/m² [95%CI: -12,99; 3,79], p=ns).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], g/m ²	p
ATTRACT	33/16	-4,60 [-12,99; 3,79]	ns

Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



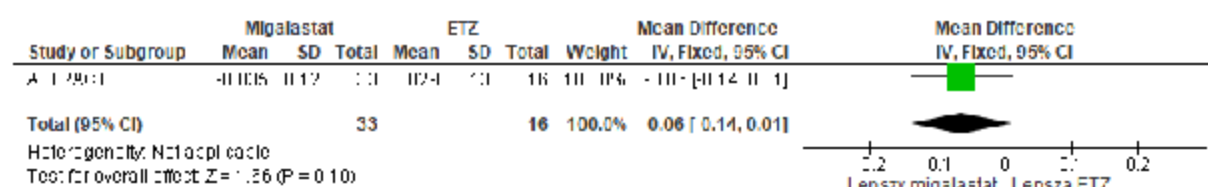
5.2.3.2 Grubość rozkurczowa tylnej ściany lewej komory

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca (LVPWT) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych, pomimo przewagi numerycznej na korzyść migalastatu (MD=-0,06 cm [95%CI: -0,14; 0,01], p=ns).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], cm	p
ATTRACT	33/16	-0,06 [-0,14; 0,01]	ns

Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



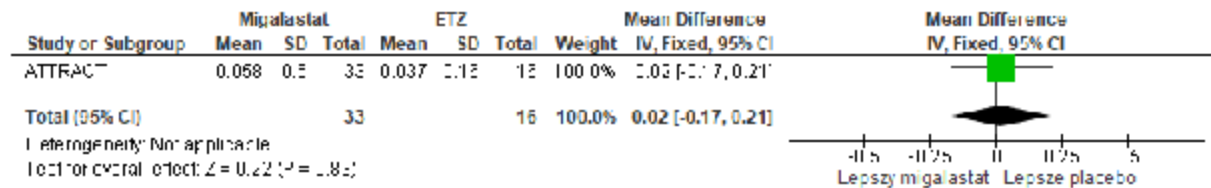
5.2.3.3 Grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej serca (IVSWT) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=0,02 cm [95%CI: -0,17; 0,21], p=ns).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomórkowej serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], cm	p
ATTRACT	33/16	0,02 [-0,17; 0,21]	ns

Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomórkowej serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



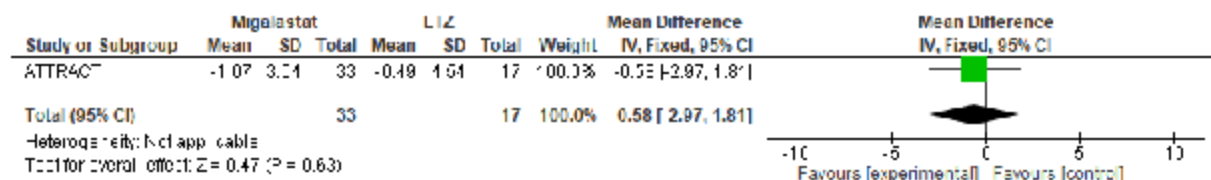
5.2.3.4 Frakcja wyrzutowa lewej komory

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-0,58 % [95%CI: -2,97; 1,81], p=ns).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], %	p
ATTRACT	33/17	-0,58 [-2,97; 1,81]	ns

Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



5.2.3.5 Funkcja rozkurczowa

W badaniu ATTRACT oceniano odsetek pacjentów z daną oceną funkcji rozkurczowej po 18 miesiącach badania. Ocena funkcji rozkurczowej oparta była na współczynniku E/A:

- współczynnik E/A w przedziale 0,75 - 1,5 - prawidłowa funkcja rozkurczowa;
- współczynnik E/A mniejszy niż 0,75 - upośledzona relaksacja;
- współczynnik E/A większy niż 1,5 - restrykcyjny profil napętniania.

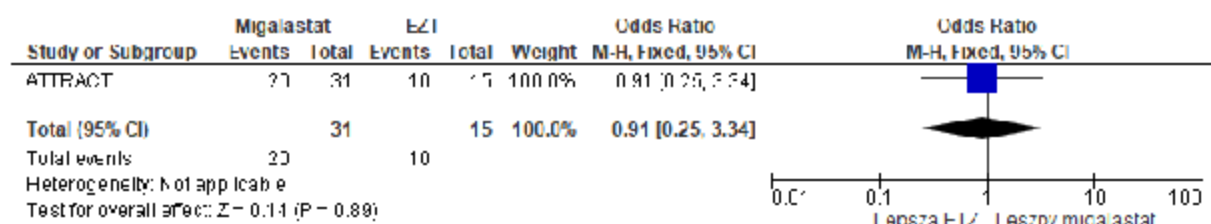
5.2.3.5.1 Prawidłowa funkcja rozkurczowa

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,91 [95%CI: 0,25; 3,34], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,31; 0,27], p=ns, NNT=na).

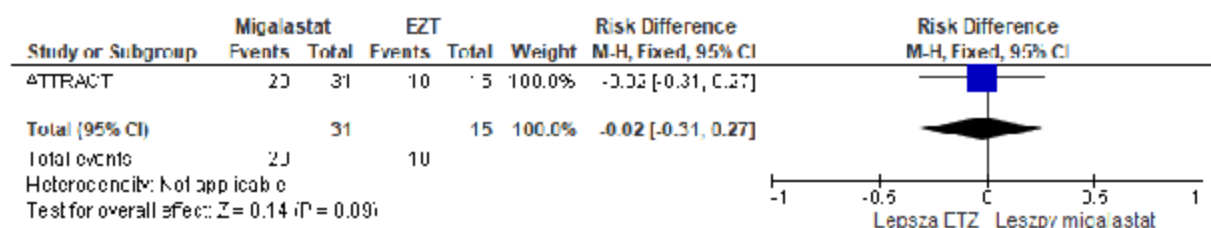
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	31/15	0,91 [0,25; 3,34]	ns	-0,02 [-0,31; 0,27]	ns	na

Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach (OR).



Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach (RD).



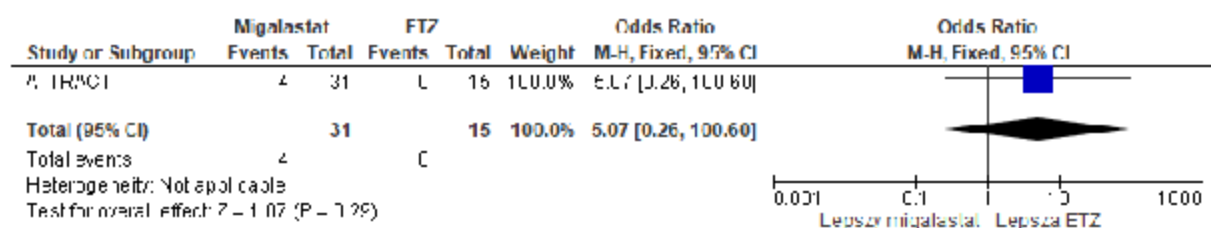
5.2.3.5.2 Upośledzona relaksacja

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=5,07 [95%CI: 0,26; 100,60], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,02; 0,28], p=ns, NNT=na).

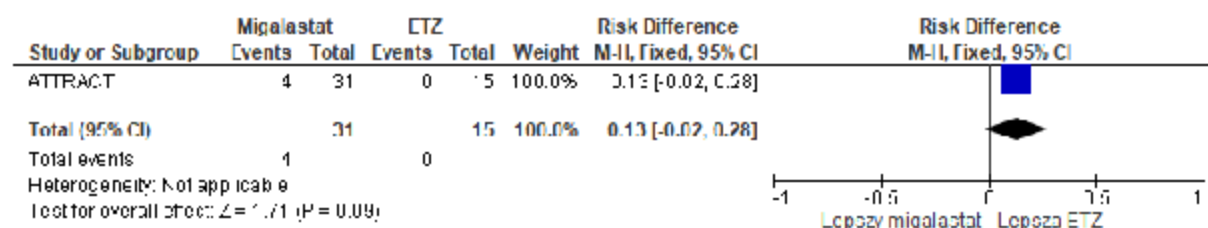
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	31/15	5,07 [0,26; 100,60]	ns	0,13 [-0,02; 0,28]	ns	na

Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach (OR).



Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach (RD).



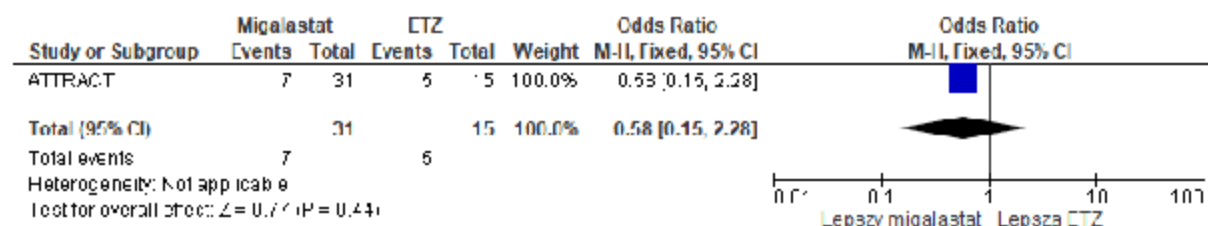
5.2.3.5.3 Restrykcyjny profil napełniania

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napełniania po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,58 [95%CI: 0,15; 2,28], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,39; 0,17], p=ns, NNT=na).

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napełniania po 18 miesiącach.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	31/15	0,58 [0,15; 2,28]	ns	-0,11 [-0,39; 0,17]	ns	na

Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napełniania po 18 miesiącach (OR).



Ryc. 39. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napełniania po 18 miesiącach (RD).



5.2.3.6 Funkcja skurczowa

W badaniu ATTRACT oceniano odsetek pacjentów z daną oceną funkcji skurczowej po 18 miesiącach badania. Ocena funkcji skurczowej oparta była na wartości frakcji wyrzutowej:

- frakcja wyrzutowa ≥ 55 - prawidłowa funkcja skurczowa;
- frakcja wyrzutowa w przedziale 45 - 55 - łagodna dysfunkcja skurczowa;

- frakcja wyrzutowa w przedziale 30 - 44 - umiarkowana dysfunkcja skurczowa.

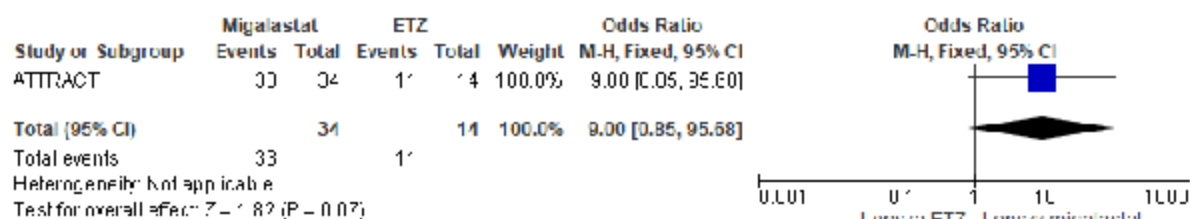
5.2.3.6.1 Prawidłowa funkcja skurczowa

Pomimo przewagi numerycznej na korzyść migalatu w porównaniu do ETZ, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach badania ATTRACT (OR=9,00 [95%CI: 0,85; 95,68], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,04; 0,41], p=ns, NNT=na).

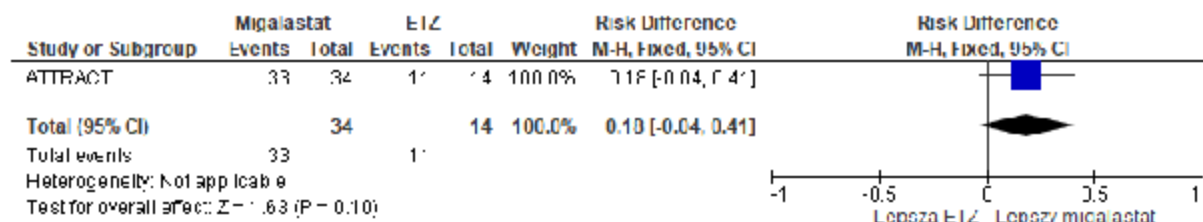
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	34/14	9,00 [0,85; 95,68]	ns	0,18 [-0,04; 0,41]	ns	na

Ryc. 40. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach (OR).



Ryc. 41. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach (RD).



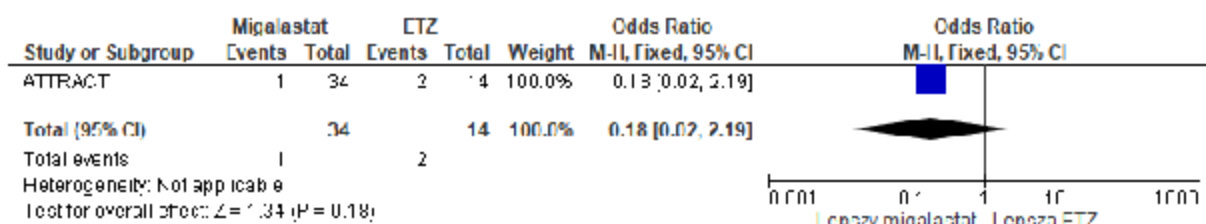
5.2.3.6.2 Łagodna dysfunkcja skurczowa

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,18 [95%CI: 0,02; 2,19], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,31; 0,08], p=ns, NNT=na).

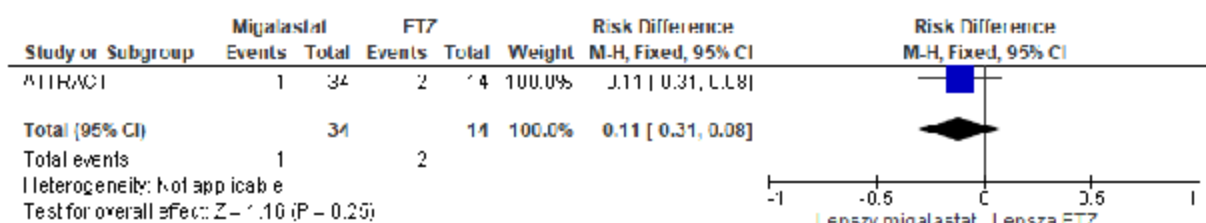
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	34/14	0,18 [0,02; 2,19]	ns	-0,11 [-0,31; 0,08]	ns	na

Ryc. 42. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (OR).



Ryc. 43. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (RD).



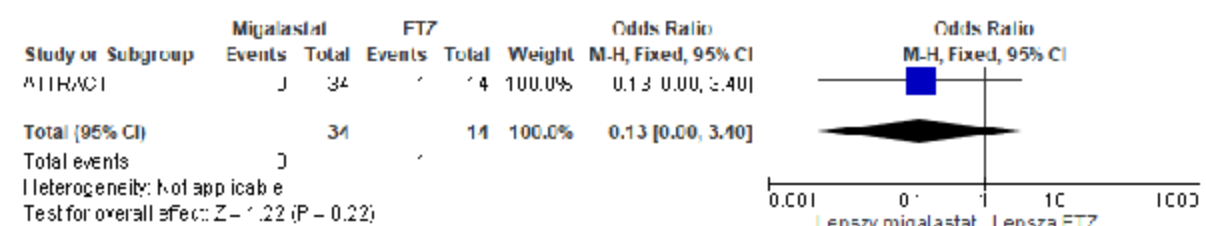
5.2.3.6.3 Umiarkowana dysfunkcja skurczowa

W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,00 [95%CI: 0,13; 3,40], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,23; 0,09], p=ns, NNT=na).

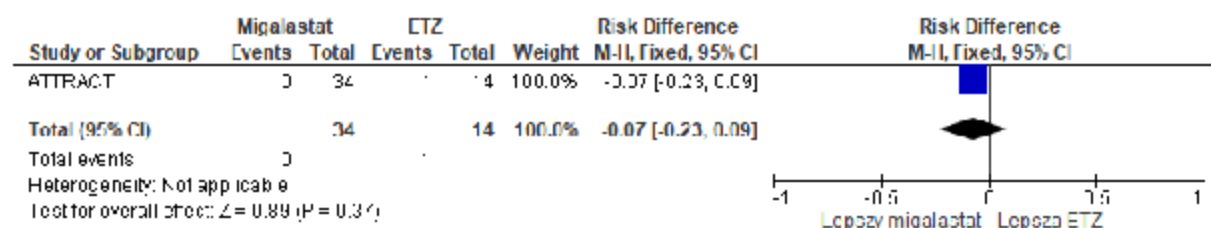
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ATTRACT	34/14	0,00 [0,13; 3,40]	ns	-0,07 [-0,23; 0,09]	ns	na

Ryc. 44. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (OR).



Ryc. 45. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (RD).



5.2.4 Wyniki zgłaszane przez pacjentów

W badaniu ATTRACT oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36v2 oraz nasilenie bólu za pomocą kwestionariusza Brief Pain Inventory-Short Form (Pain Severity Component). Kwestionariusz SF-36v2 ocenia jakość życia w dwóch domenach: fizycznej oraz mentalnej, natomiast kwestionariusz BPI-SF ocenia intensywność bólu odczuwanego przez pacjentów. Oceniano zmiany w wynikach kwestionariuszy wypełnionych po 18-miesięcznym okresie badania w stosunku do kwestionariuszy wypełnionych na jego początku.

5.2.4.1 Jakość życia - kwestionariusz SF-36v2

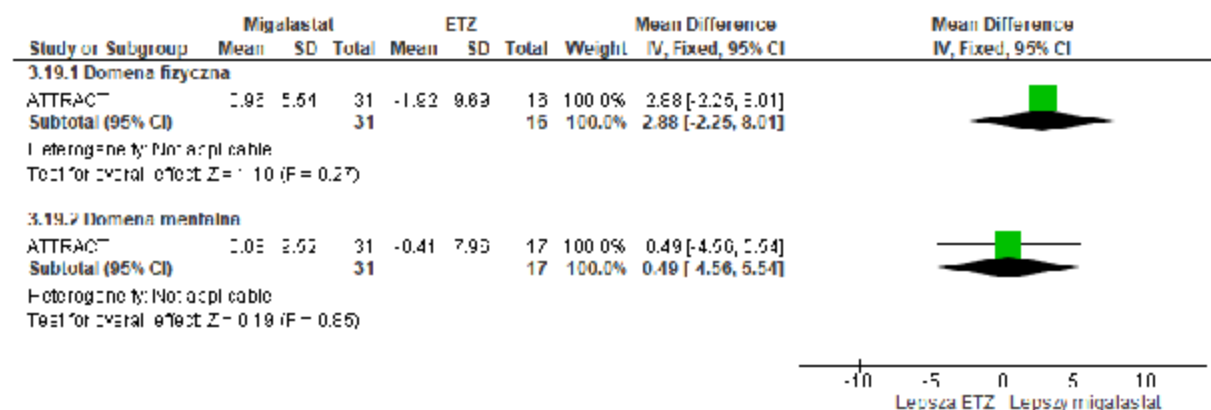
Wyższa ocena w domenach kwestionariusza wskazuje na bardziej korzystny wynik. Charakterystykę kwestionariusza przedstawiono w aneksie 14.6.

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany jakości życia w żadnej z badanych domen po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych.

Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana w domenach jakości życia pacjentów po 18 miesiącach na podstawie kwestionariusza SF-36v2.

Badanie	Domena	N _i /N _k	MD [95%CI], pkt	p
ATTRACT	fizyczna	33/16	2,88 [-2,25; 8,01]	ns
ATTRACT	mentalna	33/17	0,49 [-4,56; 5,54]	ns

Ryc. 46. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana w domenach jakości życia pacjentów po 18 miesiącach na podstawie kwestionariusza SF-36v2 (MD).



