



Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry`ego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2018

Autorzy

[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	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę	10
2.1.2 Klasyfikacja.....	11
2.1.3 Rozpoznawanie.....	11
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	13
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	15
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
2.2 Wybór populacji docelowej	22
3 Interwencja	25
3.1 Dane produktu	25
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	26
3.1.2 Przeciwwskazania.....	27
3.1.3 Przedawkowanie	27
3.1.4 Działania niepożądane	27
3.2 Status refundacyjny w Polsce	28
3.2.1 Warunki refundacji dla migalastatu.....	28
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej.....	30
3.2.3 Wnioskowana cena.....	31
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOT/NT	32
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	35
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	37
4 Komparatory	38
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	38
4.2 Charakterystyka komparatorów - enzymatyczna terapia zastępcza.....	39
4.2.1 Agalzydaza alfa	39
4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora	40
4.2.1.2 Przeciwwskazania	41
4.2.1.3 Przedawkowanie	41
4.2.1.4 Działania niepożądane	41
4.2.2 Agalzydaza beta.....	44
4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora	45
4.2.2.2 Przeciwwskazania	46

4.2.2.3	Przedawkowanie	46
4.2.2.4	Działania niepożądane	46
5	Efekty zdrowotne.....	50
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	52
6	Podsumowanie	53
7	Aneks	55
7.1	Program lekowy: Leczenie choroby Fabry'ego (ICD10 E75.21)	55
7.2	Mutacje GLA wrażliwe na leczenie migalastatem	58
7.3	Rekomendacje European Fabry Working Group dotyczące rozpoczęcia terapii	66
	Spis tabel	69
	Bibliografia	70

Wykaz skrótów i akronimów

α-GAL A	α-galaktozydaza A
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
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
ETZ	enzymatyczna terapia zastępcza
FOS	ang. <i>Fabry Outcome Survey</i>
GAL A	gen kodujący białko enzymatyczne α-galaktozydaze A
Gb3	globotriazylosfingozyna
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GL3	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>)
IAR	reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion-associated reactions</i>)
LCS	lizosomalne choroby spichrzeniowe
lizo-Gb3	deacylowana forma globotriazylosfingozyny (Gb3)
LVMi	wskaźnik masy lewej komory serca (ang. <i>left ventricular mass index</i>)
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>
NSGC	ang. <i>National Society of Genetic Counselors</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>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRChF	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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.

Choroba Fabry'ego, znana również jako choroba Andersona-Fabry'ego, jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X, lizosomalnym zaburzeniem spichrzeniowym spowodowanym niedoborem α -galaktozydazy A (α -GAL A, GLA), enzymu niezbędnego do degradacji globotriaosyloceramid (Gb3, GL-3), co prowadzi do gromadzenia się glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych, czego konsekwencją są ciężkie powikłania narastające w czasie, m. in. ból neuropatyczny, patologie mózgu zarówno w przypadku substancji białej, jak i szarej oraz dysfunkcje narządów, takich jak oczy, nerki, układ sercowo-naczyniowy i żołądkowo-jelitowy. Nieleczona choroba Fabry'ego wiąże się z wczesną śmiertelnością (Juchniewicz 2018, Szczeklik 2016, Loeb 2018, Doheny 2018).

Choroba dziedziczona jest w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X (Kloska 2011). Na chorobę Fabry'ego chorują zarówno mężczyźni jak i kobiety, jednakże, do manifestacji klinicznej choroby u heterozygotycznych kobiet dochodzi kilka lat później niż w przypadku mężczyzn (Tuttolomondo 2013).

Chorobę można podzielić na dwa fenotypy: klasyczny, najczęściej występujący u mężczyzn z niewielką lub bez aktywności enzymatycznej i nieklasyczny fenotyp, którego objawy pojawiają się w późniejszym wieku. Niektóre mutacje powodują, że objawy choroby mogą być ograniczone do jednego narządu (zwykle serca lub nerek) (Doheny 2018, Arends 2017).

Główne objawy pojawiają się w wieku młodzieńczym:

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

W wieku dorosłym pojawiają się kolejne, poważne objawy:

- objawy ze strony serca - przerost lewej komory, niedomykalność mitralna, zaburzenia rytmu i przewodzenia;
- objawy uszkodzenia nerek - początkowo pod postacią białkomoczu, z czasem prowadzącego do zespołu nerczycowego, oraz postępująca niewydolność nerek (Szczeklik 2016).

Obecnie najczęstszymi przyczynami zgonu pacjentów z chorobą Fabry'ego są udar mózgu i zawał serca (Szczeklik 2016).

Systematyczny przegląd jakości życia pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględniający 54 publikacje wykazał, że pacjenci z chorobą Fabry'ego cierpią na znacznie gorszą jakość życia

w porównaniu z populacją ogólną. Dotyczy to wszystkich domen kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D (Arends 2015).

Choroba Fabry'ego należy do grupy chorób sierocych. Wg najnowszego raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, w Polsce żyje 73 chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego, jednak całkowita liczba chorych w Polsce może być większa (SRChF 2018).

Wg wytycznych praktyki klinicznej, które zostały opublikowane dopuszczeniem migalastatu do obrotu, standardem w leczeniu choroby Fabry'ego była enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy B. 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.

Oprócz ww. substancji, jedyną technologią zatwierdzoną w leczeniu choroby Fabry'ego jest migalastat. Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym (chaperonowym), którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form α -Gal A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. Wiązanie migalastatu powoduje stabilizację tych zmutowanych form α -Gal A w ergastoplazmie i przyspiesza ich odpowiednie kierowanie do lizosomów. Po ich przejściu do lizosomów, dysocjacja migalastatu przywraca aktywność α -Gal A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów (MIG ChPL).

Migalastat jest lekiem podawanym doustnie, w przeciwieństwie do leczenia enzymatyczną terapią zastępczą podawaną w infuzji dożylniej. Migalastat wymaga obecności mutacji wrażliwej na jego działanie, które są stwierdzone u około 35-50% wszystkich chorych na chorobę Fabry'ego (Hughes 2017). W porównaniu do ETZ, migalastat pozwala uniknąć długich infuzji, zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku tą metodą oraz przeciwciał (Sunder-Plassmann 2018).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Migalastat uzyskała pozytywne rekomendacje refundacyjne w leczeniu choroby Fabry'ego wielu europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE, SMC, AWMMSG, NCPE, HAS, G-BA, CADTH oraz FDA.

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

Z uwagi na brak formalnie refundowanego leczenia, 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; komparator główny) oraz enzymatyczna terapia zastępcza - agalzydaza α i agalzydaza B (z uwagi na dostęp chorych w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta; komparator dodatkowy).

Naturalnym i akceptowalnym ograniczeniem w zakresie ocenianych punktów końcowych w chorobach sierocych jest brak danych dla twardych punktów końcowych. Jest to konsekwencją braku długofalowych (wieloletnich) obserwacji oraz małych populacji chorych. Stąd, analiza obejmuje parametry istotne dla przebiegu choroby, których stabilizacja lub redukcja jest celem terapeutycznym leczenia choroby Fabry'ego, np. współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR), wskaźnik masy lewej komory (LVMI), objawy żołądkowo-jelitowe, ból i markery biochemiczne, takie jak stężenie lizo-Gb3 w osoczu lub GL-3 w moczu (Rombach 2010, Wanner 2018).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym 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 z wrażliwą mutacją (tj. mutacją odpowiadającą na działanie migalastatu w zwalidowanym teście laboratoryjnym *in vitro*).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją
Interwencja (I)	migalastat (Galafold®)
Komparator (C1)	brak aktywnego leczenia przyczynowego (placebo + BSC)
Komparator dodatkowy (C2)	enzymatyczna terapia zastępcza
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia nerkowe; ○ zdarzenia sercowe; ○ zdarzenia naczyniowo-mózgowe; • czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR); ○ stężenia białka w dobowej dawce moczu; • czynność serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ wskaźnik masy lewej komory (LVMI); ○ frakcja wyrzutowa lewej komory; ○ inne parametry sercowe; • wyniki zgłaszane przez pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ jakość życia; ○ ból; ○ objawy żołądkowo-jelitowe; • parametry biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie lizo-Gb3 w osoczu; ○ stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu; ○ aktywność α-galaktozydazy A. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;• ciężkie zdarzenia niepożądane;• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA,• efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania daratumumabu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Choroba Fabry'ego (ICD 10 E75.21), znana również jako choroba Andersona-Fabry'ego, jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X, lizosomalnym zaburzeniem spichrzeniowym spowodowanym niedoborem α -galaktozydazy A (α -GAL A, GLA), enzymu niezbędnego do degradacji globotriaosyloceramid (Gb3, GL-3), co prowadzi do gromadzenia się glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych (Juchniewicz 2018, Szczeklik 2016).