5.2.4.2 Ból - kwestionariusz BPI-SF

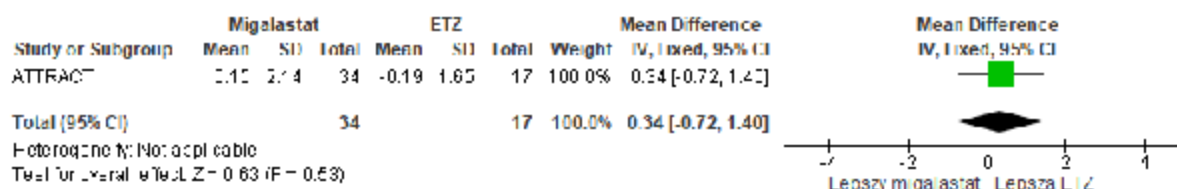
Wyższa ocena w domenach kwestionariusza wskazuje na mniej korzystny wynik. Charakterystykę kwestionariusza przedstawiono w aneksie 14.6.

W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany intensywności bólu po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych.

Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana intensywności bólu pacjentów po 18 miesiącach na podstawie formularza BPI-SF.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], pkt	p
ATTRACT	33/16	0,34 [-0,72; 1,40]	ns

Ryc. 47. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana intensywności bólu pacjentów po 18 miesiącach na podstawie formularza BPI-SF (MD).



5.2.5 Parametry biochemiczne

5.2.5.1 Stężenie lizo-Gb3 w osoczu

Badanie ATTRACT wykazało, że stosowanie ETZ powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zmniejszenia stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy migalastatu (MD=3,65 nmol/L [95%CI: 0,51; 6,80], p=0,02).

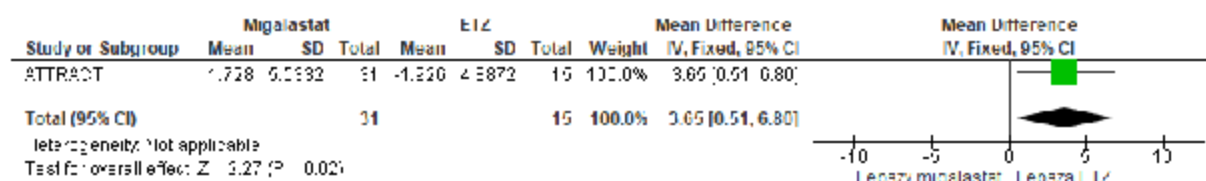
Istotna statystycznie przewaga na korzyść enzymatycznej terapii zastępczej w zakresie stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach badania w stosunku do wartości początkowych może być spowodowana różnicą w początkowych wartościach stężeń lizo-Gb3, które, pomimo braku istotności statystycznej, było prawie dwukrotnie wyższe w grupie ETZ (17,6 nmol/L vs 9,1 nmol/L; p=0,11). Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze fakt, że badania zostały przeprowadzone w niewielkiej populacji pacjentów, co może wpływać na brak istotności statystycznej przy przewadze numerycznej danego ramienia w zakresie poszczególnych parametrów. W związku ze znaczną przewagą numeryczną w początkowych wartościach stężenia lizo-Gb3 w ramieniu ETZ, przedstawione powyżej wyniki należy traktować z ostrożnością. Biorąc pod uwagę wielkość zmiany stężenia lizo-Gb3 na przestrzeni 18 miesięcy w obydwu ramionach badania, można uznać, że ten parametr biochemiczny pozostał na niskim i stabilnym poziomie, co najlepiej obrazuje porównanie z wynikami osiąganymi przez pacjentów z mutacją niewrażliwą na działanie migalastatu (patrz Ryc. 49). Przyjmujący migalastat pacjenci z mutacją niewrażliwą na jego działanie, a więc pacjenci, u których stosowane leczenie przyczynowe nie jest skuteczne, mieli znacznie zwiększony

poziom lizo-Gb3 w osoczu w porównaniu do pacjentów przyjmujących ETZ. Wynik ten potwierdza mechanizm działania migalastatu.

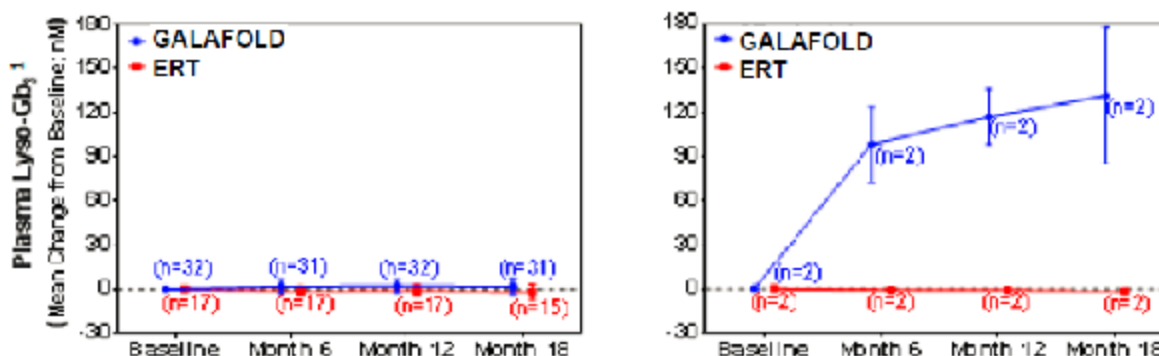
Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], nmo/L	p
ATTRACT	31/15	3,65 [0,51; 6,80]	0,02

Ryc. 48. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



Ryc. 49. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych wśród pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (wykres po lewej) i niewrażliwą na działanie migalastatu (wykres po prawej).



5.2.5.2 Aktywność α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi

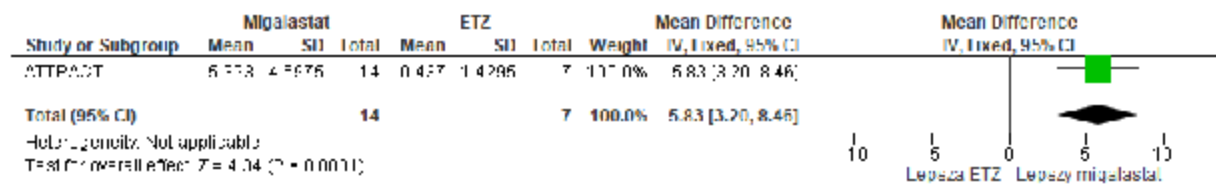
Z uwagi na trudności w powiązaniu aktywności α -galaktozydazy A z chorobą Fabry'ego u kobiet (często aktywność enzymu mieści się w zakresie wartości referencyjnych), aktywność α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi w badaniu ATTRACT oceniono jedynie u mężczyzn (EMA 2016).

Badanie ATTRACT wykazało, że stosowanie migalastatu powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zwiększenia aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy migalastatu (MD=5,83 nmol/h/mg [95%CI: 3,20; 8,46], $p<0,0001$).

Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana aktywności α -galaktozydazy A w jednójądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie	N _i /N _k	MD [95%CI], nmoU/h/mg	p
ATTRACT	14/7	5,83 [3,20; 8,46]	<0,0001

Ryc. 50. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana aktywności α -galaktozydazy A w jednójądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).



6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania migalastatu przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych:

- badanie FACETS porównujące stosowanie migalastatu z placebo;
- badanie ATTRACT porównujące stosowanie migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.

Ocena bezpieczeństwa badania FACETS została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów, natomiast ocena bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

W analizie głównej uwzględniono wyniki z pierwszego etapu badań FACETS i ATTRACT, tj. etapu podczas którego pacjenci pozostawali leczeni migalastatem lub komparatorem w ramach danego ramienia badania (etapy, podczas których wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowali jedynie migalastat uwzględniono dodatkowo w rozdz. 7). Czas trwania tego etapu w badaniach włączonych do analizy wynosił odpowiednio 6 i 18 miesięcy w badaniu FACETS i ATTRACT.

6.1 Porównanie migalastat vs placebo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania migalastatu i placebo na podstawie badania FACETS przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu FACETS nie zareportowano śmierci żadnego z pacjentów biorących w nim udział.

Żaden z pacjentów przyjmujących migalastat nie przerwał badania z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Część wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu FACETS została zaczerpnięta z raportu Europejskiej Agencji Leków dotyczącego dopuszczenia do obrotu (EMA 2016).

Tab. 50. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo.

Zdarzenie	Migalastat (n=34)	Placebo (n=33)
Zdarzenia niepożądane łącznie	31 (91)	30 (91)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów danego ramienia) ¹		
Ból głowy, n (%)	12 (35)	7 (21)
Ból kończyn, n (%)	0 (0)	4 (12)
Nudności, n (%)	4 (12)	2 (6)
Parestezja, n (%)	4 (12)	4 (12)

Zdarzenie	Migalastat (n=34)	Placebo (n=33)
Pyreksja, n (%)	4 (12)	1 (3)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, n (%)	6 (18)	2 (6)
Zmęczenie, n (%)	4 (12)	4 (12)
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	5 (15)	2 (6)
Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane		
Ból głowy, n (%)	2 (6)	0 (0)
Hematuria, n (%)	1 (3)	0 (0)
Menorrhagia, n (%)	1 (3)	0 (0)
Przedawkowanie leków, n (%)	0 (0)	1 (3)
Wirusowe zapalenie opon mózgowych, n (%)	0 (0)	1 (3)
Wodnonercze, n (%)	1 (3)	0 (0)

¹ wyniki zaczerpnięte z raportu Europejskiej Agencji Leków (EMA 2016).

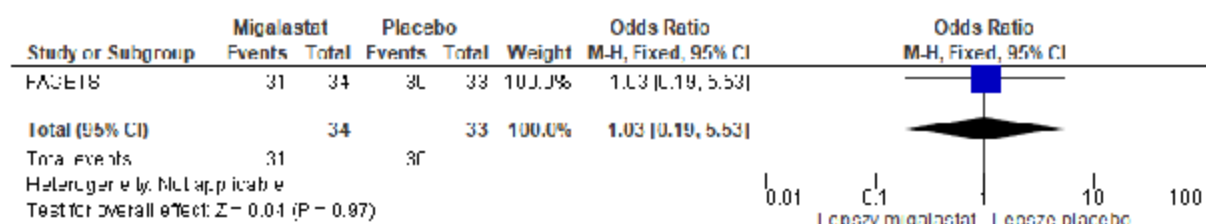
6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu FACETS częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w analizowanych ramionach (OR=1,03 [95%CI: 0,19; 5,53], p=ns, RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,14], p=ns, NNH=na).

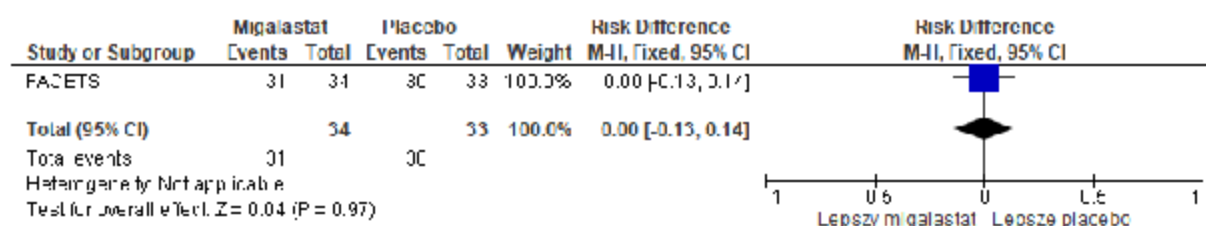
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	34/33	1,03 [0,19; 5,53]	ns	0,00 [-0,13; 0,14]	ns	na

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

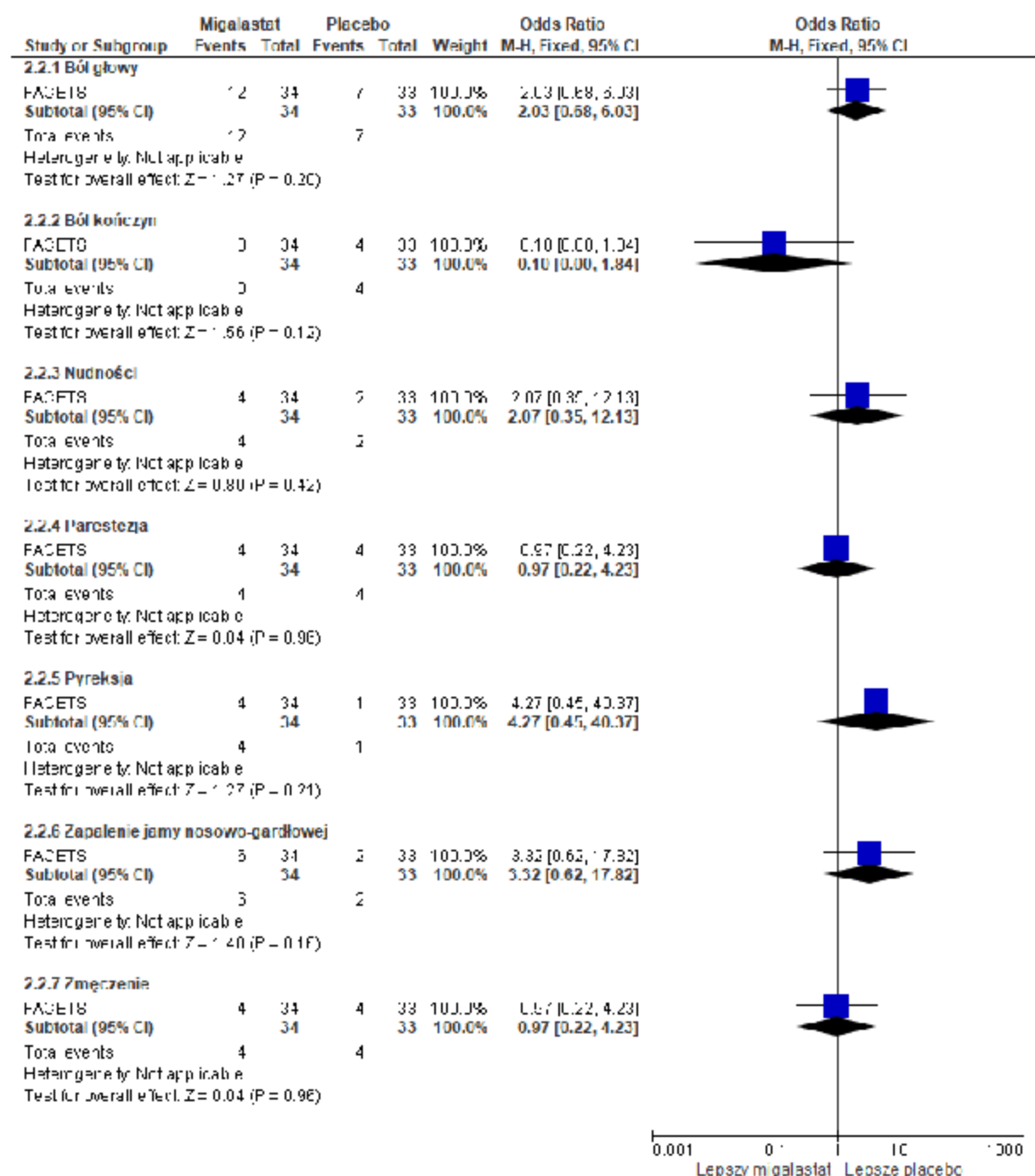
W niniejszej analizie, brano pod uwagę jedynie poszczególne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w ramieniu migalastatu lub placebo.

W badaniu FACETS częstość występowania bólu kończyn w odniesieniu do parametru bezwzględnego jest istotnie statystycznie większa w grupie placebo niż w grupie migalastatu, natomiast w odniesieniu do parametru względnego jest nieistotna statystycznie (OR=0,10 [95%CI: 0,00; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [-0,24; -0,0007], p=0,049, NNH_{6miesiący}=8 [95%CI: 4; 1407]). Częstość występowania innych poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz placebo - patrz tabela poniżej.

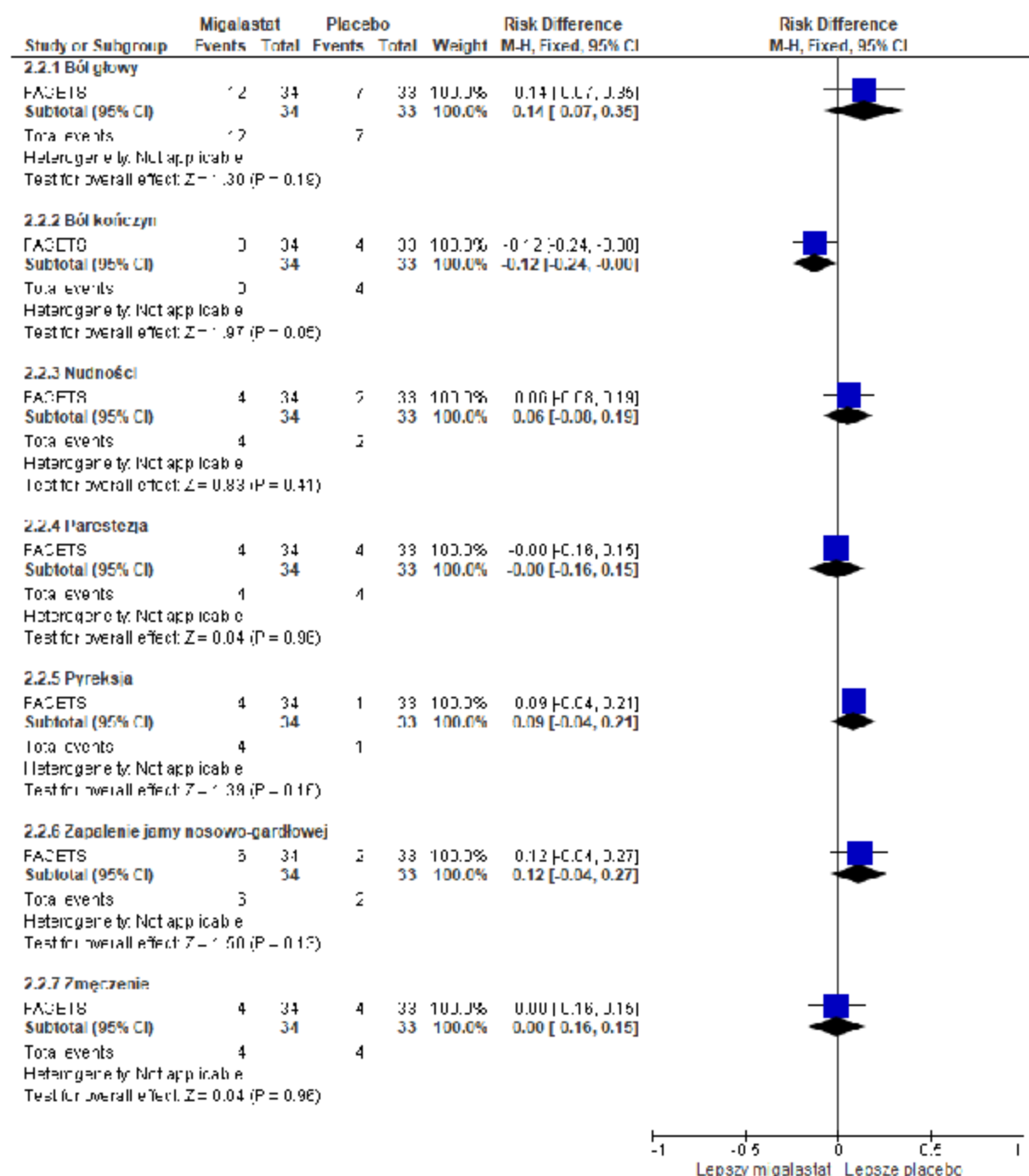
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ból głowy	34/33	2,03 [0,68; 6,03]	ns	0,14 [-0,07; 0,35]	ns	na
Ból kończyn	34/33	0,10 [0,00; 1,84]	ns	-0,12 [-0,24; -0,0007]	0,049	8 [4; 1407]
Nudności	34/33	2,07 [0,35; 12,13]	ns	0,06 [-0,08; 0,19]	ns	na
Parestezja	34/33	0,97 [0,22; 4,23]	ns	-0,00 [-0,16; 0,15]	ns	na
Pyreksja	34/33	4,27 [0,45; 40,37]	ns	0,09 [-0,04; 0,21]	ns	na
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	34/33	3,32 [0,62; 17,82]	ns	0,12 [-0,04; 0,27]	ns	na
Zmęczenie	34/33	0,97 [0,22; 4,23]	ns	-0,00 [-0,16; 0,15]	ns	na

Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



6.1.3 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

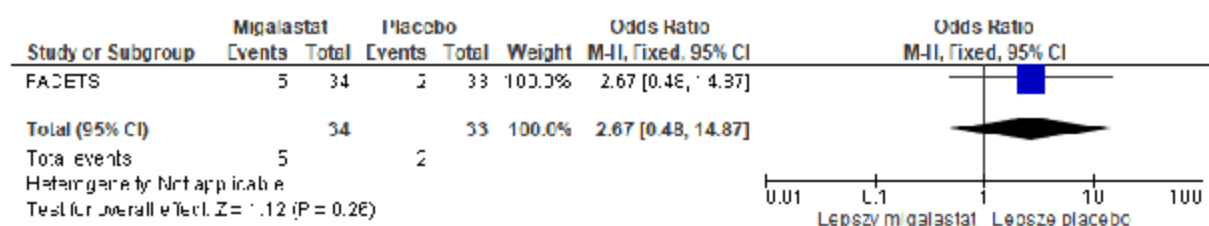
W badaniu FACETS częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w analizowanych ramionach (OR=2,67 [95%CI: 0,48; 14,87], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,06; 0,23], p=ns, NNH=na).

Należy podkreślić, że żadne ze zgłoszonych poważnych zdarzeń niepożądanych nie było związane z przyjmowanym leczeniem.

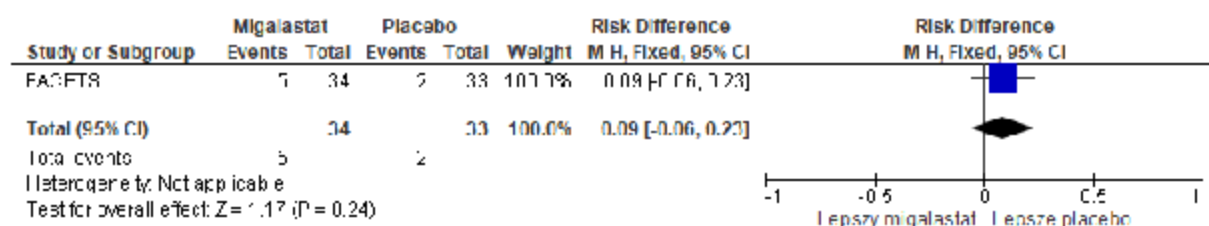
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne ZN łącznie	34/33	2,67 [0,48; 14,87]	ns	0,09 [-0,06; 0,23]	ns	na

Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.4 Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane

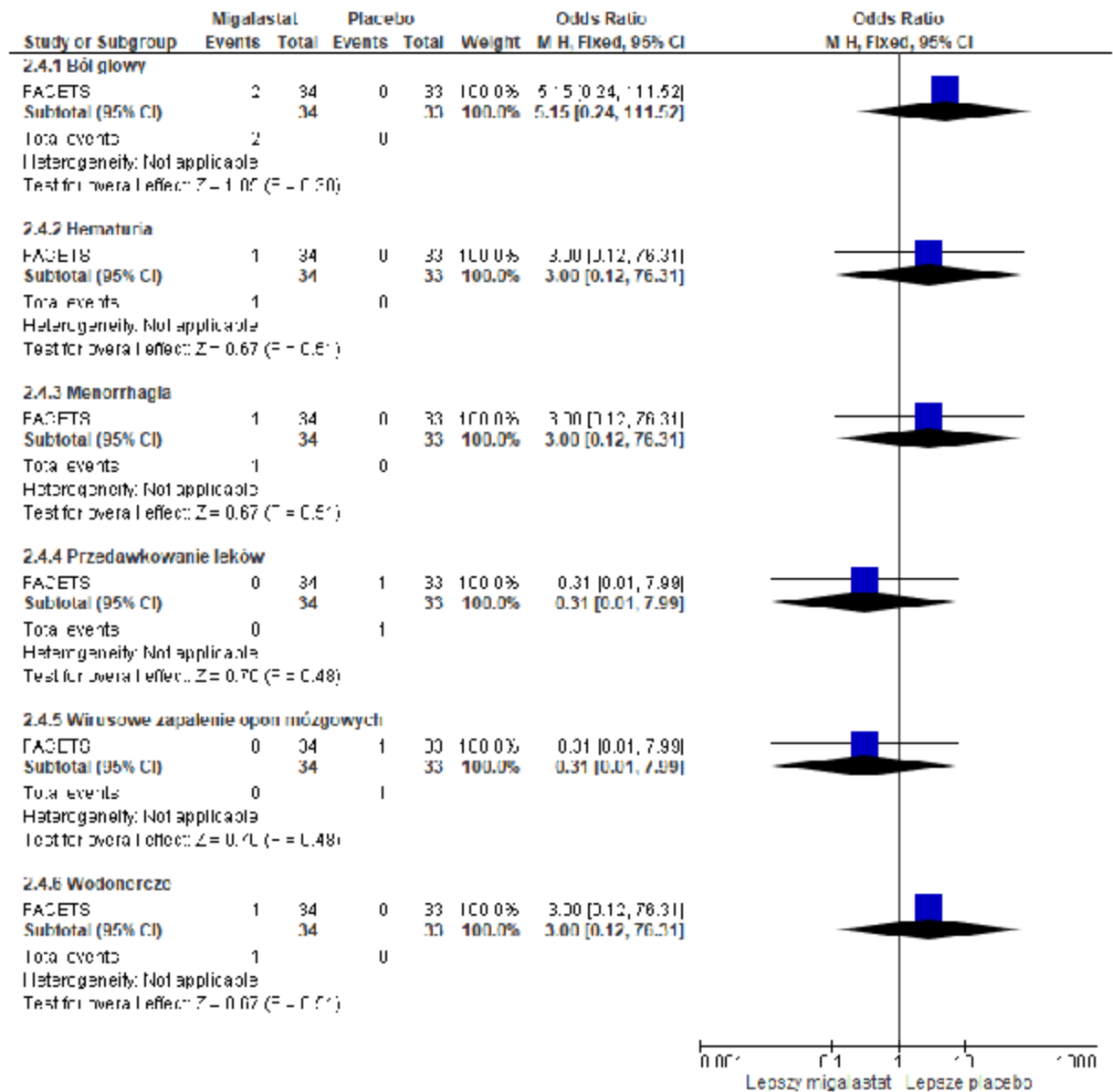
W badaniu FACETS częstość występowania poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz placebo - patrz tabela poniżej.

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.

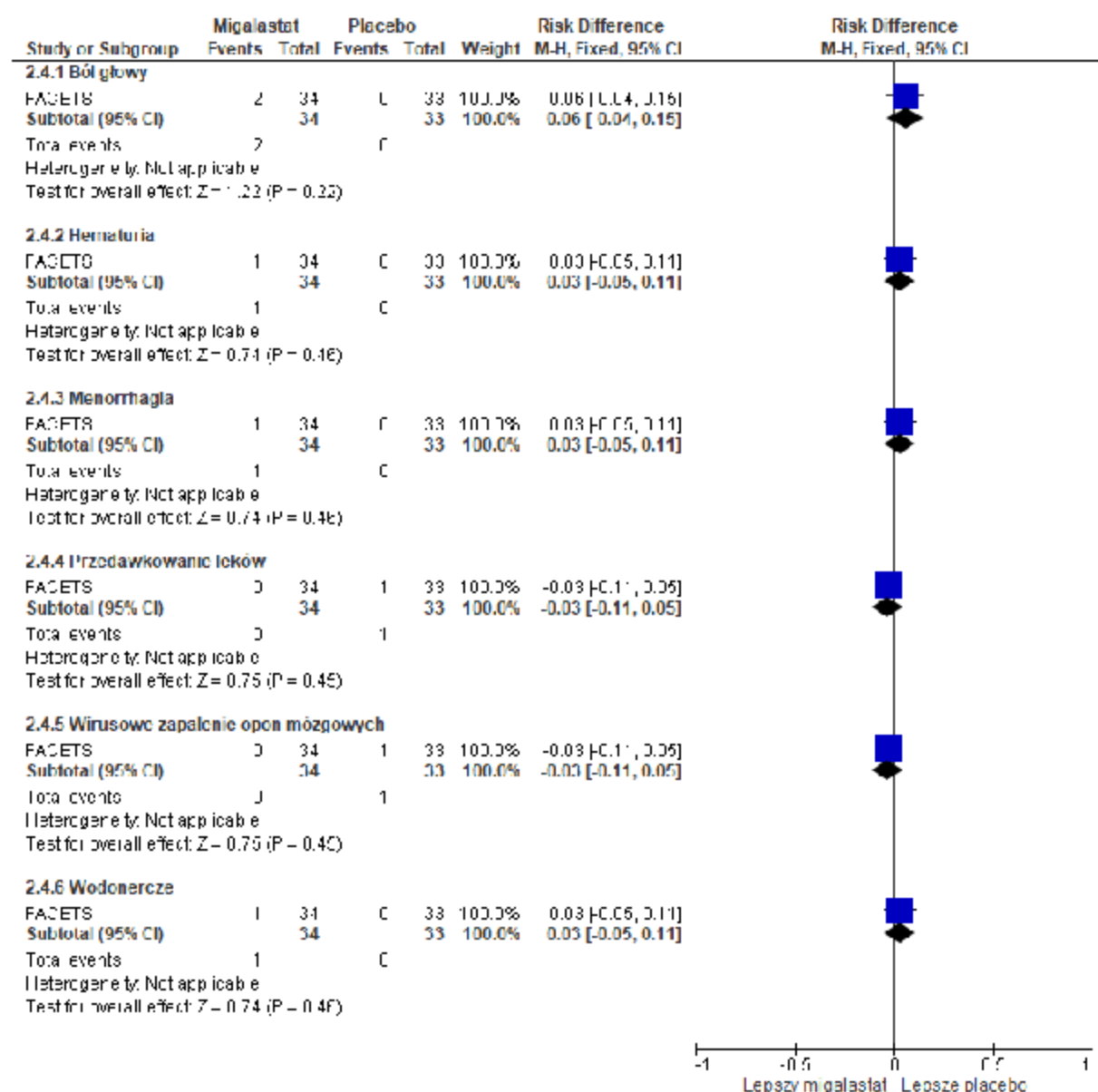
Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ból głowy	34/33	5,15 [0,24; 111,52]	ns	0,06 [-0,04; 0,15]	ns	na
Hematuria	34/33	3,00 [0,12; 76,31]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na
Menorrhagia	34/33	3,00 [0,12; 76,31]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na
Przedawkowanie leków	34/33	0,31 [0,01; 7,99]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
Wirusowe zapalenie opon mózgowych	34/33	0,31 [0,01; 7,99]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na

Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wodnonercze	34/ 33	3,00 [0,12; 76,31]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na

Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD).



6.2 Porównanie migalastat vs ETZ

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania migalastatu i ETZ na podstawie badania ATTRACT przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu ATTRACT nie zareportowano śmierci żadnego z pacjentów biorących w nim udział.

Żaden z pacjentów przyjmujących migalastat nie przerwał badania z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Część wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT została zaczerpnięta z raportu Europejskiej Agencji Leków dotyczącego dopuszczenia do obrotu (EMA 2016).

Tab. 55. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ.

Zdarzenie	Migalastat (n=36)	Placebo (n=21)
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%) ¹	34 (94)	20 (95)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące u ≥ 10% pacjentów danego ramienia) ¹		
Artralgia, n (%)	3 (8)	2 (10)
Biegunka, n (%)	5 (14)	2 (10)
Ból brzucha, n (%)	5 (14)	2 (10)
Ból głowy, n (%)	9 (25)	5 (24)
Ból kończyn, n (%)	1 (3)	2 (10)
Ból pleców, n (%)	4 (11)	3 (14)
Ból związany z zabiegiem, n (%)	0 (0)	2 (10)
Duszności, n (%)	1 (3)	2 (10)
Grypa, n (%)	5 (14)	4 (19)
Kaszel, n (%)	3 (8)	5 (24)
Nieżyt żołądka, n (%)	1 (3)	2 (10)
Nudności, n (%)	5 (14)	2 (10)
Obrzęk obwodowy, n (%)	2 (6)	2 (10)
Obwodowe zawroty głowy, n (%)	1 (3)	2 (10)
Suchość w ustach, n (%)	1 (3)	2 (10)
Wymioty, n (%)	3 (8)	3 (14)
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	4 (11)	1 (5)
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	4 (11)	1 (5)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, n (%)	12 (33)	7 (33)
Zapalenie oskrzeli, n (%)	2 (6)	3 (14)
Zapalenie zatok, n (%)	3 (8)	3 (14)
Zawroty głowy, n (%)	6 (17)	2 (10)
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	7 (19)	7 (33)

¹ wyniki zaczerpnięte z raportu Europejskiej Agencji Leków (EMA 2016).

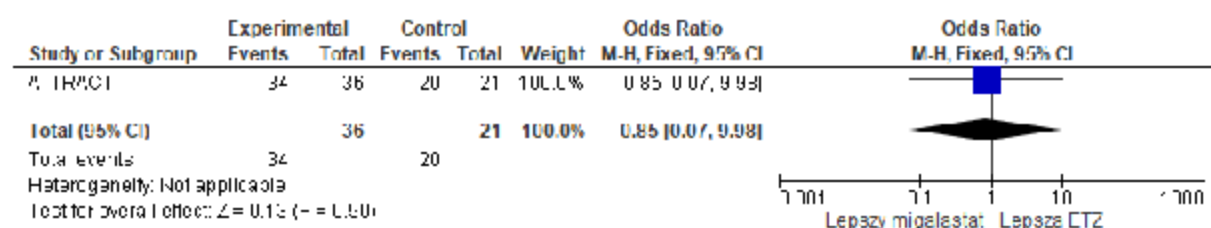
6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu ATTRACT częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w analizowanych ramionach (OR=0,85 [95%CI: 0,07; 9,98], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,13; 0,11], p=ns, NNH=na).

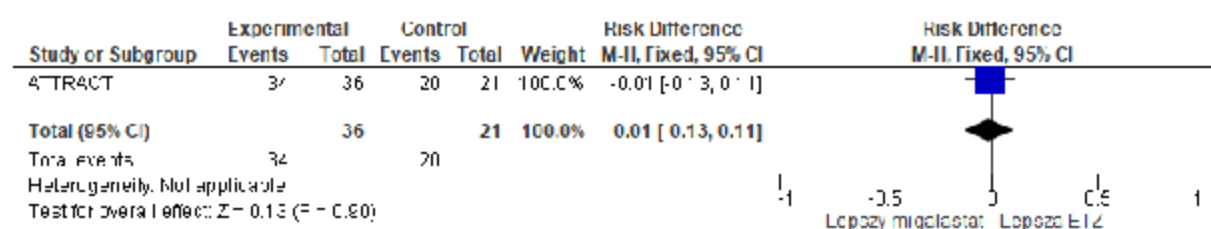
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	36/21	0,85 [0,07; 9,98]	ns	-0,01 [-0,13; 0,11]	ns	na

Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

W niniejszej analizie, brano pod uwagę jedynie poszczególne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w ramieniu migalastatu lub ETZ.

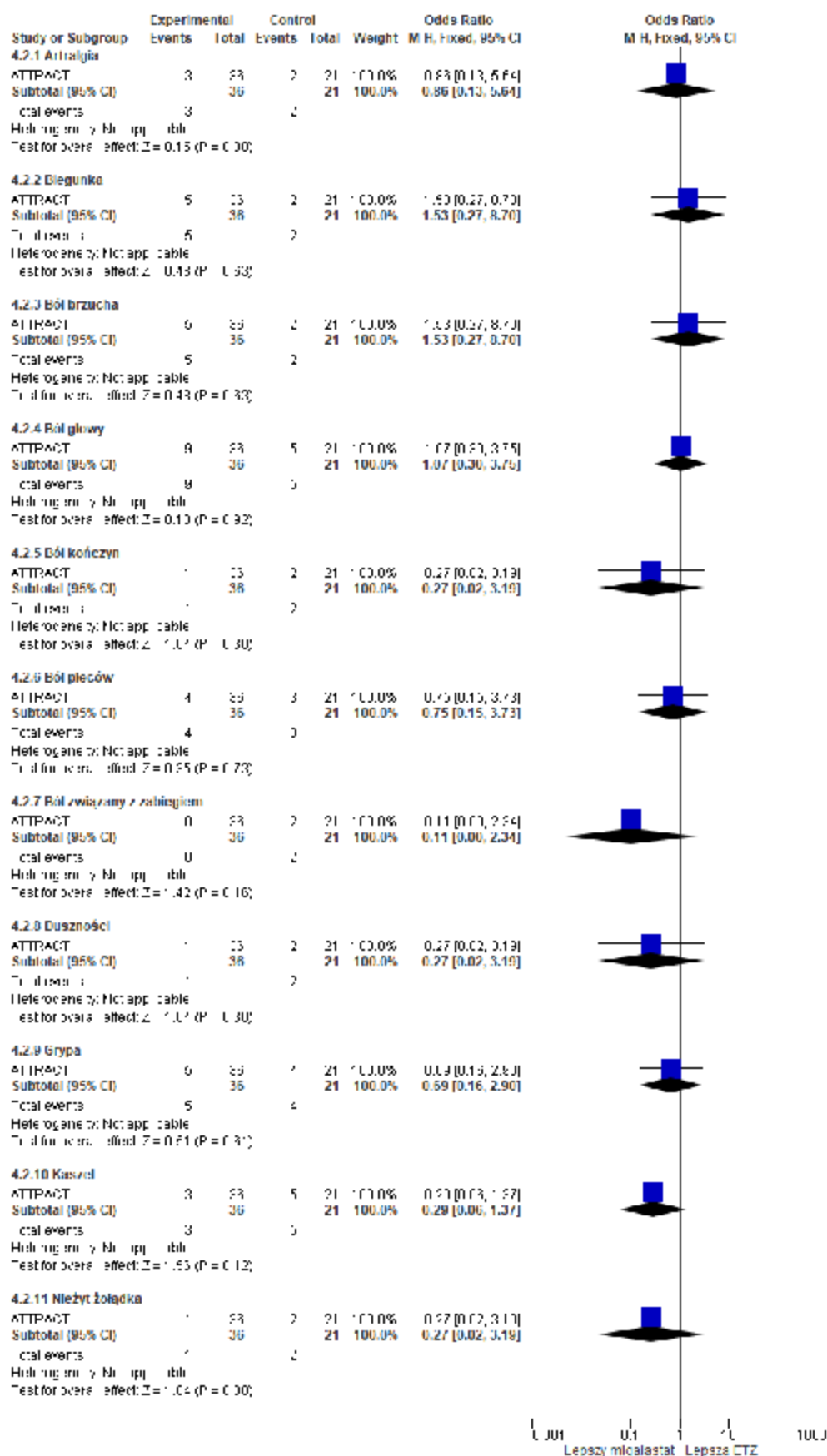
W badaniu ATTRACT częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz ETZ - patrz tabela poniżej.

Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

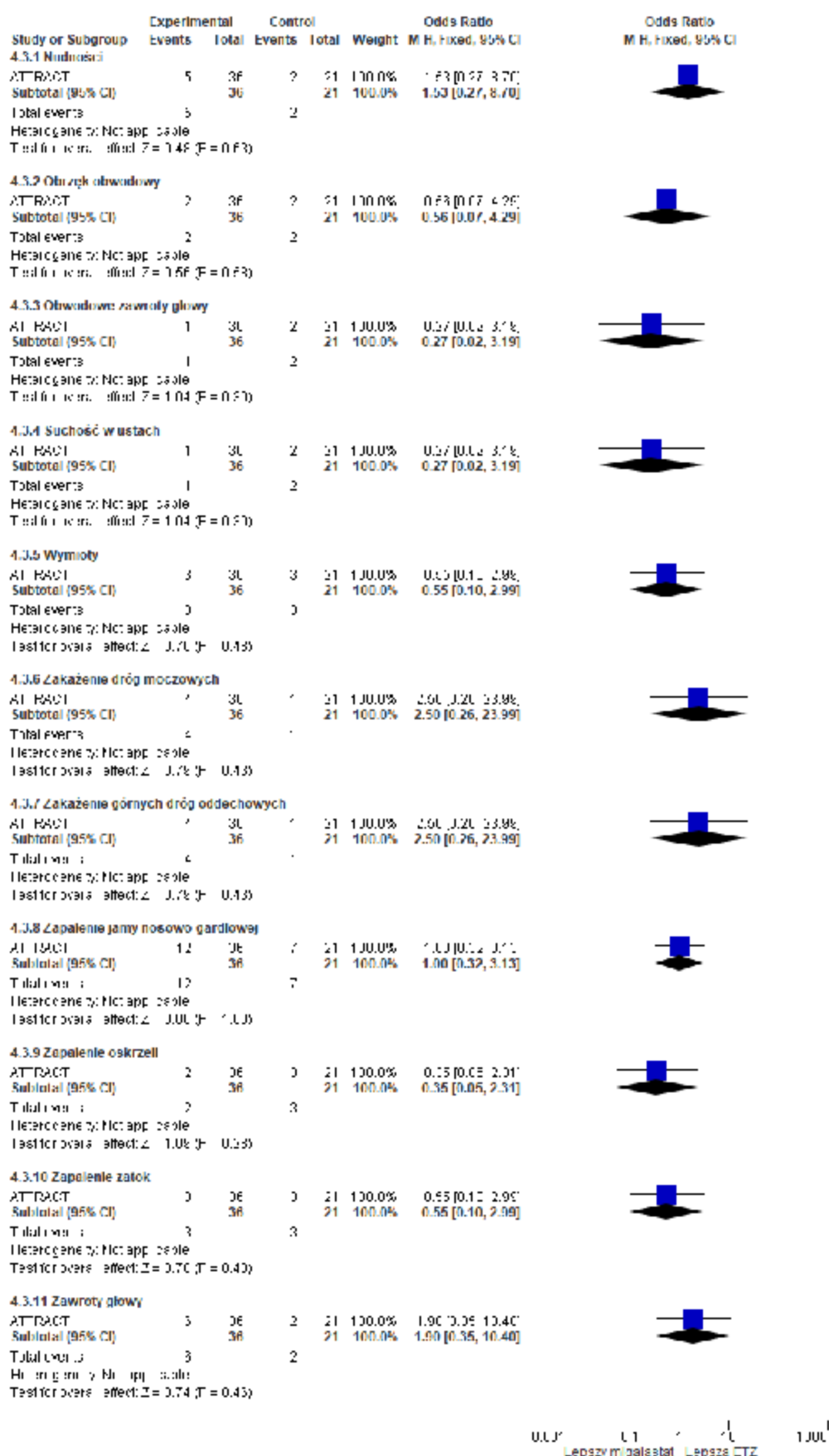
Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Artralgia	36/21	0,86 [0,13; 5,64]	ns	-0,01 [-0,17; 0,14]	ns	na
Biegunka	36/21	1,53 [0,27; 8,70]	ns	0,04 [-0,13; 0,21]	ns	na
Ból brzucha	36/21	1,53 [0,27; 8,70]	ns	0,04 [-0,13; 0,21]	ns	na
Ból głowy	36/21	1,07 [0,30; 3,75]	ns	0,01 [-0,22; 0,24]	ns	na
Ból kończyn	36/21	0,27 [0,02; 3,19]	ns	-0,07 [-0,20; 0,07]	ns	na
Ból pleców	36/21	0,75 [0,15; 3,73]	ns	-0,03 [-0,21; 0,15]	ns	na
Ból związany z zabiegiem	36/21	0,11 [0,00; 2,34]	ns	-0,10 [-0,23; 0,04]	ns	na
Duszności	36/21	0,27 [0,02; 3,19]	ns	-0,07 [-0,20; 0,07]	ns	na
Grypa	36/21	0,69 [0,16; 2,90]	ns	-0,05 [-0,25; 0,15]	ns	na
Kaszel	36/21	0,29 [0,06; 1,37]	ns	-0,15 [-0,36; 0,05]	ns	na

Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nieżyt żołądka	36/21	0,27 [0,02; 3,19]	ns	-0,07 [-0,20; 0,07]	ns	na
Nudności	36/21	1,53 [0,27; 8,70]	ns	0,04 [-0,13; 0,21]	ns	na
Obrzęk obwodowy	36/21	0,56 [0,07; 4,29]	ns	-0,04 [-0,19; 0,11]	ns	na
Obwodowe zawroty głowy	36/21	0,27 [0,02; 3,19]	ns	-0,07 [-0,20; 0,07]	ns	na
Suchość w ustach	36/21	0,27 [0,02; 3,19]	ns	-0,07 [-0,20; 0,07]	ns	na
Wymioty	36/21	0,55 [0,10; 2,99]	ns	-0,06 [-0,07; 0,20]	ns	na
Zakażenie dróg moczowych	36/21	2,50 [0,26; 23,99]	ns	0,06 [-0,07; 0,20]	ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	36/21	2,50 [0,26; 23,99]	ns	0,06 [-0,07; 0,20]	ns	na
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	36/21	1,00 [0,32; 3,13]	ns	0,00 [-0,25; 0,25]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	36/21	0,35 [0,05; 2,31]	ns	-0,09 [-0,25; 0,08]	ns	na
Zapalenie zatok	36/21	0,55 [0,10; 2,99]	ns	-0,06 [-0,23; 0,12]	ns	na
Zawroty głowy	36/21	1,90 [0,35; 10,40]	ns	0,07 [-0,10; 0,25]	ns	na

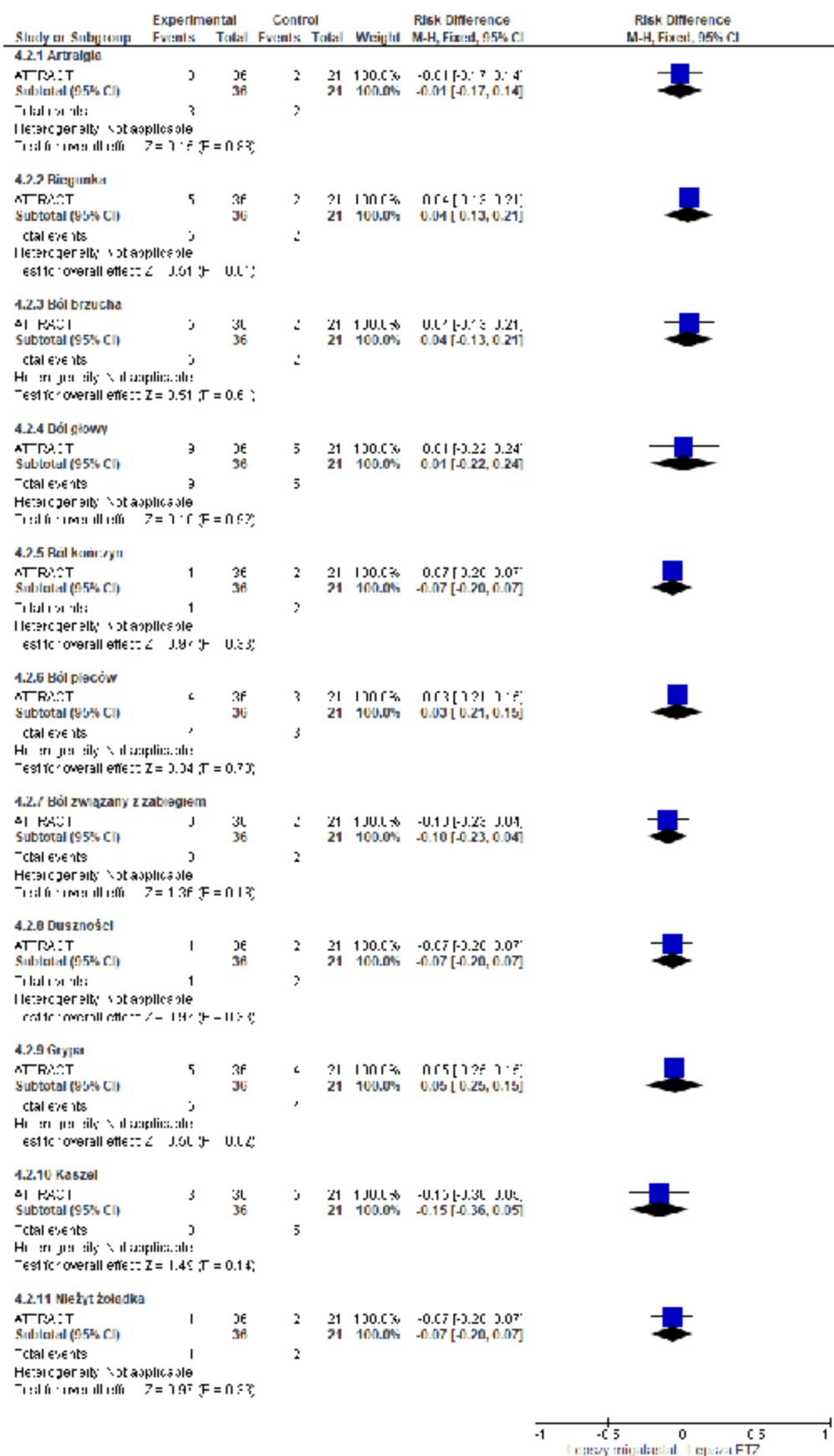
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).



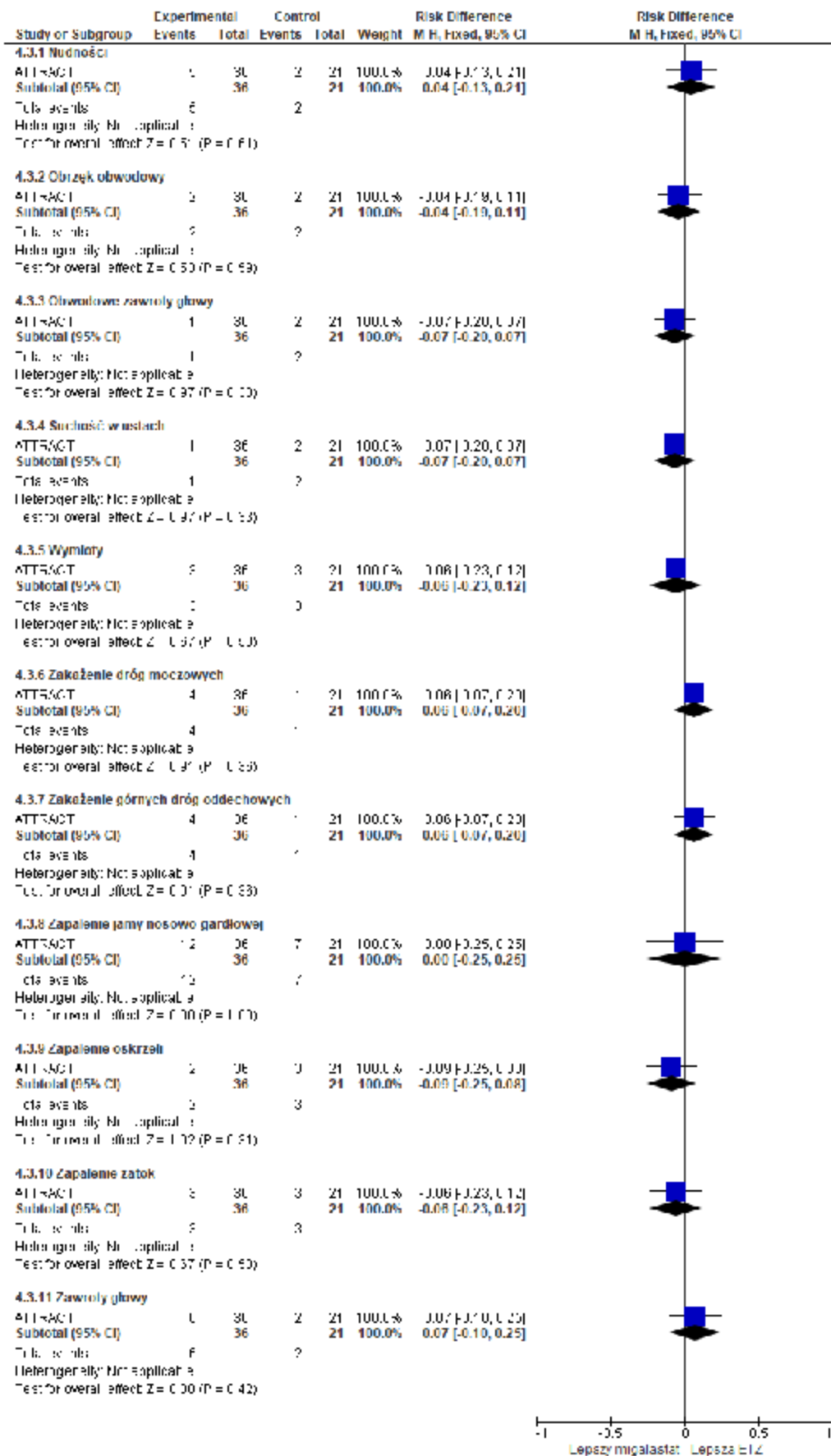
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR) - cd.



Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD) - cd.



6.2.3 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

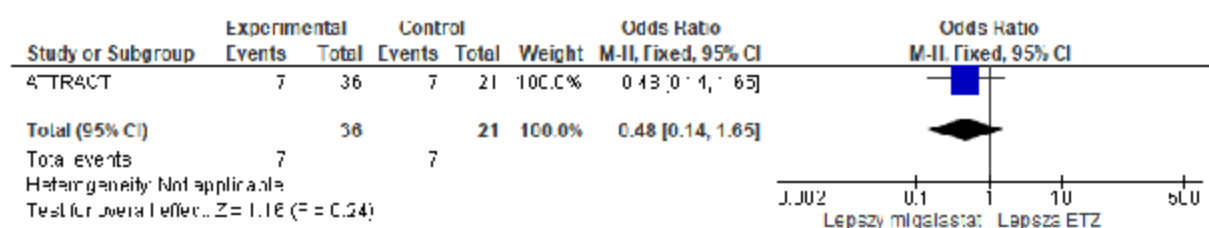
W badaniu FACETS częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była większa w ramieniu ETZ niż w ramieniu migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,48 [95%CI: 0,14; 1,65], p=ns, RD=-0,14 [95%CI: -0,38; 0,10], p=ns, NNH=na).

Należy podkreślić, że żadne ze zgłoszonych poważnych zdarzeń niepożądanych nie było związane z przyjmowanym leczeniem.

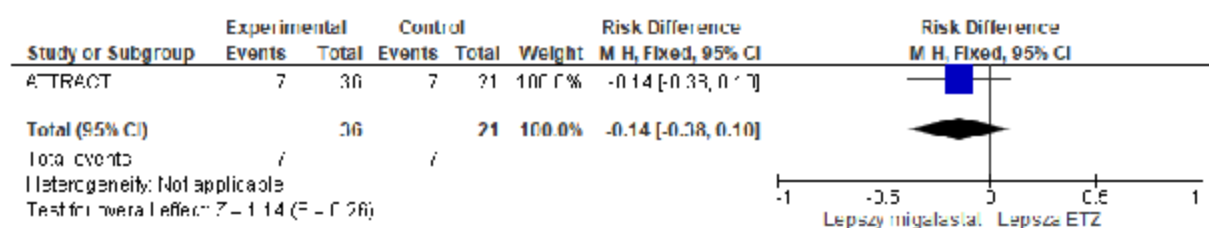
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
poważne ZN łącznie	36/21	0,48 [0,14; 1,65]	ns	-0,14 [-0,38; 0,10]	ns	na

Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



7 Wyniki przedłużonych obserwacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki przedłużonych obserwacji badań FACETS i ATTRACT w zakresie dostępnych punktów końcowych na podstawie odnalezionych publikacji i Charakterystyki Produktu Leczniczego (MIG ChPL). Z uwagi na brak możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania migalastatu z komparatorami w kolejnych etapach badania, nie zostały one uwzględnione w analizie głównej. W ramach badania FACETS, po pierwszym 6-miesięcznym etapie badania następowała trwająca 6 miesięcy faza otwarta, w której pacjenci przyjmujący wcześniej placebo przechodzili na terapię migalastatem. Po zakończeniu tego etapu badania, pacjenci mogli kontynuować leczenie w ramach 12-miesięcznego przedłużenia badania. Natomiast w badaniu ATTRACT, po 18-miesięcznej fazie głównej następowało 12-miesięczne przedłużenie, w którym pacjenci leczeni wcześniej ETZ przechodzili na terapię migalastatem.

7.1 Badanie FACETS

Zgodnie z raportem Europejskiej Agencji Leków (EMA 2016) czynność nerek pozostała stabilna w trakcie przedłużonej fazy badania (do 24 miesiąca stosowania migalastatu w grupie migalastatu i 18 miesiąca stosowania migalastatu w grupie placebo). Szacowany GFR po 24 miesiącach badania zmniejszył się o $0,30 \pm 0,66$ ml/min/1,73m², natomiast zmierzony GFR zmniejszył się o $1,51 \pm 1,33$ ml/min/1,73m².

Po 18/24 miesiącach stosowania migalastatu stwierdzono statystycznie istotny spadek wskaźnika masy lewej komory serca o $7,69$ g/m² (95%CI: -15,4; -0,009), grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej (IVSWT) zmniejszyła się o $0,06$ cm (95%CI: -1,67; 0,04), co odpowiada spadkowi o $5,2\%$ w stosunku do wartości początkowych, natomiast grubość rozkurczowa tylnej ściany lewej komory (LVPWT) pozostała stabilna przez okres 24 miesiący. Spadek wskaźnika masy lewej komory serca koreluje ze spadkiem grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej ($R^2=0,26$; $p=0,006$).

Po 18/24 miesiącach stosowania migalastatu stwierdzono statystycznie istotną poprawę w domenie biegunki i niestrawności badanych za pomocą kwestionariusza GSRS w porównaniu z wartością początkową. Wykazano, że istnieje tendencja do poprawy w zakresie refluksu i zaparć, podczas gdy objawy bólu brzucha pozostają stabilne. W przypadku jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza SF-36 poprawie uległy skale vitalności i ogólnego zdrowia (odpowiednio $4,0$ (95% CI: 0,1; 8,0) i $4,5$ (95% CI: 0,2; 8,9)), natomiast wyniki pozostałych skal były stabilne. Ocena bólu badana przy pomocy kwestionariusza BPI pozostała stabilna od rozpoczęcia badania.