Odkładanie się glikosfingolipidów w ścianach naczyń krwionośnych i innych tkankach prowadzi do ciężkich powikłań narastających w czasie, m. in. bólu neuropatycznego, patologii mózgu zarówno w przypadku substancji białej, jak i szarej oraz dysfunkcji narządów, takich jak oczy, nerki, układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego (Loeb 2018).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Choroba Fabry'ego to lizosomalna choroba spichrzeniowa z grupy sfingolipidoz (Ortiz 2018). Lizosomalne choroby spichrzeniowe (LCS, ang. *lysosomal storage diseases*, LSD) to grupa około pięćdziesięciu chorób metabolicznych. Spowodowane są one defektem genetycznym skutkującym brakiem lub znacznym niedoborem aktywności jednego z białek zaliczanych do czterech grup funkcjonalnych: kwaśnych hydrolaz lizosomalnych zaangażowanych w rozkład różnych związków organicznych, białek uczestniczących w transporcie substancji przez błony lizosomów, białek niezbędnych do procesu kierowania enzymów do lizosomów lub aktywatorów enzymów lizosomalnych. W wyniku tych niedoborów niezdegradowane lub niekompletnie zdegradowane makrocząsteczki ulegają ciągłej akumulacji w lizosomach powodując nieprawidłowe funkcjonowanie komórek, tkanek i narządów. Większość LCS jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Wyjątek stanowią tylko trzy choroby, a mianowicie choroba Fabry'ego i choroba Huntera (mukopolisacharydoza typu II), które dziedziczone są w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X oraz choroba Danona, która dziedziczy się w sposób dominujący sprzężony z chromosomem X (Kłoska 2011).

Pod względem częstości występowania choroba Fabry'ego stanowi drugą najczęstszą chorobę spichrzeniową (Kucharczyk-Foltyn 2011).

Przyczyna choroby Fabry'ego ma podłoże genetyczne i jest związana z punktową mutacją genu kodującego białko lizosomalne alfa galaktozydazę A w locus Xq22 (Clarke 2007). Do tej pory opisano około 900 mutacji występujących w genie GLA (Lavalle 2018). Mutacja ta jest odpowiedzialna za niedobór alfa galaktozydazy A, która łączy się z glikosfingolipidami, głównie z globotriaosyloceramidem (Gb3), warunkując ich rozkład. Niedobór tego enzymu powoduje gromadzenie się glikosfingolipidów w organizmie, przede wszystkim w nerkach, w sercu i w mózgu. Postępująca akumulacja tych neutralnych substratów w ścianach drobnych naczyń krwionośnych, nerwów, zwojach korzeni grzbietowych, kłębuszkach i komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych oraz kardiomiocytach niesie ciężkie konsekwencje kliniczne, związane ze stopniowym upośledzaniem czynności poszczególnych narządów, a finalnie do ich niewydolności (del Pino 2018, Szczeklik 2016, Germain 2010).

Większość mutacji jest specyficzna dla danej rodziny, jedynie niewielki odsetek mutacji stanowią mutację *de novo* (de Alencar 2014).

Na chorobę Fabry'ego chorują zarówno mężczyźni jak i kobiety, jednakże, do manifestacji klinicznej choroby u heterozygotycznych kobiet dochodzi kilka lat później niż w przypadku mężczyzn (Tuttolomondo 2013). Dokładny opis dziedziczenia przedstawia się następująco:

- w przypadku matki, która jest nosicielką mutacji (posiada jedną prawidłową kopię genu i jedną zmutowaną) prawdopodobieństwo przekazania mutacji córkom wynosi 50%, podobnie jest w przypadku chłopców, z tą różnicą, że u nich odziedziczenie mutacji jest równoznaczne z chorobą;
- w przypadku choroby ojca (posiada tylko zmutowaną kopię genu) wszystkim swoim córkom przekaże zmutowaną sekwencję, natomiast wszyscy jego synowie będą zdrowi (chłopcy po ojcu dziedziczą tylko chromosom Y) (Sivley 2013, SRChF 2018).

2.1.2 Klasyfikacja

Chorobę można podzielić na dwa fenotypy: klasyczny, najczęściej występujący u mężczyzn z niewielką lub bez aktywności enzymatycznej i nieklasyczny fenotyp, którego objawy pojawiają się w późniejszym wieku (Doheny 2018, Arends 2017).

Pacjenci z klasyczną chorobą Fabry'ego zwykle mają charakterystyczne objawy, takie jak ból neuropatyczny i angiokeratoma. Długotrwałe objawy choroby obejmują kardiomiopatię przerostową, zaburzenia rytmu serca, postępującą niewydolność nerek i udar (Arends 2017).

Nieklasyczna choroba Fabry'ego, określane również jako późna lub atypowa, charakteryzuje się bardziej zmiennym przebiegiem, w którym objawy mogą być ograniczone do jednego narządu (zwykle serca lub nerek). Mężczyźni z nieklasyczną chorobą zazwyczaj mają resztkową aktywność enzymatyczną α -galaktozydazy A. Pacjenci z chorobą Fabry'ego zidentyfikowani w badaniach przesiewowych osób z udarem, niewydolnością nerek lub kardiomiopatią często mają atypowy fenotyp. Pomimo schematu dziedziczenia związanego z chromosomem X, heterozygotyczne kobiety często mają oznaki i objawy choroby Fabry'ego, lecz ogólnie są mniej dotknięte chorobą w porównaniu z mężczyznami (Lavalle 2018, Arends 2017).

2.1.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie choroby następuje na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz wywiadu, w którym zidentyfikowano rodzinne występowanie choroby (Szczeklik 2016).