Wśród pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy po zakończeniu pierwszego, 6-miesięcznego etapu badania FACETS, rozpoczęli terapię migalastatem odnotowano istotny statystycznie spadek liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 12 miesiącach badania ($-0,33 \pm 0,15$, $p=0,01$), natomiast parametr ten u pacjentów stosujących migalastat od początku badania pozostał na stałym poziomie przez cały okres drugiego etapu badania. Oznacza to, że spadek liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek osiągnął podobny poziom dla obydwu ramion badania po 12 miesiącach, co spowodowane było zmianą terapii w ramieniu kontrolnym i stosowaniem migalastatu przez wszystkich pacjentów biorących udział w tym

etapie badania. Podobne obserwacje dotyczą zmiany stężenia lizo-Gb3 w osoczu, które uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu wśród pacjentów, którzy po zakończeniu podwójnego zaślepionego etapu badania rozpoczęli terapię migalastatem ($-15,5 \pm 6,2$, $p < 0,001$). Dodatkowo na podstawie oceny 23 próbek pobranych z biopsji nerek po 6/12 miesiącach stosowania migalastatu stwierdzono, że pacjenci z wrażliwą mutacją wykazywali zmniejszenie ilości GL-3 w podocytach kłębuszkowych (5 z 23 próbek; 22%), komórkach śródbłonna (6 z 23 próbek; 26%) i komórkach mezangialnych (11 z 23 próbek; 48%). Żadna z próbek nie wykazała wzrostu stężenia GL-3, a pozostałe nie wykazały znaczących zmian.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas drugiego etapu badania były ból głowy (14%) oraz ból związany z wykonaniem biopsji nerki (11%), natomiast podczas ostatniego etapu badania, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były proteinuria (16%), ból głowy (11%) i zapalenie oskrzeli (11%). Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany charakter. Poważne zdarzenia niepożądane były raportowane wśród 5 pacjentów w drugim etapie badania i 11 pacjentów w ostatnim etapie. Dwa poważne zdarzenia niepożądane zostały ocenione jako mogące mieć związek z przyjmowaniem migalastatu: zmęczenie i parestezja. Obydwa zdarzenia zostały zaraportowane dla tego samego pacjenta pomiędzy 12 a 24 miesiącem badania, po czym objawy zniknęły. 2 pacjentów przerwało badania ze względu na poważne zdarzenia niepożądane, które zostały zakwalifikowane jako nie związane z przyjmowanym leczeniem. W badaniu nie zaraportowano śmierci żadnego z pacjentów.

Ponadto, opublikowano pierwsze wyniki długoterminowego otwartego badania AT1001-041 (NCT01458119), w którym uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli badanie fazy II oraz badanie FACETS. Wszyscy uczestnicy tego badania przyjmowali chlorowodurek migalastatu w dawce 150 mg co drugi dzień. Pacjenci którzy ukończyli wcześniej badanie FACETS (54 chorych) przyjmowało w tym badaniu migalastat przez średnio 3,4 roku (zakres: 1,5 - 4,9 lat). Średni roczna zmiana $eGFR_{CKD-EPI}$ przez 48 miesięcy badania wynosiła $-0,7$ mL/min/1,73m² (95%CI: $-1,83$; $0,46$), co, w porównaniu do literaturowych doniesień o wielkości zmiany tego parametru u osób z chorobą Fabry'ego nieleczonych aktywnie, odpowiada stabilizacji czynności nerek. Migalastat był dobrze tolerowany wśród pacjentów. Najczęstszym raportowanym zdarzeniem niepożądanym był łagodny lub umiarkowanie łagodny ból głowy. Badanie to wykazało, że długofalowe leczenie migalastatem prowadzi do stabilizacji czynności nerek i jest bezpieczne dla pacjenta.

7.2 Badanie ATTRACT

W przypadku pacjentów biorących udział w badaniu ATTRACT, którzy kontynuowali leczenie w przedłużonej fazie badania, częstotliwość występowania zdarzeń nerkowych, sercowych lub mózgowo-naczyniowych u pacjentów leczonych migalastatem przez 30 miesięcy była podobna jak w 18-miesięcznym okresie i wynosiła 32% (MIG ChPL).

30-miesięczna średnia roczna zmiana $mGFR_{iohexol}$ w stosunku do wartości początkowych wynosiła $-2,8$ mL/min/1,73 m² (95% CI: $-4,8$; $-0,7$; $n = 30$), a zmiana $eGFR_{CKD-EPI}$ wyniosła $-1,7$ mL/min/1,73 m² (95% CI: $-2,7$; $-0,8$; $n = 31$). Wyniki te są porównywalne do tych osiąganych w populacji chorych przyjmujących ETZ przez 18 miesięcy w pierwszym etapie (NICE 2016).

Średnia roczna zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 30 miesiącach wynosiła $-3,8$ g/m² (95%CI: $-8,9$; $1,3$) co oznacza poprawę (NICE 2016).

8 Analiza efektywności praktycznej

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz (*PubMed*, *Embase*, *The Cochrane Library*) eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 30 prac, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.3.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 0.

Ostatecznie do przeglądu badań skuteczności praktycznej migalastatu w analizowanej populacji chorych włączono 1 badanie (1 abstrakt), którego ogólną charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 59. Charakterystyka badania jednoramiennego skuteczności praktycznej włączonego do opracowania.

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, n	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja
Muentze 2017	jednoramiennie obserwacyjne, prospektywne	1 ośrodek w Niemczech	6 pacjentów	3 - 6 miesięcy	dorośli z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu	migalastat

8.1 Muentze 2017

Celem jednoramiennego, prospektywnego badania **Muentze 2017** jest ocena skuteczności migalastatu w populacji pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu. W badaniu udział wzięło 6 pacjentów, których średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii wynosił 52,3 lata (zakres: 23 - 74 lata). Badanie zakłada dwie wizyty kontrolne po 3-6 miesiącach oraz po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii, podczas których pacjenci zostaną przebadani pod kątem czynności nerek, serca oraz stężenia i aktywności biomarkerów takich jak lizo-Gb3 czy α -galaktozydazy A.

Dostępne wyniki pochodzące z pierwszej wizyty kontrolnej świadczą o korzyściach ze stosowania migalastatu w postaci istotnego statystycznie zmniejszenia wskaźnika masy serca w stosunku do wartości początkowych, mierzonego poprzez echokardiografię, od 174 ± 22 g/m² do 163 ± 22 g/m² ($p=0,03$), osiągniętym w niedługim czasie (3-6 miesięcy). Czynność nerek wśród badanych pacjentów pozostała na stabilnym poziomie, przy spadku szacowanego metodą MDRD GFR od $74,5 \pm 2$ ml/min/1,73m² do $72,5 \pm 0,7$ ml/min/1,73m² ($p=0,5$). Stężenie lizo-Gb3 w leukocytach nie zmieniło się znacząco ($12,80$ ng/ml vs $12,30$ ng/ml). Żaden z pacjentów biorących udział w badaniu nie zgłosił zdarzeń niepożądanych.

Wg opinii badaczy, pierwsze dostępne wyniki sugerują, że terapia migalastatem może być alternatywą dla obecnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby

Fabry'ego. Oprócz osiągnięcia bezpośrednich efektów terapeutycznych, pacjenci stosujący migalastat mogą odnieść korzyść w postaci poprawy jakości życia związanego z przyjmowaniem leku doustnie zamiast terapii dożyłnej. Wyniki pochodzące z kolejnych wizyt kontrolnych zostaną opublikowane w przyszłości.

8.2 Ocena jakości badań

Do oceny badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE. Badanie zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa migalastatu charakteryzowało się słabą jakością (3/8 pkt w skali NICE), co spowodowane jest brakiem szczegółowych danych z badania (badanie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego). Szczegółową ocenę badania przedstawia poniższa tabela.

Tab. 60. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	Muentze 2017
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Nie
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Nie
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	3/8

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacji dotyczących bezpieczeństwa migalastatu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) – dostęp 06.09.2018 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania migalastatu (URPL) – dostęp 18.09.2018 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla migalastatu (EMA) – dostęp 18.09.2018 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania migalastatu (FDA) – dostęp 18.09.2018 r.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących migalastat odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2018) prowadzonej przez EMA - dostęp 18.09.2018 r.

Tab. 61. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących migalastat.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	0	0
Zaburzenia serca	1	0	1
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	0
Zaburzenia oka	1	0	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8	0	8
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	25	3	28
Zaburzenia wątroby	0	0	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0	0	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2	0	2
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	4	1	5
Nieprawidłowe wyniki badań	3	0	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4	1	5
Choroby nowotworowe	1	0	1
Zaburzenia układu nerwowego	17	0	17
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	1	0	1
Zaburzenia psychiczne	4	1	5
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3	0	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5	0	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7	0	7
Sytuacje społeczne	0	0	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	0	0	0
Zaburzenia naczyniowe	0	0	0
Łącznie	86	6	88

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 18.09.2018 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących migalastat odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2018) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 18.09.2018 r.

Tab. 62. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących migalastat.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia oka	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	25
Zaburzenia wątroby	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	4
Nieprawidłowe wyniki badań	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5
Choroby nowotworowe	1
Zaburzenia układu nerwowego	18
Zaburzenia psychiczne	5
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7
Sytuacje społeczne	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	0
Zaburzenia naczyniowe	0
Łącznie	86

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 18.09.2018 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania migalastatu (Galafold®) w długotrwałym leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A; ICD-10 E75.21) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Z uwagi na brak formalnie refundowanej substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego są naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia przyczynowego) oraz enzymatyczna terapia zastępcza w postaci agalzydazy α i agalzydazy β (z uwagi na dostęp chorych w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta) - komparator dodatkowy (patrz: ██████████ ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018).

Do dnia 6 września 2018 roku odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z placebo (badanie FACETS) oraz z enzymatyczną terapią zastępczą (badanie ATTRACT) w analizowanej populacji.

W analizie głównej uwzględniono wyniki z pierwszego etapu badań FACETS i ATTRACT, tj. etapu podczas którego pacjenci pozostawali leczeni migalastatem lub komparatorem w ramach danego ramienia badania (etapy, podczas których wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowali jedynie migalastat uwzględniono dodatkowo). Czas trwania tego etapu w badaniach włączonych do analizy wynosił odpowiednio 6 i 18 miesięcy w badaniu FACETS i ATTRACT.

W badaniu FACETS wzięło udział 67 pacjentów, których randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia migalastatu lub ramienia placebo, natomiast do badania ATTRACT włączono 60 pacjentów, których randomizowano w stosunku 1,5:1 do ramienia migalastatu lub ramienia enzymatycznej terapii zastępczej.

W badaniu FACETS analiza skuteczności klinicznej pierwszego etapu badania została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani oraz w populacji m-ITT (ang. *modified intention-to-treat*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy randomizowani u których przeprowadzono biopsję nerki w momencie rozpoczęcia badania i po zakończeniu pierwszego etapu badania. W czasie trwania badań klinicznych, test laboratoryjny użyty przy wstępnej kwalifikacji pacjentów do badań został zwalidowany pod kątem Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, a mutacje GLA pacjentów biorących udział w obydwu badaniach przebadane ponownie przy pomocy zwalidowanego testu. Ocena skuteczności w przypadku kolejnych etapów badania została przeprowadzona w populacji „ITT-suitable” zdefiniowanej jako pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (50 pacjentów). Ocena skuteczności stosowania migalastatu w tej populacji objęła także analizę *post hoc* danych z pierwszego etapu badania. Ocena stężenia lizo-Gb3 w osoczu została przeprowadzona po zakończeniu badania wśród pacjentów, którzy wyrazili na to oddzielną pisemną zgodę. Niniejsza analiza skuteczności dla porównania migalastatu i placebo uwzględnia jedynie wyniki uzyskane w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu („ITT-suitable”; N=50) w badaniu FACETS. Populacja ta jest zgodna z populacją wnioskowaną. Ocena bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów. Ocena skuteczności

w badaniu ATTRACT przeprowadzono w populacji m-ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i których współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) został oznaczony przed rozpoczęciem badania oraz w jego trakcie, natomiast ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Obydwa włączone do analizy badania kliniczne zostały przeprowadzone w niewielkiej populacji pacjentów, co utrudnia statystyczną ocenę poszczególnych punktów końcowych w zakresie skuteczności i stanowi ograniczenie analizy. Dodatkowo, część pacjentów zakwalifikowanych do badań (17 w badaniu FACETS i 4 w badaniu ATTRACT) nie została objęta analizą skuteczności w zakresie wielu ocenianych punktów końcowych z uwagi na brak mutacji wrażliwych na działanie migalastatu ustalonych na podstawie wyżej opisanego testu laboratoryjnego. Należy jednak wskazać że choroba Fabry'ego jest chorobą sierocą, a oceniana populacja ogranicza się jedynie do pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, co jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym migalastatu, tym samym pewne ograniczenia związane z analizowaną populacją powinny być uznane za akceptowalne.

Ograniczenie analizy stanowią istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych porównywanych ramion w obydwu badaniach włączonych do analizy pomimo zastosowania randomizacji. Różnice te związane są ze średnim wiekiem pacjentów, średnim czasem od diagnozy choroby Fabry'ego oraz średnią zawartością białka w dobowej dawce moczu. Poza wymienionymi różnicami, nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Poszczególne parametry, jak np. stężenie lizo-Gb3 w badaniu ATTRACT, pomimo braku istotnych statystycznie różnic między ramionami badania, wykazywały numeryczną przewagę na korzyść danego ramienia, co może mieć wpływ na wyniki porównania i stanowi ograniczenie analizy.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego ocenianego w badaniu FACETS (odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w 6 miesiącu w stosunku do wartości początkowych) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania. Jednakże, ten punkt końcowy został oceniany jedynie w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy, czyli także chorzy z mutacją nie wrażliwą na działanie migalastatu, a więc populacji szerszej niż wnioskowana. Z uwagi na ten fakt, nie włączono tego punktu końcowego do niniejszej analizy. Z podobnych przyczyn nie włączono drugorzędowego punktu końcowego z badania FACETS - odsetka śródmiąższowych naczyń włosowatych nerek bez inkluzji GL-3.

W obydwu włączonych do analizy badaniach wyniki poszczególnych punktów końcowych w zakresie skuteczności zostały podane dla populacji mniejszej niż opisana populacja analizy skuteczności, co stanowi istotne ograniczenie analizy. Przyczyny absencji danych nie zostały podane. Dodatkowo, dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu ATTRACT (zmiana masy lewej komory serca, zmiana frakcji skracania lewej komory serca) nie podano numerycznych wyników, stąd nie analizowano tych punktów końcowych w niniejszym raporcie.

Z uwagi na sposób raportowania wyników (brak przedstawionych odchyłeń standardowych dla poszczególnych wartości ocenianych punktów końcowych), w celu porównania ramion badania przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu wyznaczenie odchyłeń

standardowych odpowiednich wartości, będących wynikami badania na podstawie podanych błędów standardowych (SE), 95% przedziału ufności (95%CI) lub wartości początkowych i końcowych danego punktu końcowego oraz ich odchyżeń standardowych. Obliczenia dodatkowe nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie. Brak dokładnych danych oraz konieczność wykonania dodatkowych obliczeń stanowi kolejne ograniczenie analizy, jednak z uwagi na jedyną możliwość porównania ocenianych interwencji tą metodą, ograniczenie to powinno być uznane za akceptowalne.

Ponadto, w badaniu FACETS nie podano miar zmienności wyników zmian oceny objawów żołądkowo-jelitowych mierzonych przy pomocy kwestionariusza GSRS, a w badaniu ATTRACT nie podano miar zmienności wyników zmiany stężenia białka w dobowej dawce moczu, co uniemożliwia analizę skuteczności w zakresie tych punktów końcowych i stanowi ograniczenie.

Poszczególne oceniane w badaniach punkty końcowe mają charakter miar laboratoryjnych, jednakże udowodniono zależności między nimi a twardymi punktami końcowymi. Ograniczone długości badań klinicznych włączonych do analizy oraz przewlekły charakter choroby uniemożliwiają bezpośrednie wykazanie przewag migalastatu w zakresie twardych punktów końcowych w warunkach badania klinicznego co stanowi ograniczenie analizy. W badaniu ATTRACT oceniano jednak także twarde punkty końcowe w postaci częstości występowania zdarzeń nerkowych, sercowych i naczyniowo-mózgowych. Pomimo braku istotności statystycznej, migalastat uzyskał numeryczną przewagę w zakresie tych punktów końcowych w porównaniu do ETZ. Brak istotności statystycznej w zakresie tych punktów końcowych może wynikać z opisanej wyżej niewielkiej populacji chorych włączonych do badania. Wykazana porównywalna skuteczność migalastatu i ETZ daje podstawy do wnioskowania, że długofalowy efekt zdrowotny stosowania obydwu terapii będzie podobny.

W niniejszej analizie nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych w zależności od początkowych wartości GFR, hipertrofii lewej komory serca, białkomoczu, nasilenia choroby, płci, mutacji lub fenotypu pacjenta.

Badanie ATTRACT było przeprowadzone bez zaślepienia próby, co może stanowić ograniczenie, jednak wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria oceny oparte na miarach laboratoryjnych.

Odnaleziono jedno badanie, w którym oceniano efektywność praktyczną migalastatu w populacji pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Badanie to jest dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, co implikuje brak szczegółowych danych z badania. Niewielka ilość badań oceniających efektywność praktyczną migalastatu w analizowanej populacji chorych może być związana z bardzo wąską populacją docelową i schorzeniem klasyfikowanym jako choroba sieroca.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania migalastatu (Galafold®) w długotrwałym leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A; ICD-10 E75.21) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, a badania jednoramienne za pomocą skali NICE.

Do dnia 6 września 2018 roku odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z placebo (badanie FACETS, komparator główny) oraz z enzymatyczną terapią zastępczą (badanie ATTRACT, komparator dodatkowy).

Badanie FACETS to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do braku aktywnego leczenia przyczynowego, natomiast badanie ATTRACT to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza α i agalzydaza B). Kwalifikowani do badania ATTRACT chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie w ramieniu ETZ lub zmieniali terapię na migalastat.

Niniejsza analiza skuteczności dla porównania migalastatu i placebo uwzględnia jedynie wyniki uzyskane w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu („ITT-suitable”; N=50) w badaniu FACETS. Populacja ta jest zgodna z populacją wnioskowaną. Ocena bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów. Ocenę skuteczności w badaniu ATTRACT przeprowadzono w populacji m-ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i których współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) został oznaczony przed rozpoczęciem badania oraz w jego trakcie, natomiast ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Pacjenci w badaniach włączonych do analizy wykazywali pełne spektrum nasilenia objawów klinicznych związanych z chorobą Fabry'ego. Prawie wszyscy pacjenci w badaniach FACETS i ATTRACT mieli ciężkie objawy choroby, o czym świadczy bardzo wysoki odsetek pacjentów z zajęciem wielu narządów. Ogółem, 94% pacjentów w badaniu FACETS i 88% pacjentów w badaniu ATTRACT miało objawy zajęcia chorobą w co najmniej 2 z 3 kluczowych układów narządowych (nerki, serce i układ mózgowo-naczyniowy).

W przypadku porównania migalastatu z placebo wykazano przewagę migalastatu w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmniejszenie liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;

- zmniejszenie liczby stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu (minimalna istotna klinicznie zmiana).

Dodatkowo, badacze utrzymują, że w przypadku biegunki między stanem początkowym a 6 miesiącem wystąpił istotny statystycznie spadek objawów w porównaniu do grupy placebo ($p = 0,03$).

Ponadto, w badaniu FACETS wykazano trend w kierunku spadku stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w grupie migalastatu w porównaniu do placebo, ale uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie (MD=-214,00 ng/mg kreatyniny [95%CI: -753,08; 325,08], $p=ns$).

Dodatkowo, wyniki pochodzące z kolejnych etapów badania FACETS, w których wszyscy pacjenci przyjmowali migalastat potwierdzają skuteczność migalastatu w analizowanej populacji chorych. Czynność nerek pozostała stabilna w trakcie przedłużonej fazy badania (do 24 miesiąca stosowania migalastatu w grupie migalastatu i 18 miesiąca stosowania migalastatu w grupie placebo), natomiast wskaźnik masy lewej komory serca zmalał o 7,69 g/m² (95%CI: -15,4; -0,009), grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej (IVSWT) zmniejszyła się o 0,06 cm (95%CI: -1,67; 0,04), co odpowiada spadkowi o 5,2% w stosunku do wartości początkowych, natomiast grubość rozkurczowa tylnej ściany lewej komory (LVPWT) pozostała stabilna przez okres 24 miesięcy. Spadek wskaźnika masy lewej komory serca koreluje ze spadkiem grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej ($R^2=0,26$; $p=0,006$). Stwierdzono również statystycznie istotną poprawę w domenie biegunki i niestrawności badanych za pomocą kwestionariusza GSRS w porównaniu z wartością początkową. Wykazano, że istnieje tendencja do poprawy w zakresie refluksu i zaparc, podczas gdy objawy bólu brzucha pozostają stabilne. W przypadku jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza SF-36 poprawie uległy skale vitalności i ogólnego zdrowia (odpowiednio 4,0 (95% CI: 0,1; 8,0) i 4,5 (95% CI: 0,2; 8,9)). Ponadto, w grupie chorych pierwotnie przyjmujących placebo w badaniu FACETS, po zmianie terapii na migalastat po 6 miesiącach badania liczba inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek oraz stężenie lizo-Gb3 w osoczu osiągnęły poziomy takie jak w grupie otrzymującej pierwotnie migalastat, co obrazuje skuteczność migalastatu w porównaniu do braku aktywnego leczenia przyczynowego.

Ponadto, w Charakterystyce Produktu Leczniczego (MIG ChPL) przedstawiono wyniki długoterminowego, otwartego badania AT1001-041, w którym udział wzięli m.in. pacjenci, którzy ukończyli badania FACETS. Badanie wykazało, że długofalowe stosowanie migalastatu (średni zakres ekspozycji na dawkę migalastatu wynosił $3,57 \pm 1,23$ lat) stabilizuje czynność nerek a lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów.

Na podstawie powyższych wyników wykazano, że migalastat jest skuteczny w zakresie stabilizacji czynności nerek i zapobiegania dalszemu postępowi choroby, a tym samym rozwojowi poważnych powikłań klinicznych. Jednocześnie wykazano istotną poprawę funkcji serca wyrażoną za pomocą LVM. Badanie wykazało wyraźne potwierdzenie, że migalastat jest pożądanym lekiem dla pacjentów z chorobą Fabry'ego z wrażliwymi mutacjami.

W przypadku porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą wykazano przewagę migalastatu w zakresie zwiększenia aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych. Wynik tego punktu końcowego potwierdza mechanizm działania migalastatu, który przywraca aktywność α -galaktozydazy A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów (MIG ChPL).

Pod względem klinicznych punktów końcowych migalastat i ETZ miały porównywalny wpływ na stabilizację czynności nerek, jednakże wskaźnik masy lewej komory serca był znacząco zmniejszony w ramieniu migalastatu, podczas gdy nie zaobserwowano znaczącej zmiany u tych pacjentów, którzy pozostali na ETZ. Rozwój hipertrofii jest ważnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z chorobą Fabry'ego, pomimo leczenia ETZ. Biorąc pod uwagę główną rolę hipertrofii w kardiomiopatii w przebiegu choroby Fabry'ego i jej wartość prognostyczną jako czynnika ryzyka dla wczesnej umieralności, obniżenie LVMi jest ważną miarą ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą Fabry'ego (Wanner 2018). Opisane zmniejszenie LVMi należy postrzegać jako przewagę migalastatu nad ETZ.

Ponadto, w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniami nerkowymi, sercowymi lub naczyniowo-mózgowymi w ciągu 18 miesięcy był numerycznie mniejszy w grupie migalastatu niż w grupie enzymatycznej terapii zastępczej, jednak nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,52 [95%CI: 0,16; 1,71], p=ns; RD=-0,15 [95%CI: -0,43; 0,13], p=ns, NNT=na). Podobne wyniki osiągnięto analizując oddzielnie zdarzenia nerkowe, sercowe oraz naczyniowo-mózgowe.

Wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych (mGFR_{iohexol} i eGFR_{CKD-EPI}) wyraźnie wykazały, że czynność nerek pozostaje stabilna przez 18 miesięcy w przypadku stosowania migalastatu, a porównywane terapie mają podobną skuteczność w zakresie zachowania czynności nerek.

Ponadto migalastat wykazał podobną skuteczność w szeregu drugorzędowych punktów końcowych, takich jak ocena szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego alternatywną metodą (eGFR_{MDRD}) i inne parametry sercowe, lub wyniki kwestionariuszy SF-36 i BPI.

W badaniu ATTRACT wykazano, że stosowanie ETZ powoduje istotne statystycznie zmniejszenie stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy migalastatu (MD=3,65 nmol/L [95%CI: 0,51; 6,80], p=0,02). Istotna statystycznie przewaga na korzyść enzymatycznej terapii zastępczej w zakresie stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach badania w stosunku do wartości początkowych może być spowodowana różnicą w początkowych wartościach stężeń lizo-Gb3, która, pomimo braku istotności statystycznej, wykazywała przewagę na korzyść ETZ w porównaniu do migalastatu (17,6 vs 9,1; p=0,11). Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze fakt, że badania zostały przeprowadzone w niewielkiej populacji pacjentów, co może wpływać na brak istotności statystycznej przy przewadze numerycznej danego ramienia w zakresie poszczególnych parametrów. W związku ze znaczną przewagą numeryczną w początkowych wartościach stężenia lizo-Gb3 w ramieniu ETZ, przedstawione powyżej wyniki należy traktować z ostrożnością. Biorąc pod uwagę wielkość zmiany stężenia lizo-Gb3 na przestrzeni 18 miesięcy w obydwu ramionach badania, można uznać, że ten parametr biochemiczny pozostał na niskim i stabilnym poziomie, co najlepiej obrazuje porównanie z wynikami osiąganymi przez pacjentów z mutacją niewrażliwą na działanie

migalastatu (patrz rozdz. 5.2.5.1). Przyjmujący migalastat pacjenci z mutacją niewrażliwą na jego działanie, a więc pacjenci, u których stosowane leczenie przyczynowe nie jest skuteczne, mieli znacznie zwiększony poziom lizo-Gb3 w osoczu w porównaniu do pacjentów przyjmujących ETZ. Wynik ten potwierdza mechanizm działania migalastatu.

Wyniki pochodzące z drugiego etap badania ATTRACT również potwierdzają skuteczność migalastatu w analizowanej populacji chorych. W przypadku pacjentów biorących udział w badaniu ATTRACT, którzy kontynuowali leczenie w przedłużonej fazie badania, częstotliwość występowania zdarzeń nerkowych, sercowych lub mózgowo-naczyniowych u pacjentów leczonych migalastatem przez 30 miesięcy była podobna jak w 18-miesięcznym okresie (32%). 30-miesięczna średnia roczna zmiana $mGFR_{iohexol}$ w stosunku do wartości początkowych wynosiła $-2,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (95% CI: $-4,8; -0,7$; $n = 30$), a zmiana $eGFR_{CKD-EPI}$ wynosiła $-1,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (95% CI: $-2,7; -0,8$; $n = 31$). Wyniki te są porównywalne do tych osiąganych w populacji pacjentów przyjmujących ETZ przez 18 miesięcy w pierwszym etapie badania. Średnia roczna zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 30 miesiącach wynosiła $-3,8 \text{ g/m}^2$ (95% CI: $-8,9; 1,3$) co oznacza poprawę.

Poszczególne oceniane w badaniach punkty końcowe mają charakter miar laboratoryjnych, jednakże udowodniono zależności między nimi a twardymi punktami końcowymi. Zaburzenia funkcjonowania głównych narządów są odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów. Obecnie najczęstszymi przyczynami zgonu pacjentów z chorobą Fabry'ego są udar mózgu i zawał serca (Szczeklik 2016). W związku z tym zapobieganie oraz minimalizowanie skutków uszkodzenia narządów (np. dysfunkcji nerek oraz serca) i zapobiegania zdarzeniom klinicznym (nerkowym, sercowym i naczyniowo-mózgowym) wymieniane jest w wytycznych klinicznych jako cel terapeutyczny. Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*) jest powszechnie stosowany jako wskaźnik czynności nerek, a jego stabilizacja jest uznawana za cel terapeutyczny leczenia choroby Fabry'ego. Białkomocz stanowi niezależny czynnik ryzyka progresji niewydolności nerek wśród pacjentów z chorobą Fabry'ego, którego zmniejszenie jest uznawane za kolejny cel terapeutyczny leczenia tego schorzenia. Kardiomiopatia w przebiegu choroby Fabry'ego charakteryzuje się hipertrofią lewej komory serca oraz zwiększoną masą lewej komory, dlatego ważnym celem terapeutycznym jest zahamowanie progresji hipertrofii i osiągnięcie stabilizacji parametrów sercowych. Pacjenci z chorobą Fabry'ego doświadczają gorszej jakości życia w porównaniu do populacji ogólnej, a czynnikami, które mają największy wpływ na obniżenie jakości życia są ból, objawy żołądkowo-jelitowe, brak aktywności fizycznej oraz zmęczenie (Wanner 2018). Lizo-Gb3 jest markerem aktywności choroby Fabry'ego. Wykazano, że stężenie lizo-Gb3 w osoczu jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian naczyniowych istoty białej mózgu u mężczyzn i masy lewej komory u kobiet, a ekspozycja na lizo-Gb3 w osoczu koreluje z nasileniem objawów choroby (Rombach 2010). Wg stanowiska europejskich ekspertów, celem terapeutycznym leczenia choroby Fabry'ego powinno być zmniejszenie stężenia lizo-Gb3 w osoczu do najniższych możliwych wartości. Przy niepowodzeniu osiągnięcia niskiego stężenia tej substancji w osoczu, eksperci rekomendują intensyfikację terapii. Podobną funkcję pełni stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu, które jest zazwyczaj podniesione u osób z chorobą Fabry'ego (Wanner 2018).

Ograniczone długości badań klinicznych włączonych do analizy oraz przewlekły charakter choroby uniemożliwiają bezpośrednie wykazanie przewag migalastatu nad ETZ w zakresie twardych punktów końcowych w warunkach badania klinicznego. Stabilizacja parametrów nerkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) i sercowych oraz brak statystycznie istotnie

różnic pomiędzy ramionami badania ATTRACT w zakresie ocenianych punktów końcowych wykazują, że zmiana terapii z ETZ na migalastat utrzymuje dotychczasowe korzyści z leczenia. Wykazana porównywalna skuteczność migalastatu i ETZ daje podstawy do wnioskowania, że długofalowy efekt zdrowotny stosowania obydwu terapii będzie podobny. Meta-analiza 6 badań klinicznych oceniająca długofalową efektywność leczenia enzymatyczną terapią zastępczą wykazała, że wśród mężczyzn leczonych za pomocą ETZ z GFR <60 ml/min/1,73 m² tempo spadku czynności nerek było wolniejsze niż w tej samej populacji mężczyzn nie leczonych ETZ, natomiast masa lewej komory serca pozostawała stabilna lub zwiększała się w populacji wszystkich mężczyzn leczonych ETZ, jednak w wolniejszym tempie niż w przypadku mężczyzn nie leczonych ETZ. Wśród kobiet leczonych ETZ masa lewej komory serca zmniejszyła się w populacji pacjentów z hipertrofią lewej komory serca, a w populacji pacjentów bez hipertrofii była stabilna, natomiast wśród kobiet nie leczonych ETZ ze stwierdzoną hipertrofią na początku badania uległa zwiększeniu. Powikłania nerkowe, sercowe oraz naczyniowo-mózgowe pojawiają się zarówno wśród pacjentów leczonych ETZ i tych nie leczonych ETZ, jednak częstość występowania nowych powikłań wydaje się być zmniejszona w przypadku leczenia ETZ (Rombach 2014).

W badaniu ATTRACT oceniano jednak także twarde punkty końcowe w postaci częstości występowania zdarzeń nerkowych, sercowych i naczyniowo-mózgowych. Pomimo braku istotności statystycznej, migalastat uzyskał numeryczną przewagę w zakresie tych punktów końcowych w porównaniu do ETZ. Brak istotności statystycznej w zakresie tych punktów końcowych może wynikać z opisanej wyżej niewielkiej populacji chorych włączonych do badania oraz względnie krótkiego okresu obserwacji.

W badaniu FACETS porównującym stosowanie migalastatu z placebo częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych i poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w analizowanych ramionach badania. Częstość występowania bólu kończyn w odniesieniu do parametru bezwzględnego była istotnie statystycznie większa w grupie placebo niż w grupie migalastatu, natomiast w odniesieniu do parametru względnego jest nieistotna statystycznie (OR=0,10 [95%CI: 0,00; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [-0,24; -0,0007], p=0,049, NNH_{6miesiący}=8 [95%CI: 4; 1407]). Częstość występowania innych poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz placebo.

W badaniu ATTRACT porównującym stosowanie migalastatu z ETZ częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w analizowanych ramionach badania, jednakże poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w ramieniu migalastatu (19%) niż w ramieniu ETZ (33%), jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Zdarzenia niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter i nie zostały zakwalifikowane jako mające związek z leczeniem.

W obydwu badaniach włączonych do analizy nie zareportowano śmierci żadnego z pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem migalastatu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (MIG ChPL).

Dodatkowo, odnaleziono jedno badanie, w którym oceniano efektywność praktyczną migalastatu w populacji pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Badanie to jest dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, co implikuje brak szczegółowych

danych z badania, jednak dostępne wyniki sugerują, że terapia migalastatem może być alternatywą dla obecnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby Fabry'ego. Oprócz osiągnięcia bezpośrednich efektów terapeutycznych, pacjenci stosujący migalastat mogą odnieść korzyść w postaci poprawy jakości życia związanego z przyjmowaniem leku doustnie zamiast terapii dożyłnej. Niewielka ilość badań oceniających efektywność praktyczną migalastatu w analizowanej populacji chorych może być związana z wąską populacją docelową i schorzeniem klasyfikowanym jako choroba sieroca.

Warto także podkreślić, iż migalastat w leczeniu choroby Fabry'ego jest rekomendowany przez wiele europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE, SMC, AWMMSG, NCPE, HAS, G-BA, CADTH oraz FDA. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania migalastatu (Galafold®) w długotrwałym leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A; ICD-10 E75.21) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Do dnia 6 września 2018 roku odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z placebo (badanie FACETS, komparator główny) oraz z enzymatyczną terapią zastępczą (badanie ATTRACT, komparator dodatkowy).

Badanie FACETS to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do braku aktywnego leczenia przyczynowego, natomiast badanie ATTRACT to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza α i agalzydaza β).

W analizie głównej uwzględniono wyniki z pierwszego etapu badań FACETS i ATTRACT, tj. etapu podczas którego pacjenci pozostawali leczeni migalastatem lub komparatorem w ramach danego ramienia badania (etapy, podczas których wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowali jedynie migalastat uwzględniono dodatkowo). Czas trwania tego etapu w badaniach włączonych do analizy wynosił odpowiednio 6 i 18 miesięcy w badaniu FACETS i ATTRACT.

Niniejsza analiza skuteczności dla porównania migalastatu i placebo uwzględnia jedynie wyniki uzyskane w populacji pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu („ITT-suitable”; N=50) w badaniu FACETS. Populacja ta jest zgodna z populacją wnioskowaną. Ocena bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów. Ocenę skuteczności w badaniu ATTRACT przeprowadzono w populacji m-ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i których współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) został oznaczony przed rozpoczęciem badania oraz w jego trakcie, natomiast ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa migalastatu w porównaniu z placebo, na podstawie badania FACETS wykazała:

Analiza skuteczności klinicznej:

- **zmiana GFR szacowanego metodą CKD-EPI:**
 - w badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR szacowanego metodą CKD-EPI po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=2,10 mL/min/1,73m² [95%CI: -1,92; 6,12], p=ns).
- **zmiana GFR mierzonego przy użyciu io hexolu:**

- w badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR mierzonego przy użyciu iohexolu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-1,60 mL/min/1,73m² [95%CI: -9,33; 6,13], p=ns).
- **zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu:**
 - w badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany stężenia białka w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=15,10 mg/24h [95%CI: -117,09; 147,29], p=ns).
- **zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI):**
 - w badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-6,70 g/m² [95%CI: -40,75; 27,35], p=ns).
- **odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu:**
 - odsetek tych pacjentów był istotnie statystycznie większy w grupie migalastatu niż w grupie placebo (OR=6,38 [95%CI: 1,23; 33,04], p=0,03; RD=0,32 [95%CI: 0,09; 0,55], p=0,006; NNT_{6miesiący}= 4 [95%CI: 4; 12]).
- **zmniejszenie liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek:**
 - badanie FACETS wykazało, że stosowanie migalastatu powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zmniejszenia liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy placebo (MD=-0,33 [95%CI: -0,65; -0,01], p=0,04).
- **zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu:**
 - badanie FACETS wykazało, że stosowanie migalastatu powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zmniejszenia stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy placebo (MD=-11,78 nmol/L [95%CI: -22,30; -1,26], p=0,03).
- **zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu:**
 - w badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-214,00 ng/mg kreatyniny [95%CI: -753,08; 325,08], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa:

- **częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie:**

- w badaniu FACETS częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w analizowanych ramionach (OR=1,03 [95%CI: 0,19; 5,53], p=ns, RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,14], p=ns, NNH=na).
- **częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych:**
 - w badaniu FACETS częstość występowania bólu kończyn w odniesieniu do parametru bezwzględnego jest istotnie statystycznie większa w grupie placebo niż w grupie migalastatu, natomiast w odniesieniu do parametru względnego jest nieistotna statystycznie (OR=0,10 [95%CI: 0,00; 1,84], p=ns; RD=-0,12 [-0,24; -0,0007], p=0,049, NNH_{6miesiący}=8 [95%CI: 4; 1407]). Częstość występowania innych poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz placebo.
- **częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie:**
 - w badaniu FACETS częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w analizowanych ramionach (OR=2,67 [95%CI: 0,48; 14,87], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,06; 0,23], p=ns, NNH=na).
- **częstość występowania poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych:**
 - w badaniu FACETS częstość występowania poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz placebo.

Dodatkowo, wyniki pochodzące z kolejnych etapów badania FACETS, w których wszyscy pacjenci przyjmowali migalastat potwierdzają skuteczność migalastatu w analizowanej populacji chorych:

- czynność nerek pozostała stabilna w trakcie przedłużonej fazy badania (do 24 miesiąca stosowania migalastatu w grupie migalastatu i 18 miesiąca stosowania migalastatu w grupie placebo) Szacowany GFR po 24 miesiącach badania zmniejszył się o $0,30 \pm 0,66$ ml/min/1,73m², natomiast zmierzony GFR zmniejszył się o $1,51 \pm 1,33$ ml/min/1,73m²;
- Wskaźnik masy lewej komory serca zmalał o 7,69 g/m² (95%CI: -15,4; -0,009), grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej (IVSWT) zmniejszyła się o 0,06 cm (95%CI: -1,67; 0,04), natomiast grubość rozkurczowa tylnej ściany lewej komory (LVPWT) pozostała stabilna;
- Stwierdzono statystycznie istotną poprawę w domenie biegunki i niestrawności badanych za pomocą kwestionariusza GSRS w porównaniu z wartością początkową. Wykazano, że istnieje tendencja do poprawy w zakresie refluksu i zaparc, podczas gdy objawy bólu brzucha pozostają stabilne. W przypadku jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza SF-36 poprawie uległy skale witalności i ogólnego zdrowia (odpowiednio 4,0 (95% CI: 0,1; 8,0) i 4,5 (95% CI: 0,2; 8,9));
- w grupie chorych pierwotnie przyjmujących placebo, po zmianie terapii na migalastat po 6 miesiącach badania liczba inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach

włosowatych nerek oraz stężenie lizo-Gb3 w osoczu osiągnęły poziomy takie jak w grupie otrzymującej pierwotnie migalastat.