Choroba Fabry'ego może się objawiać w różny sposób, co utrudnia rozpoznanie - obraz kliniczny ewoluuje wraz z wiekiem pacjenta. W dzieciństwie dominujące objawy to ból, uczucie pieczenia i parestezje w dystalnych częściach kończyn, nasilające się przy wysiłku fizycznym, wysokiej temperaturze otoczenia oraz w czasie gorączki. W okresie od 20. do 30. roku życia występują zmiany skórne typu angiokeratoma, zlokalizowane głównie na skórze podbrzusza, bioder, ud i krocza, pojawiają się zmiany w moczu, obrzęki kończyn oraz objawy gastryczne. W dalszych latach życia chorego pojawiają się dolegliwości dławicowe, zaburzenia rytmu serca, incydenty naczyniowo-mózgowe i niewydolność nerek (Kucharczyk-Foltyn 2011).

Diagnostyka choroby Fabry'ego polega na oznaczeniu stężenia α -galaktozydazy A w osoczu bądź w surowicy lub zbadaniu aktywności enzymu w leukocytach. Mężczyźni dotknięci chorobą Fabry'ego mają obniżone poziomy α -galaktozydazy A w osoczu i leukocytach, natomiast kobiety dotknięte tą chorobą mogą mieć poziom α -galaktozydazy A w normie, a sam wynik badania nie koreluje z zaawansowaniem choroby (NSGC 2013).

Biomarkery stosowane w chorobie Fabry'ego, które mogą pomagać w monitorowaniu leczenia, obejmują globotriażyloceramid (GL-3) i lizogłotożyloceramid (lizo-Gb3) mierzony w osoczu, fibroblastach i/lub moczu (NSGC 2013). 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).

Wiarygodną metodą diagnostyczną jest wykrycie mutacji odpowiedzialnej za niedobór aktywności alfa galaktozydazy A, co stanowi podstawę rozpoznania w przypadku heterozygotycznych kobiet, u których często aktywność enzymu mieści się w zakresie wartości referencyjnych. Ponadto, potwierdzenie mutacji wywołującej chorobę pomaga w ustaleniu jej fenotypu i nosicielstwa innych członków rodziny (Ortiz 2018).

Innym badaniem mogącym potwierdzić lub wykluczyć chorobę Fabry'ego jest badanie histopatologiczne wycinka serca bądź nerki pobranego w drodze biopsji, prezentującego typowy obraz ze złogami glikosfingolipidów (NSGC 2013).

Postawienie właściwej diagnozy ma zazwyczaj miejsce stosunkowo późno - według światowego rejestru z 2016 r. mediana wieku postawienia diagnozy u mężczyzn wynosi 29 lat, a u kobiet - 36 lata, natomiast mediana wieku zgłaszania pierwszych objawów choroby Fabry'ego wynosi 11 lat i 19 lat odpowiednio dla mężczyzn i kobiet (FOS 2016).

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Akumulacja globotriażyloceramidu jest przyczyną większości problemów związanych z chorobą Fabry'ego (Juchniewicz 2018).

Główne objawy pojawiają się w wieku młodzieńczym:

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

W wieku dorosłym pojawiają się kolejne, poważne objawy:

- objawy ze strony serca - przerost lewej komory, niedomykalność mitralna, zaburzenia rytmu i przewodzenia;

- objawy uszkodzenia nerek - początkowo pod postacią białkomoczu, z czasem prowadzącego do zespołu nerczycowego, oraz postępująca niewydolność nerek (Szczeklik 2016).

Wiek wystąpienia objawów mieści się w szerokich granicach - od pierwszych lat życia (zazwyczaj w przedziale między 3. a 10. rokiem życia), ale nawet w embrionalnej fazie rozwoju do późnego wieku dorosłego. Pierwsze objawy kliniczne u płci żeńskiej pojawiają się na ogół kilka lat później niż u mężczyzn. Do rozwoju niewydolności nerek, kardiomiopatii przerostowej oraz niedokrwienia mózgu i udarów dochodzi zwykle w okresie od 3. do 5. dekady życia (Bielak 2017).

Objawy są bardziej nasilone u mężczyzn niż u heterozygotycznych kobiet. Zależą również od stopnia niedoboru enzymu. Spotyka się również przypadki choroby z objawami uszkodzenia jednego tylko narządu, np. nerki albo serca. Obecnie najczęstszymi przyczynami zgonu są udar mózgu i zawał serca (Szczeklik 2016).

Średni wiek śmierci chorego na klasyczną odmianę choroby Fabry'ego nie stosującego aktywnego leczenia przyczynowego wynosi około 40 lat, natomiast chorzy na nieklasyczną odmianę często nie są poprawnie zdiagnozowani przez całe swoje życie, a uszkodzenia nerek i serca pojawiają się u nich w 4 - 7 dekadzie życia (Doheny 2018).