- wyniki długoterminowego, otwartego badania AT1001-041, w którym udział wzięli m.in. pacjenci, którzy ukończyli badania FACETS wykazały, że długofalowe stosowanie migalastatu (średni zakres ekspozycji na dawkę migalastatu wynosił $3,57 \pm 1,23$ lat) stabilizuje czynność nerek i jest dobrze tolerowane przez pacjentów.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa migalastatu w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą, na podstawie badania ATTRACT wykazała:

- odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzenia nerkowego, sercowego lub naczyniowo-mózgowego:**
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,52 [95%CI: 0,16; 1,71], p=ns; RD=-0,15 [95%CI: -0,43; 0,13], p=ns, NNT=na).
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,62 [95%CI: 0,17; 2,17], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,36; 0,16], p=ns, NNT=na).
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,31 [95%CI: 0,05; 2,07], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,30; 0,08], p=ns, NNT=na).
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był mniejszy w grupie migalastatu, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej (OR=0,17 [95%CI: 0,01; 4,37], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,18; 0,07], p=ns, NNT=na).
- zmiana GFR szacowanego metodą CKD-EPI:**
 - w badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR szacowanego metodą CKD-EPI po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=0,63 mL/min/1,73m² [95%CI: -2,49; 3,75], p=ns).
- zmiana GFR szacowanego metodą MDRD:**
 - w badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR szacowanego metodą MDRD po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=0,02 mL/min/1,73m² [95%CI: -3,17; 3,21], p=ns).
- zmiana GFR mierzonego przy użyciu iohexolu:**
 - w badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany GFR mierzonego przy użyciu iohexolu po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-1,11 mL/min/1,73m² [95%CI: -6,60; 4,38], p=ns).

- **zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI):**
 - w badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-4,60 g/m² [95%CI: -12,99; 3,79], p=ns).
- **zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca (LVPWT):**
 - w badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca (LVPWT) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-0,06 cm [95%CI: -0,14; 0,01], p=ns).
- **zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej serca (IVSWT):**
 - w badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej serca (IVSWT) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=0,02 cm [95%CI: -0,17; 0,21], p=ns).
- **zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF):**
 - w badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=-0,58% [95%CI: -2,97; 1,81], p=ns).
- **odsetek pacjentów z daną oceną funkcji rozkurczowej:**
 - **prawidłowa funkcja rozkurczowa:**
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,91 [95%CI: 0,25; 3,34], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,31; 0,27], p=ns, NNT=na).
 - **upośledzona relaksacja:**
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=5,07 [95%CI: 0,26; 100,60], p=ns; RD=0,13 [95%CI: -0,02; 0,28], p=ns, NNT=na).
 - **restrykcyjny profil napętniania:**
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napętniania po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,58 [95%CI: 0,15; 2,28], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,39; 0,17], p=ns, NNT=na).
- **odsetek pacjentów z daną oceną funkcji skurczowej:**
 - **prawidłowa funkcja skurczowa:**
 - w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach

(OR=9,00 [95%CI: 0,85; 95,68], p=ns; RD=0,18 [95%CI: -0,04; 0,41], p=ns, NNT=na).

o **łagodna dysfunkcja skurczowa:**

- W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,18 [95%CI: 0,02; 2,19], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,31; 0,08], p=ns, NNT=na).

o **umiarkowana dysfunkcja skurczowa:**

- W badaniu ATTRACT odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach był porównywalny w obydwu ramionach (OR=0,00 [95%CI: 0,13; 3,40], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,23; 0,09], p=ns, NNT=na).

• **Wyniki zgłaszane przez pacjentów:**

o **jakość życia:**

- W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany jakości życia w żadnej z badanych domen kwestionariusza SF-36 po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych.

o **ból:**

- W badaniu ATTRACT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany intensywności bólu kwestionariusz BPI po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (MD=0,34 pkt [95%CI: -0,72; 1,40], p=ns).

• **zmniejszenie stężenia lizo-Gb3 w osoczu:**

- badanie ATTRACT wykazało, że stosowanie ETZ powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zmniejszenia stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy migalastatu (MD=3,65 nmol/L [95%CI: 0,51; 6,80], p=0,02).

• **zwiększenie aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi:**

- badanie ATTRACT wykazało, że stosowanie migalastatu powoduje istotną statystycznie przewagę w zakresie zwiększenia aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do grupy migalastatu (MD=5,83 nmol/h/mg [95%CI: 3,20; 8,46], p<0,0001).

Analiza bezpieczeństwa:

▪ **częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie:**

- W badaniu ATTRACT częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w analizowanych ramionach (OR=0,85 [95%CI: 0,07; 9,98], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,13; 0,11], p=ns, NNH=na).

- **częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych:**
 - W badaniu ATTRACT częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach migalastatu oraz ETZ.
- **częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie:**
 - W badaniu FACETS częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w analizowanych ramionach (OR=0,48 [95%CI: 0,14; 1,65], p=ns, RD=-0,14 [95%CI: -0,38; 0,10], p=ns, NNH=na).

Dodatkowo, wyniki pochodzące z kolejnego etapu badania ATTRACT, w których wszyscy pacjenci przyjmowali migalastat potwierdzają skuteczność migalastatu w analizowanej populacji chorych:

- częstość występowania zdarzeń nerkowych, sercowych lub mózgowo-naczyniowych u pacjentów leczonych migalastatem przez 30 miesięcy była podobna jak w 18-miesięcznym okresie (32%).
- 30-miesięczna średnia roczna zmiana $mGFR_{iohexol}$ w stosunku do wartości początkowych wynosiła $-2,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (95% CI: $-4,8; -0,7$; n = 30), a zmiana $eGFR_{CKD-EPI}$ wynosiła $-1,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (95% CI: $-2,7; -0,8$; n = 31). Wyniki te są porównywalne do tych osiąganych w populacji pacjentów przyjmujących ETZ przez 18 miesięcy w pierwszym etapie badania.
- średnia roczna zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 30 miesiącach wynosiła $-3,8 \text{ g/m}^2$ (95%CI: $-8,9; 1,3$) co oznacza poprawę.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej migalastatu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Analiza skuteczności praktycznej pacjentów z chorobą Fabry'ego na podstawie badania Muentze 2017:

- Terapia migalastatem (n=6):
 - zmniejszenia wskaźnika masy serca w ciągu 3-6 miesięcy w stosunku do wartości początkowych: od $174 \pm 22 \text{ g/m}^2$ do $163 \pm 22 \text{ g/m}^2$, p=0,03;
 - spadek szacowanego metodą MDRD GFR w ciągu 3-6 miesięcy w stosunku do wartości początkowych: od $74,5 \pm 2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ do $72,5 \pm 0,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$, p=0,5;
 - Stężenie lizo-Gb3 w leukocytach w ciągu 3-6 miesięcy w stosunku do wartości początkowych: od $12,80 \text{ ng/ml}$ do $12,30 \text{ ng/ml}$, p=ns.

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania migalastatu (Galafold®) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo i enzymatyczną terapią zastępczą.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo i enzymatyczną terapią zastępczą.

Do dnia 6 września 2018 r. w bazach: Pubmed, Embase i Cochrane zidentyfikowano dwa opublikowane randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z placebo (badanie FACETS, komparator główny) oraz z enzymatyczną terapią zastępczą (badanie ATTRACT, komparator dodatkowy).

W przypadku porównania migalastat vs placebo wykazano przewagi w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmniejszenie liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
- zmniejszenie liczby stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu (minimalna istotna klinicznie zmiana).

Dodatkowo, w badaniu FACETS wykazano, że w przypadku biegunki między stanem początkowym a 6 miesiącem wystąpił istotny statystycznie spadek objawów w porównaniu do grupy placebo ($p = 0,03$).

Ponadto, w badaniu FACETS wykazano trend w kierunku spadku stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w grupie migalastatu w porównaniu do placebo, ale uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

Dodatkowo, wyniki pochodzące z kolejnych etapów badania FACETS, w których wszyscy pacjenci przyjmowali migalastat potwierdzają skuteczność migalastatu w analizowanej populacji chorych. Czynność nerek pozostała stabilna w trakcie przedłużonej fazy badania, natomiast wskaźnik masy lewej komory serca zmalał o $7,69 \text{ g/m}^2$ (95%CI: $-15,4$; $-0,009$). W grupie chorych pierwotnie przyjmujących placebo w badaniu FACETS, po zmianie terapii na migalastat po 6 miesiącach badania liczba inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek oraz stężenie lizo-Gb3 w osoczu osiągnęły poziomy takie jak w grupie otrzymującej pierwotnie migalastat, co obrazuje skuteczność migalastatu w porównaniu do braku aktywnego leczenia przyczynowego. Ponadto, wyniki długoterminowego, otwartego badania AT1001-041, w którym udział wzięli m.in. pacjenci, którzy ukończyli badania FACETS, wykazały, że długofalowe stosowanie migalastatu (średni zakres ekspozycji na dawkę migalastatu wynosił $3,57 \pm 1,23$ lat) stabilizuje czynność nerek a lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów.

Na podstawie powyższych wyników wykazano, że migalastat potwierdza skuteczność kliniczną w zakresie stabilizacji czynności nerek i zapobiegania dalszemu postępowi choroby, a tym samym rozwojowi poważnych powikłań klinicznych. Jednocześnie wykazano istotną poprawę funkcji serca wyrażoną za pomocą LVMI. Badanie wykazało wyraźne potwierdzenie, że migalastat jest pożądaną terapią dla pacjentów z chorobą Fabry'ego z wrażliwymi mutacjami.

W przypadku porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą wykazano przewagę migalastatu w zakresie zwiększenia aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych, co potwierdza mechanizm działania migalastatu, który przywraca aktywność α -galaktozydazy A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów (MIG ChPL).

Ponadto, w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był numerycznie mniejszy w grupie migalastatu niż w grupie enzymatycznej terapii zastępczej, jednak nie uzyskał istotności statystycznej. Podobne wyniki osiągnięto analizując oddzielnie zdarzenia nerkowe, sercowe oraz naczyniowo-mózgowe.

Wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych ($mGFR_{iohexol}$ i $eGFR_{CKD-EPI}$) wyraźnie wykazały, że czynność nerek pozostaje stabilna przez 18 miesięcy w przypadku stosowania migalastatu, a porównywane terapie mają podobną skuteczność w zakresie zachowania czynności nerek. Ponadto, w zakresie zmiany wskaźnika masy lewej komory serca wykazano trend w zakresie wyższej skuteczności w ramieniu migalastatu w porównaniu do ETZ. Wyniki pochodzące z drugiego etapu badania ATTRACT również potwierdzają skuteczność migalastatu w analizowanej populacji chorych.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem migalastatu zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku (MIG ChPL).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, migalastat w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania oraz na terapię o co najmniej podobnej skuteczności w bezpośrednim porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza α i agalzydaza β), obecnie nie refundowanej w Polsce.

Za wysoką jakością dowodów naukowych przemawia dostępność dwóch randomizowanych badań klinicznych, co wyróżnia ocenianą terapię w analizowanej populacji chorych na tle innych chorób sierocych. Interpretując wyniki poszczególnych punktów końcowych należy mieć na uwadze, że choroba Fabry'ego jest chorobą sierocą i badania włączone do analizy przeprowadzone zostały na niewielkiej populacji chorych, co może wpływać na brak istotności statystycznej pomimo znacznej przewagi numerycznej migalastatu nad komparatorem.

Poszczególne oceniane punkty końcowe mają charakter miar laboratoryjnych, jednakże udowodniono zależności między nimi a twardymi punktami końcowymi. Ograniczone długości badań klinicznych włączonych do analizy oraz przewlekły charakter choroby uniemożliwiają bezpośrednie wykazanie przewag migalastatu w zakresie twardych punktów końcowych w

warunkach badania klinicznego. W badaniu ATTRACT oceniano jednak także twarde punkty końcowe w postaci częstości występowania zdarzeń nerkowych, sercowych i naczyniowo-mózgowych. Pomimo braku istotności statystycznej, migalastat uzyskał numeryczną przewagę w zakresie tych punktów końcowych w porównaniu do ETZ. Brak istotności statystycznej w zakresie tych punktów końcowych może wynikać z niewielkiej populacji chorych włączonych do badania ATTRACT, co jest akceptowalne dla badań klinicznych oceniających terapie stosowane w leczeniu chorób sierocych. **Stabilizacja parametrów nerkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) i sercowych oraz brak statystycznych istotnie różnic pomiędzy ramionami badania ATTRACT w zakresie ocenianych punktów końcowych wykazują, że zmiana terapii z ETZ na migalastat utrzymuje dotychczasowe korzyści z leczenia, a te dwie terapie można uznać za równie skuteczne. Daje podstawy do wnioskowania, że długofalowy efekt zdrowotny stosowania obydwu terapii będzie podobny. Oprócz osiągnięcia bezpośrednich efektów terapeutycznych, pacjenci stosujący migalastat mogą odnieść korzyść w postaci poprawy jakości życia związanego z przyjmowaniem leku doustnie zamiast terapii dożyłnej.**

Wprowadzenie finansowania migalastatu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i zalecanej w rekomendacjach wielu europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE, SMC, AWMMSG, NCPE, HAS, G-BA, CADTH oraz FDA. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996,17:1-12.

14.2 Arkusz oceny badania wg Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletność wyników
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowanie czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 63. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosił żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

14.4 Spis badań włączonych

Tab. 64. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania wtórne (1 publikacja pełnotekstowa)		
1	NICE 2016	1. National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]; Evaluation Report; https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers
Badania pierwotne (5 publikacji pełnotekstowych + 23 abstrakty)		
1	FACETS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Germain D.P, Hughes D.A, Nicholls K. et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat; N Engl J Med.; 2016; 375 (6): 545-555 - publikacja główna 2. Schiffmann R., D. G. Bichet, et al. Migalastat Improves Diarrhea in Patients with Fabry Disease: Clinical-Biomarker Correlations from the Phase 3 Facets Trial. Orphanet J Rare Dis; 2018; 13 (1): 68. 3. Mauer M., Sokolovskiy A. et al. Reduction of Podocyte Globotriaosylceramide Content in Adult Male Patients with Fabry Disease with Amenable Gla Mutations Following 6 Months of Migalastat Treatment. J Med. Genet; 2017; 54 (11): 781 - 786. <p>Abstrakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schiffmann, R., D. Bichet, et al. Effects of Long-Term Migalastat Treatment on Renal Function by Baseline Proteinuria in Patients (Pts) with Fabry Disease. Nephrology Dialysis Transplantation; 2018; 33((Williams H.; Skuban N.) Clinical Research, Amicus Therapeutics, Inc., Cranbury, NJ, United States): i346-i347. 2. Germain, D. P., D. A. Hughes, et al. Effects of Treatment with Migalastat on the Combined Endpoint of Kidney Globotriaosylceramide Accumulation and Diarrhea in Patients with Fabry Disease: Results from the Phase 3 Facets Study. Molecular Genetics and Metabolism; 2017; 120 (1-2): S52. 3. Schiffmann, R., D. G. Bichet, et al. Migalastat Improves Diarrhea in Patients with Fabry Disease: Results from the Facets Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. Molecular Genetics and Metabolism; 2017; 120 (1-2): S119. 4. Germain, D. P., R. Giugliani, et al. Efficacy of Migalastat in a Cohort of Male Patients with the Classic Fabry Phenotype in the Facets Phase 3 Study. Molecular Genetics and Metabolism; 2017; 120(1-2): S52. 5. Schiffmann, R., D. G. Bichet, et al. Migalastat Improves Gastrointestinal Symptoms in Patients with Fabry Disease: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>(Facets). Journal of Inherited Metabolic Disease; 2016; 39 ((Schiffmann R.) Baylor Research Inst, Dallas, United States): S218.</p> <p>6. Germain, D. P., R. Giugliani, et al. Efficacy of Migalastat in a Cohort of Male Patients with the Classical Form of Fabry Disease in a Phase 3 Study. Journal of Inherited Metabolic Disease; 2016; 39((Germain D.P.) Univ Versailles St Quentin en Yvelines, Montigny, France): S219.</p> <p>7. Najafian B., Sokolovskiy A. et al. Podocyte Globotriaosylceramide (GL-3) Content in Male Adult Patients with Fabry Disease Reduces Following 6-12 Months of Treatment with Migalastat. Molecular Genetics and Metabolism; 117 (2): S85.</p> <p>8. Schiffmann, R., D. G. Bichet, et al. Improvement in Gastrointestinal Symptoms Observed in the Phase 3 Facets (At1001-011) Study of Migalastat in Patients Affected with Fabry Disease. Molecular Genetics and Metabolism; 2015; 114 (2): S103-S104.</p> <p>9. Germain, D. P., D. G. Bichet, et al. Subjects Treated with Migalastat Continue to Demonstrate Stable Renal Function and Reduced Left Ventricular Mass Index over 3 Years in a Long-Term Extension Study of Fabry Disease. Journal of Inherited Metabolic Disease; 2015; 38 (1): S56.</p> <p>10. Benjamin, E. R., R. Hamler, et al. Migalastat Reduces Plasma Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) in Fabry Patients: Results from the Facets Phase 3 Study. Journal of inherited metabolic disease; 2014; S161 DOI: 10.1007/s10545-014-9740-5</p> <p>11. Germain, D. P., D. Bichet, et al. Treatment with Migalastat Results in Reduced Levels of Disease Substrate and Stable Renal Function in a Phase 3 Study of Fabry Disease. Journal of Inherited Metabolic Disease; 2014; 37 (1): S43.</p> <p>12. Barlow, C., J. Castelli, et al. Phase 3 Facets Study of Migalastat Hcl for Fabry Disease: Post Hoc Gla Mutation-Based Identification of Subjects Likely to Show a Drug Effect. Molecular Genetics and Metabolism; 2014; 111 (2): S24.</p> <p>13. Barlow C. Clinical results using a GLP-validated pharmacogenetic test identifies subjects responsive to migalastat HCl in the FACETS study; Molecular Genetics and Metabolism; 2014; 111 (2): S23.</p>
2	ATTRACT	<p>1. Hughes D, Nicholls K, Shankar S.P. et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study; J Med Genet; 2017; 54: 288 - 296.</p> <p>Abstrakty:</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Hughes, D. A., K. Nicholls, et al. Response of Patients with Fabry Disease with the Amenable Gla Mutation P.N215s to Treatment with Migalastat. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>; 2017; 120(1-2): S68-S69. 2. Feldt-Rasmussen, U., K. Nicholls, et al. Response of Patients with Fabry Disease with the Amenable Gla Mutation P.N215 S to Treatment with Migalastat. <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i>; 2017; 5: 358. 3. Hughes, D., D. G. Bichet, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Migalastat Compared to Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: Phase 3 Study Results. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>; 2015; 114 (2): S57.
3	Pozostałe publikacje*	<ol style="list-style-type: none"> 1. EMA 2016 - Raport Europejskiej Agencji Leków dotyczący dopuszczenia do obrotu; European Medicine Agency; Assessment report. Galafold; EMA/272226/2016 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf [dostęp: 06.09.2018 r.] <p>Abstrakty i postery:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Torra, R., D. Germain, et al. Clinical Outcomes with Migalastat in Patients with Fabry Disease Based on degree of Renal Impairment: Results from Phase 3 Trials. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i>; 2018; 33: i346. 2. Feldt-Rasmussen, U., R. Giugliani, et al. Efficacy and Safety of Migalastat, an Oral Pharmacologic Chaperone for Fabry Disease: Results from Two Randomized Phase 3 Studies, Facets and Attract. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>; 2017; 120 (1-2): S45-S46. 3. Jovanovic, A., R. Schiffmann, et al. Improvements in Cardiac Mass with Long-Term Migalastat Treatment in Patients with Fabry Disease: Results from Phase 3 Trials. <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i>; 2017; 5: 1-2. 4. Jovanovic, A., R. Schiffmann, et al. Efficacy and Safety of Migalastat, an Oral Pharmacological Chaperone for Fabry Disease: Renal Findings from Two Randomized Phase 3 Studies (Facets and Attract). <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i>; 2017; 5: 356. 5. Lourenço, C., R. Schiffmann, et al. Long-Term Migalastat Treatment Stabilizes Renal Function in Patients with Fabry Disease: Results from a Phase 3 Clinical Study (At1001-041). <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i>; 2017; 5: 357. 6. Schiffmann, R., K. Nicholls, et al. Efficacy and Safety of Migalastat, an Oral Pharmacological Chaperone for Fabry Disease: Renal Findings from Two Randomized Phase 3 Studies (Facets and Attract). <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i>; 2017; 32: iii75.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		7. Feldt-Rasmussen, U., R. Giugliani, et al. Efficacy and Safety of Migalastat, an Oral Pharmacological Chaperone for Fabry Disease: Results from Two Randomized Phase 3 Studies. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> ; 2016; 39: S217.
Badania skuteczności praktycznej (1 abstrakt)		
1	Muentze 2017	Abstrakty: <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="564 555 1401 775">1. Muentze, J., T. Salinger, et al. Treatment of Fabry Disease with a New Oral Drug: Initial Real-World Single-Center Experience. <i>European Heart Journal</i>; 2017; 38 ((Muentze J.; Salinger T.; Oder D.; Wanner C.; Ertl G.; Nordbeck P.) Comprehensive Heart Failure Center (CHFC), Dept. of Internal Medicine I, Würzburg, Germany): 230-231.