Zaburzenia funkcjonowania głównych narządów są odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów. Dane ze światowego rejestru z roku 2008 wskazują, że dla mężczyzn z chorobą Fabry'ego spodziewany czas życia wynosi 58,2 lat, natomiast dla kobiet 75,4 lata, w porównaniu do odpowiednio 74,8 lat i 80,1 lat w ogólnej populacji (Waldek 2009).

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

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
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.

Choroba Fabry'ego jest przewlekłym stanem progresywnym z objawami, takimi jak przewlekły ból neuropatyczny, ostre bóle, nietolerancja ciepła i zimna oraz zmęczenie,

często rozpoczynającymi się w dzieciństwie (NSGC 2013). Systematyczny przegląd jakości życia pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględniający 54 publikacje wykazał, że pacjenci z chorobą Fabry'ego cierpią na znacznie gorszą jakość życia w porównaniu z populacją ogólną. Dotyczy to wszystkich domen kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D (Arends 2015). Choroba wpływa na wiele obszarów funkcjonowania pacjenta m. in. aktywność zawodową, realizację planów życiowych, funkcjonowanie psychiczne czy zwykłe codzienne aktywności. Ponadto, wielu chorych rezygnuje z posiadania dzieci ze względu na wysokie ryzyko odziedziczenia choroby Fabry'ego przez potomstwo (SRChF 2018).

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Kompleksowe i terminowe leczenie pacjentów z chorobą Fabry'ego powinno być ukierunkowane na zapobieganie dalszym postępom w nieodwracalnym uszkodzeniu tkanek i niewydolności narządów. Opieka powinna obejmować leczenie przyczynowe oraz objawowe. Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego, z udziałem subspecjalistów, również mających doświadczenie w chorobie Fabry'ego, w ramach interdyscyplinarnego zespołu klinicznego, który obejmuje neurologa, nefrologa, kardiologa, genetyka, psychologa i pielęgniarkę (Ortiz 2018).

Postępowanie przyczynowe zwalnia postęp choroby, a w części przypadków prowadzi do ustępowania niektórych objawów (Szczeklik 2016).

W leczeniu przyczynowym stosuje się substytucję rekombinowanego analogu naturalnego enzymu (ETZ, enzymatyczna terapia zastępcza) we wlewie dożylnym co dwa tygodnie. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu α -galaktozydazy: agalzydaza α (Replagal®) i agalzydaza β (Fabrazyme®) (Bielak 2017). W badaniach klinicznych wykazano, że ETZ skutecznie zmniejsza poziom GL-3 w osoczu i tkankach nerek, skóry i serca. Substancje te zmniejszają również odczuwalny przez pacjentów ból i poprawiają jakość życia (NSGC 2013, Spada 2018).

Dostępna jest również terapia chaperonowa. Pierwszym zatwierdzonym w Unii Europejskiej białkiem opiekuńczym przeznaczonym do leczenia chorych z chorobą Fabry'ego z niektórymi mutacjami α -galaktozydazy jest migalastat (Bielak 2017). Farmaceutyczne białka opiekuńcze są małowagowymi ligandami, które można podawać doustnie i które wiążą się selektywnie z nieprawidłowo sfalduowanym enzymem, promując prawidłowe fałdowanie i dostarczanie enzymu do lizosomu. Wykazano, że zastosowanie migalastatu zwiększa aktywność α -galaktozydazy A i obniża poziom Gb3 w moczu u pacjentów z wrażliwymi mutacjami (Mehta 2010). W porównaniu do ETZ, migalastat pozwala uniknąć długich infuzji, zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku tą metodą oraz przeciwciał (Sunder-Plassmann 2018).

Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby. Działania profilaktyczne ograniczają się do unikania znanych czynników ryzyka niewydolności nerek, powikłań sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, które mogą przyspieszyć postęp choroby lub nasilić jej objawy (SRChF 2018).

W ramach kompleksowej opieki nad chorymi zaleca się terapie wspomagające, takie jak statyny i kwas acetylosalicylowy w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych, inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny w

leczeniu białkomoczu i nadciśnienia oraz różnych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego (ACMG 2011).

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniu 22 czerwca 2018 r. Uwzględniono rekomendacje praktyki klinicznej w leczeniu choroby Fabry'ego. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

W większości wytycznych nie uwzględniono migalastatu, gdyż został on dopuszczony do obrotu w 2016 roku. Jednakże migalastat jest wspomniany w starszych wytycznych (AMCG 2011, NSGC 2013) jako terapia będącą w zaawansowanej fazie badań klinicznych.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że standardem w leczeniu choroby Fabry'ego jest enzymatyczna terapia zastępcza przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy B. Obecnie jedyną alternatywę w leczeniu przyczynowym stanowi terapia chaperonowa przy użyciu migalastatu. Równoległe do leczenia przyczynowego, chorzy powinni przyjmować terapie wspomagające, mające na celu leczenie powikłań (m.in. białkomoczu, bólu, nadciśnienia) oraz zmniejszanie ryzyka powikłań.

Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne Europejskich Ekspertów, 2018 (Wanner 2018)	<p>Wytyczne koncentrują się na wyznaczeniu celów terapeutycznych w leczeniu choroby Fabry'ego.</p> <p>Ogólnym celem terapeutycznym optymalizacji leczenia pacjenta w chorobie Fabry'ego powinna być optymalizacja zarówno specyficznych dla choroby, jak i niespecyficznych terapii wspomagających w celu zapobiegania/minimalizowania skutków uszkodzenia narządów (np. dysfunkcji nerek) i zapobiegania zdarzeniom klinicznym (np. udarowi), jak również kontroli objawy, takie jak ból neuropatyczny. Podstawą leczenia specyficznego dla wszystkich pacjentów z chorobą jest uzupełnienie niedoboru enzymu (ETZ z agalzydazą beta lub agalzydazą alfa). Ponadto ostatnio zatwierdzono nową terapię chaperonową w leczeniu pacjentów z pewnymi wariantami genetycznymi (migalastat). Liczba dowodów dotyczących nowo zatwierdzonej terapii chaperonowej wzrasta, nie ma jednak opublikowanych długoterminowych danych. Perspektywy leczenia choroby Fabry'ego w przyszłości obejmują terapie redukcji substratu poprzez selektywne hamowanie syntazy glukozyloceramidowej oraz zastosowanie nanocząsteczek lipidowych w terapii genowej.</p> <p>Opracowanie planu opieki medycznej nad chorobą Fabry'ego powinno wiązać się z ustaleniem odpowiednich, zindywidualizowanych celów terapeutycznych dla pacjenta, opartych na wstępnej ocenie dotkniętych narządów oraz regularnym monitorowaniu i dostosowywaniu tych celów. Zarządzanie pacjentami powinno być zoptymalizowane we wszystkich obszarach związanych z chorobą Fabry'ego. Można to osiągnąć przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór optymalnej strategii leczenia objawów klinicznych związanych z chorobą pacjenta łączących ETZ z odpowiednimi niespecyficznymi terapiami wspomagającymi (na przykład inhibitory ACE, ARB lub środki kontrolujące ból);

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • zrozumienie przyczyn, które mogą leżeć u podstaw różnic między pacjentami w odpowiedziach na leczenie; • rozważenie obciążeń związanych z terapią pacjenta (np. rozważenie domowych infuzji) i poprawa jakości życia pacjenta, która jest często niska nawet we wczesnym stadium choroby z powodu bólu neuropatycznego; • zapewnienie interdyscyplinarnej komunikacji w ramach specjalności zarządzających różnymi powikłaniami narządowymi (np. kardiologia, nefrologia, neurologia); • wprowadzenie strategii kontroli bólu i problemów psychologicznych, takich jak depresja/lęk.
<p>Wytyczne Kanadyjskich Ekspertów, 2016 (Sirrs 2016)</p>	<p>ETZ należy rozważyć u wszystkich pacjentów z udokumentowaną chorobą Fabry'ego, niezależnie od wieku i płci, którzy spełniają co najmniej jedno z poniższych kryteriów specyficznych dla choroby - choroba nerek, choroba serca, choroby neurologiczne, choroby żołądkowo-jelitowe, ból neuropatyczny. We wszystkich przypadkach dokładność diagnostyczna jest niezbędna, z wykluczeniem innych możliwych etiologii. Lekarz prowadzący jest odpowiedzialny za zapewnienie, że istnieje wysokie prawdopodobieństwo korzyści dla pacjenta i niskie ryzyko wystąpienia niepożądanych działań ETZ. Diagnoza choroby Fabry'ego pod nieobecność klinicznych objawów zajętości narządów nie jest wskazaniem do ETZ. Niektóre objawy choroby Fabry'ego nie ustępują po zastosowaniu ETZ, podczas gdy inne mogą ustąpić. Dlatego ETZ należy rozważyć w przypadku wystąpienia objawów, wobec których terapia przynosi udowodnione korzyści.</p> <p>ETZ nie jest zalecane w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąży i laktacji (względne przeciwwskazanie); • ciężkiej choroby lub współistniejącego stanu medycznego, w przypadku którego spodziewana jest śmierć w ciągu roku (bezwzględne przeciwwskazanie); • obecności ciężkiej choroby współistniejącej, takiej, że ETZ w chorobie Fabry'ego prawdopodobnie nie poprawi znacząco jakości życia (bezwzględne przeciwwskazanie); • innych warunków, w których stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania ETZ nie jest korzystny (bezwzględne przeciwwskazanie); • obecności przeciwciała IgE w lekach; może to być związane z anafilaksją (bezwzględne przeciwwskazanie). <p>Należy rozważyć zaprzestanie stosowania ETZ, jeżeli istnieją dowody, że pacjent nie reaguje na leczenie po okresie obserwacji wynoszącym co najmniej rok.</p> <p>Lekarz prowadzący powinien przedyskutować wycofanie ETZ z pacjentem w następujących okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • żądanie pacjenta; • oczekiwana długość życia krótsza niż jeden rok z powodu ciężkiej choroby współistniejącej lub ciężkiej choroby Fabry'ego z końcową niewydolnością serca, jeśli nie jest kandydatem do przeszczepienia serca; • trwały ciężki spadek neurokognitywny dowolnej przyczyny; • znaczne obniżenie jakości życia i statusu funkcjonalnego pomimo ETZ;