* pozostałe publikacje odnoszą się jednocześnie zarówno do badania FACETS jak i ATTRACT oraz przedłużonych badań.

14.5 Spis badań wykluczonych

Z przeglądu systematycznego nie wykluczono żadnego badania.

14.6 Kwestionariusze stosowane w badaniach pierwotnych

Kwestionariusz **SF-36** (ang. *the Short Form - 36 Health Survey Questionnaire*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQL.

Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:

- funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*, PF),
- rola ograniczeń fizycznych (ang. *role functioning*, RF),
- ból fizyczny (ang. *bodily pain*, BP),
- ogólne zdrowie (ang. *general health*, GH),
- witalność (ang. *vitality*, VT),
- funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*, SF),
- rola ograniczeń emocjonalnych (ang. *emotional role functioning*, RE)
- i zdrowie psychiczne (ang. *mental health*, MH).

Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, RF, BP i GH) składają się na sumaryczną domenę fizyczną (ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej domeny psychicznej (ang. *mental component summary*, MCS). Wyższa punktacja końcowa oznacza lepsze zdrowie (Ware 1992).

Krótki Inwentarz Bólu (ang. *the Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) jest narzędziem służącym do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych, który obejmuje dwie części. W pierwszej znajduje się 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Pierwsze pytanie dotyczy występowania bólu w dniu wypełniania kwestionariusza, (chory zaznacza odpowiedź tak lub nie), w drugim chory zaznacza na rysunku sylwetki obszar występowania i miejsce najsilniejszego bólu. W kolejnych pytaniach (3-6), chory zaznacza natężenie bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 - brak bólu, 10 - ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Następne pytanie (7) dotyczy sposobów leczenia bólu i leków przeciwbólowych, a kolejne (8) procentowej ulgi w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, w skali od 0 do 100%, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu (Leppert 2011).

14.7 Krytyczna ocena badań pierwotnych

Tab. 65. Krytyczna ocena badania FACETS.

FACETS					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy	38 ośrodków w Argentynie, Australii, Belgii, Brazylii, Danii, Egipcie, Francji, Hiszpanii, Holandii, Kanadzie, Niemczech, Polsce, RPA, Turcji, USA, Wielkiej Brytanii i Włoszech	Pacjenci w wieku 16 - 74 lata ze stwierdzoną chorobą Fabry'ego nie przyjmujący enzymatycznej zastępczej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (Etap 1: 6 miesięcy, badanie podwójnie zaślepione; Etap 2: 6 miesięcy, badanie otwarte, przejście wszystkich pacjentów na terapię migalastatem;	<ul style="list-style-type: none"> • migalastat, n=34; • placebo, n=33 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w 6 miesiącu w stosunku do wartości początkowych*; • procentowa zmiana ilości inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek; • odsetek śródmiąższowych naczyń włosowatych nerek bez inkluzji GL-3*; • średnia zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu w stosunku do wartości początkowych; • średnia zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana szacowanego GFR w stosunku do wartości początkowych; • zmiana zmierzonego GFR w stosunku do wartości początkowych; • zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVM) w porównaniu do wartości początkowych; • zmiana grubości późnorozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w porównaniu do wartości początkowych**; • zmiana grubości późnorozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT) w porównaniu do wartości początkowych**; 	AOTMIT: IIA JADAD: 5

FACETS					
		Etap 3: 12-miesięczne przedłużenie badania otwartego)		<ul style="list-style-type: none"> • zmiany w ocenie objawów żołądkowo-jelitowych w stosunku do wartości początkowych; • jakość życia**; • bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • mężczyzna lub kobieta w wieku od 16 do 74 lat, u których rozpoznano chorobę Fabry'ego; • pacjent z potwierdzoną mutacją GLA, która reaguje na migalastat w badaniach <i>in vitro</i>; • pacjent nie był nigdy leczony za pomocą ETZ lub nie otrzymał ETZ przez 6 kolejnych miesięcy lub dłużej przed wizytą kontrolną do badania; • pacjent ze stężeniem GL-3 w moczu większym lub równym czterokrotności górnej granicy normy w badaniu przesiewowym; • pacjenci przyjmujący inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) muszą przyjmować stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą kontrolną do badania; • kobiety, które mogą zajść w ciążę oraz wszyscy mężczyźni zgadzają się na abstynencję seksualną lub stosują medycznie akceptowane metody kontroli urodzeń podczas badania i przez 30 dni po ukończeniu badania; • wyrażenie chęci i udzielenie pisemnej świadomej zgody. 			<ul style="list-style-type: none"> • pacjent przeszedł lub planuje poddać się przeszczepieniu nerki lub jest obecnie poddawany dializie; • pacjenci z eGFR <30 ml/min/1,73m²; • pacjentki w ciąży lub karmiące piersią; • historia alergii lub wrażliwości na badane leki lub inne iminocukry (np. miglustat, miglitol); • pacjent jest leczony lub był leczony jakimkolwiek badanym lekiem w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; • pacjent jest obecnie leczony lub kiedykolwiek był leczony migalastatem; • pacjenci z dowolnymi współistniejącymi chorobami lub jednocześnie stosowanymi lekami, uważane za bezwzględne przeciwwskazanie do biopsji nerki lub mogące uniemożliwiać dokładną interpretację danych z badań; • pacjenci w opinii badacza nie nadający się do badania. 		
Komentarz:					
-					

* punkty końcowe oceniane jedynie w populacji ITT lub mITT, nie uwzględnione w niniejszej analizie;

** punkty końcowe nie oceniane w pierwszym, podwójnie zaślepionym etapie badania FACETS, nie uwzględnione w niniejszej analizie.

Tab. 66. Krytyczna ocena badania ATTRACT.

ATTRACT					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy	40 ośrodków w Argentynie, Australii, Austrii, Belgii, Brazylii, Danii, Francji, Japonii, Niemczech, Szwajcarii, Turcji, USA, Wielkiej Brytanii i Włoszech	Pacjenci w wieku 16 - 74 lata ze stwierdzoną chorobą Fabry'ego przyjmujący enzymatyczną terapię zastępczą ponad 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (Etap 1: 18 miesięcy, badanie otwarte, Etap 2: 12-miesięczne przedłużenie badania otwartego, przejście wszystkich pacjentów na terapię migalastatem)	<ul style="list-style-type: none"> • migalastat, n=36; • ETZ, n=24 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana szacowanego $GFR_{CKD-EPI}$ w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana zmierzonego $GFR_{iohexol}$ w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana szacowanego GFR_{MDRD} w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia nerkowego (spadek oszacowanego $GFR_{CKDE} \geq 15$ mL/min/1,73m² przy zmniejszeniu oszacowanego $GFR < 90$ mL/min/1,73m² w stosunku do wartości początkowych; wzrost stężenia dobowego wydalania białka w moczu $\geq 33\%$, przy zwiększonym stężeniu białka ≥ 300 mg w stosunku do wartości początkowych); • odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia sercowego (zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV); • odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar, przejściowy atak niedokrwienny); • zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVM) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana masy lewej komory (LVM) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych*; • zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; • zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; 	AOTMIT: IIA JADAD: 3

ATTRACT					
				<ul style="list-style-type: none"> zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych; Zmiana frakcji skracania lewej komory*; odsetek pacjentów z daną oceną funkcji rozkurczowej po 18 miesiącach; odsetek pacjentów z daną oceną funkcji skurczowej po 18 miesiącach; jakość życia; zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu w stosunku do wartości początkowych; aktywność α-galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych; bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane). 	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyzna lub kobieta w wieku od 16 do 74 lat, u których rozpoznano chorobę Fabry'ego; pacjent z potwierdzoną mutacją GLA, która reaguje na migalastat w badaniach <i>in vitro</i>; pacjent leczony ETZ od ponad 12 miesięcy przed wizytą drugą; pacjenci przyjmujący ETZ w stabilnej dawce w ciągu 3 miesięcy przed wizytą drugą, która odpowiada co najmniej 80% normalnej dawki leku; GFR \geq 30mL/min/1,73 m²; pacjenci przyjmujący inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) muszą przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą pierwszą; kobiety, które mogą zajść w ciążę oraz wszyscy mężczyźni zgadzają się na abstynencję seksualną lub stosują medycznie akceptowane metody 			<ul style="list-style-type: none"> pacjent przeszedł lub planuje poddać się przeszczepieniu nerki lub jakimkolwiek innym przeszczepom narządów stałych; pacjent jest w trakcie regularnych dializ podczas leczenia przewlekłej choroby nerek; pacjent miał udokumentowany przejściowy atak niedokrwienności, udar, niestabilną dławicę piersiową lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed wizytą pierwszą; pacjent ma klinicznie znaczącą niestabilną chorobę serca w opinii badacza (np. choroba serca wymagająca aktywnego leczenia, taka jak objawowa arytmia, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca NYHA klasy III lub IV); pacjentki w ciąży lub karmiące piersią; historia alergii lub wrażliwości na badane leki lub inne iminocukry (np. miglustat, miglitol); pacjent ma bezwzględne przeciwwskazanie do joheksolu i/lub niemożności poddania się testowi GFR w kierunku joheksolu; pacjenci wymagający leczenia przy użyciu Glyset® (miglitol) lub Zavesca® (miglustat); pacjent otrzymał badany lek w ciągu 30 dni od wizyty pierwszej; pacjenci z dowolnymi współistniejącymi chorobami lub stanami, które mogą uniemożliwić spełnienie wymagań protokołu lub sugerować badaczowi, że pacjent może doświadczyć niedopuszczalnego ryzyka poprzez uczestnictwo w badaniu; 		

ATTRACT	
kontroli urodzeń podczas badania i przez 30 dni po ukończeniu badania; • wyrażenie chęci i udzielenie pisemnej świadomej zgody.	• pacjenci w opinii badacza nie nadający się do badania.
Komentarz:	
-	

* brak numerycznych wyników w zakresie tych punktów końcowych.

Tab. 67. Krytyczna ocena badania NICE 2016.

NICE 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane 	Pacjenci z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu	<ul style="list-style-type: none"> migalastat; placebo; ETZ 	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia nerkowe, sercowe i naczyniowo-mózgowe; czynność nerek; czynność serca; jakość życia; parametry biochemiczne.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, Embase, Cochrane Library, DARE (do 7 grudnia 2015), konferencyjne bazy danych, referencje odnalezionych publikacji			2 (ATTRACT i FACETS)	

14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 68. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2.2, 5.1, 5.1.4, 6.1, 6.2	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,	4.2.1	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 4.2.2	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5.1, 5.1.4, 6.1, 6.2	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5.1, 6.1	Tak
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Projekt badania FACETS.	7
Ryc. 2. Projekt badania ATTRACT.	8
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla analizowanej interwencji (diagram QUOROM/PRISMA)	28
Ryc. 4. Projekt badania FACETS.	29
Ryc. 5. Projekt badania ATTRACT.	30
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie FACETS (OR).....	46
Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie FACETS (RD).....	46
Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali badanie ATTRACT (OR).....	46
Ryc. 9. Chorzy, którzy przerwali badanie ATTRACT (RD).....	46
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana eGFR _{CKD-EPI} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	51
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana mGFR _{iohexol} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	52
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	52
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	53
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (OR)	54
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (RD)	54
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	54
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	55
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	55
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (OR) .	59
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów, którzy ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (RD)	59
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy (OR)	60

Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy (RD)	60
Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy (OR)	60
Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy (RD)	61
Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (OR)	61
Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy (RD)	61
Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR _{CKD-EPI} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	62
Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR _{MDRD} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	62
Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR _{ioHexol} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	63
Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	64
Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	64
Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomórkowej serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	65
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD)	65
Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach (OR)	66
Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach (RD)	66
Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach (OR)	66
Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach (RD)	67
Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napełniania po 18 miesiącach (OR)	67
Ryc. 39. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napełniania po 18 miesiącach (RD)	67
Ryc. 40. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach (OR)	68
Ryc. 41. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach (RD)	68
Ryc. 42. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (OR)	69

Ryc. 43. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (RD).	69
Ryc. 44. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (OR).	69
Ryc. 45. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach (RD).	70
Ryc. 46. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana w domenach jakości życia pacjentów po 18 miesiącach na podstawie kwestionariusza SF-36v2 (MD)....	70
Ryc. 47. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana intensywności bólu pacjentów po 18 miesiącach na podstawie formularza BPI-SF (MD).	71
Ryc. 48. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).....	72
Ryc. 49. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych wśród pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (wykres po lewej) i niewrażliwą na działanie migalastatu (wykres po prawej).....	72
Ryc. 50. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych (MD).....	73
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	75
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	75
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).	77
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).	78
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	79
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	79
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (OR).....	80
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane (RD).	81
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	83
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	83
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).	85
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR) - cd.....	86
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).	87

Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD) - cd.	88
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	89
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	89

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.	14
Tab. 2. Liczba zdiagnozowanych pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce i innych krajach europejskich (SRChF 2018).	15
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 06.09.2018 r.	20
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 06.09.2018 r.	21
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 06.09.2018 r.	21
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 06.09.2018 r.	22
Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	26
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	32
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.	33
Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	34
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	34
Tab. 12. Zestawienie głównych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	35
Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.	39
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	43
Tab. 15. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania/leczenia.	45
Tab. 16. Chorzy, którzy przerwali badanie.	46
Tab. 17. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 06.09.2018 r.	47
Tab. 18. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 06.09.2018 r.	47
Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo.	50
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana eGFR _{CKD-EPI} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	51
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana mGFR _{iohexol} po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	52
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia białka w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	52
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	53

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki kwestionariusza GSRS o co najmniej 0,33 punktu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	53
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.....	54
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	55
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zmiana stężenia GL-3 w dobowej dawce moczu po 6 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych. ...	55
Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ.	56
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy.	59
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym w ciągu 18 miesięcy.	59
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem sercowym w ciągu 18 miesięcy.....	60
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy.....	61
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR _{CKD-EPI} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	62
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR _{MDRD} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.....	62
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana eGFR _{IOHEXOL} po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	63
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.....	63
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	64
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomórkowej serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	64
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory serca po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	65
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową po 18 miesiącach.....	66
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z upośledzoną relaksacją po 18 miesiącach.....	66
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z restrykcyjnym profilem napełniania po 18 miesiącach.....	67
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z prawidłową funkcją skurczową po 18 miesiącach.....	68

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z łagodną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach.	68
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Odsetek pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją skurczową po 18 miesiącach.	69
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana w domenach jakości życia pacjentów po 18 miesiącach na podstawie kwestionariusza SF-36v2.	70
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana intensywności bólu pacjentów po 18 miesiącach na podstawie formularza BPI-SF.	71
Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	72
Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zmiana aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w porównaniu do wartości początkowych.	73
Tab. 50. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo.	74
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	75
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	76
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.	79
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu FACETS: migalastat vs placebo. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.	79
Tab. 55. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ.	82
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	82
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	83
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ATTRACT: migalastat vs ETZ. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	89
Tab. 59. Charakterystyka badania jednoramiennego skuteczności i praktycznej włączonego do opracowania.....	92
Tab. 60. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.	93
Tab. 61. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących migalastat.....	94
Tab. 62. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących migalastat.	95
Tab. 63. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	119
Tab. 64. Spis badań włączonych do przeglądu.....	124
Tab. 65. Krytyczna ocena badania FACETS.	130
Tab. 66. Krytyczna ocena badania ATTRACT.	132
Tab. 67. Krytyczna ocena badania NICE 2016.....	134
Tab. 68. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	135

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** [redacted] Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Fabrazyme** Analiza Weryfikacyjna AOTMiT dla produktu leczniczego Fabrazyme®; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/AWA/AOTM-BP-4351-1-2013%20AWA%20FABRAZYME.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group; Reference No. 2003; <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2003> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Bielak 2017** Bielak J., Czyżyk E., Ługowska A., Tyłki-Szymańska A. Choroba Fabry'ego u członków jednej rodziny - trudności diagnostyczne związane z polimorfizmem genowym; *Pediatrics Polska*; 2017; 92 (5): 653 - 657.
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Canadian Drug Expert Committee Recommendation; Migalastat (Galafold); https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0522_Galafold_complete_Jan-26-18.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- ChPL agalizacja α** Charakterystyka Produktu Leczniczego Replagal®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- ChPL agalizacja β** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- del Pino 2018** del Pino M.D., Andres A., Bernabeu A.A. et al. Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review; *Kidney Blood Press Res*; 2018; 43: 406 - 421.
- EMA** Strona internetowa European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- EMA 2016** European Medicine Agency; Assessment report. Galafold; EMA/272226/2016 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków; <http://www.adrreports.eu/pl/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- FDA** Strona internetowa U.S. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- G-BA 2016** Gemeinsamer Bundesausschuss; Migalastat; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_BAnz.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Germain 2016** Germain D.P, Hughes D.A, Nicholls K. et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat; *N Engl J Med.*; 2016; 375 (6): 545-555.
- HAS 2016** Haute Autorite De Sante; Galafold (Migalastat); https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir71/galafold_summary_ct15262.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]

- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
- Hughes 2017** Hughes D, Nicholls K, Shankar S.P. et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study; *J Med Genet*; 2017; 54: 288 - 296.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- MIG CHPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Galafold®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- NCPE 2017** National Centre for Pharmacoeconomics Ireland; Migalastat (Galafold®); <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Migalastat-web-summary.pdf> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- NHCI 2017** National Health Care Institute; Migalastat (Galafold®) for the treatment of Fabry's disease; <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2017/04/25/migalastat-galafold-for-the-treatment-of-fabrys-disease> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]; Evaluation Report; <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease; <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/resources/migalastat-for-treating-fabry-disease-pdf-1394900887237> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- NSGC 2013** Laney D.A., Bennett R.L. Clarke V. et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors; *J Genet Counsel*; 2013; 22 (5): 555 - 564.
- Obwieszczenie MZ** <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-29-sierpnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 18.09.2018 r.]
- Rombach 2010** Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 741-8.
- Rombach 2014** Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37(3): 341 - 352.
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium; SMC No. (1196/16); https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2007/migalastat_galafold_final_oct_2016revised031116_for_website.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- SRChF 2018** Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce; Warszawa; 2018;

- http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport__Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2016.
- URPL** Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://urpl.gov.pl/pl> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- WHO-UMC 2018** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring; <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Waldek 2009** Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M., Lemay R., Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry; *Genetics in Medicine*; 2009; 11 (11): 790 - 796.
- Wanner 2018** Wanner C., Arad M., Baron R. et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease; *Molecular Genetics and Metabolism*; 2018; epub ahead of print.
- Ware 1992** Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.