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • utrzymujące się zagrożenie życia lub ciężkie reakcje związane z infuzją, które nie reagują na profilaktykę, np. anafilaksja; • trwałe przeciwciała IgE przeciwko agalzydazie; • brak reakcji na ETZ w standardowej dawce podawanej przez co najmniej 1 rok, gdy jedynym wskazaniem do ETZ jest ból neuropatyczny; • brak reakcji na ETZ w standardowej dawce podawanej przez co najmniej 1 rok, gdy jedynym wskazaniem do ETZ jest obecność ciężkich objawów żołądkowo-jelitowych; • złe reakcje pacjenta do ETZ, gdy ponad 50% infuzji ETZ w ciągu roku zostało pominiętych przez pacjenta ze względu na ich działania lub zaniechania; • utrzymujący się ból neuropatyczny lub znaczące objawy nie reagujące na standardową dawkę ETZ podawaną przez co najmniej rok u pacjenta bez innych wskazań do ETZ. <p>Na podstawie aktualnej literatury istnieją dowody poprawy w niektórych aspektach choroby Fabry'ego przez terapię ETZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilizacja nefropatii Fabry'ego ze stabilnym białkomoczem i GFR. • stabilizacja kardiomiopatii Fabry'ego ze stabilnym lub malejącym indeksem masy lewej komory, grubością ścianki lewej komory, normalizacja odstępu PQ. • polepszenie w aspekcie biegunki, skurczy brzucha oraz bólu, nudności, wymiotów i zgagi związanych z chorobą Fabry'ego. <p>Inne cechy kliniczne choroby Fabry'ego nie zostały jeszcze wykazane w odpowiedzi na ETZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tachy- lub bradyarytmia; • udar lub TIA; • białkomocz; • depresja; • utrata słuchu. <p>Potencjalne ryzyko związane z ETZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększone koszty opieki zdrowotnej wynikające z zakupu leków i podawania leków; • rozwój reakcji na infuzje ETZ charakteryzujące się gorączką, dreszczami, obrzękiem, wysypką, nudnościami i dusznością; • opracowanie przeciwciał przeciw agalzydazie; przeciwciała IgG mogą być związane z reakcjami na infuzję, jak wyszczególniono powyżej, z inaktywacją in vitro agalzydazy lub ze zwiększonym poziomem glukozy w osoczu i Gb3, jak również lizo-Gb3 w osoczu (obecnie nieznane znaczenie); przeciwciała IgE przeciwko agalzydazie-beta mogą być związane z anafilaksją. Zidentyfikowano również przeciwciała IgA i IgM przeciwko agalzydazie alfa, chociaż znaczenie tych obserwacji jest nieznane.
<p>Wytyczne Angielskich Ekspertów, 2013 (Hughes 2013)</p>	<p>Terapia choroby Andersona-Fabry'ego obejmuje zarówno swoiste zastąpienie niedoboru alfa-galaktozydazy A (enzymatyczna terapia zastępcza), jak i wspomagającą terapię powikłań choroby. Terapie wspomagające obejmują leczenie bólu, nadciśnienia i angiokeratomy i powinny być dostępne dla wszystkich pacjentów z objawami. Nie ma randomizowanych kontrolowanych</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>badani tych terapii w chorobie Andersona-Fabry'ego, a dowody potwierdzające ich skuteczność w dużej mierze wynikają z doświadczenia w innych schorzeniach.</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból <ul style="list-style-type: none"> o przewlekły ból: leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, gabapentyna; o przełom choroby Fabry'ego lub gdy jest to konieczne: silne znieczulenie, w tym opiaty; o minimalizacja działań powodujących bolesne sytuacje kryzysowe, np. wysiłek fizyczny, zmiany temperatury, stres emocjonalny. • Angiokeratoma <ul style="list-style-type: none"> o usunięcie (na życzenie pacjenta) z użyciem lasera argonowego. • Choroba nerek <ul style="list-style-type: none"> o wczesne etapy upośledzenia: inhibitory ACE lub blokery receptora angiotensyny, gdy białkomocz przekroczy 300 mg / 24 godziny (u pacjentów bez zwężenia tętnicy nerkowej); o niewydolność nerek: dializa lub transplantacja. • Choroby sercowo-naczyniowe <ul style="list-style-type: none"> o ból w klatce piersiowej: leki przeciwinwazyjne (antagoniści wapnia, azotany); o niewydolność serca: leki moczopędne, inhibitory ACE, digoksyna, o tachykarytmia przedsionkowa komory: leki przeciwyrtmiczne, antykoagulanty; o objawowa bradykardia: rozrusznik serca; o nadciśnienie: rygorystyczna kontrola, np. Inhibitory ACE, unikanie beta-blokerów w przypadku bradykardii zatokowej o hiperlipidemia jest częsta u pacjentów z chorobą Andersona-Fabry'ego: powinna być leczona zgodnie z lokalnymi/krajowymi wytycznymi. • Objawy żołądkowo-jelitowe <ul style="list-style-type: none"> o dieta nisko tłuszczowa, małe i częste posiłki, czynniki ruchowe. • Choroba neurowaskularna <ul style="list-style-type: none"> o aspiryna, kłopidogrel. <p><u>Enzymowa terapia zastępcza</u></p> <p>Wiele randomizowanych, kontrolowanych badań oceniało wpływ terapeutyczny rekombinowanej alfa-galaktozydazy A na objawy kliniczne choroby Andersona-Fabry'ego, przedstawiając dowody na poziomie. Żadne z badań nie dotyczyło jeszcze odpowiedniego czasu rozpoczęcia leczenia ani grupy pacjentów, którzy najprawdopodobniej skorzystaliby z terapii. Jednak jest to przewlekłe, postępujące zaburzenie. Celem leczenia jest zapobieganie progresji i tam, gdzie choroba jest już obecna - odwrócenie lub ustabilizowanie choroby. Przewiduje się, że leczenie odniesie największy sukces, gdy rozpocznie się na początku choroby. Leczenie rozpoczęte późno w przebiegu choroby może mieć ograniczoną skuteczność.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>U mężczyzn z klasycznymi mutacjami (aktywność enzymu leukocytarnego <1%) należy rozpocząć terapię zastępczą enzymem w momencie rozpoznania. U kobiet i mężczyzn z mutacjami atypowymi o wyższych poziomach aktywności enzymów białaczkowych należy rozpocząć terapię zastępczą enzymem, gdy spełnione zostanie jedno z poniższych kryteriów: objawy generalne choroby (zwłaszcza ból), choroby nerek, serca, neurowaskularne oraz objawy żołądkowo-jelitowe.</p> <p>Kryteria wykluczenia z ETZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność innej choroby lub choroby zagrażającej życiu, gdy jest mało prawdopodobne, aby rokowanie zostało poprawione przez enzymatyczną terapię zastępczą; • pacjenci z chorobą Fabry'ego, którzy zostali uznani za zbyt poważnie dotkniętych, aby skorzystać z enzymatycznej terapii zastępczej (np. ciężko obezwładnieni po udarze). • Krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializy w przypadku braku innych kryteriów początkowych; • ciężkie zwłóknienie serca w przypadku braku innych kryteriów początkowy. <p>Dostępne enzymatyczne terapie zastępcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Replagal 0,2 mg/kg w 100 ml soli fizjologicznej przez 40 minut, lub • Fabrazyme 1,0 mg/kg w 500 ml soli fizjologicznej przez 4 godziny, z tolerancją do 90 minut.
NSGC 2013	<p>Enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) z zastosowaniem agalzydazy beta (Fabrazyme®) jest obecnie zatwierdzona w Stanach Zjednoczonych w leczeniu choroby Fabry'ego. W badaniach klinicznych wykazano, że ETZ z agalzydazą beta skutecznie zmniejsza poziomy Gb3 w osoczu i tkankach w śródbłonku naczyń nerek, skóry i serca traktowanych jako zastępcze punkty końcowe. Istnieją również oznaki zmniejszenia bólu i poprawy jakości życia. Im wcześniej rozpocznie się leczenie za pomocą ETZ, tym większy jest potencjał do uzyskania korzyści. Dobra odpowiedź na wczesne leczenie jest potwierdzona przez badanie wskazujące, że długotrwała ETZ u młodych pacjentów może skutkować całkowitym usunięciem GL3 z mezangialnych i kłębuszkowych komórek śródbłonka nerki. Jednak ETZ nie eliminuje konieczności jednoczesnego przyjmowania innych leków lub monitorowania choroby. Zniszczenie narządów jest w większości przypadków nieodwracalne i może postępować pomimo ETZ. Terapie wspomagające, zarządzane przez odpowiednich lekarzy, są nadal wymagane podczas leczenia ETZ w przypadku problemów medycznych, takich jak białkomocz i depresja. Inny środek farmakologiczny ETZ w chorobie Fabry'ego jest dostępny w Europie i Kanadzie: agalzydaza alfa (Replagal®). Lek jest zasadniczo podobny do agalzydazy beta. Nie przeprowadzono formalnych prób dawkowania i przeprowadzono tylko jedno badanie porównujące 2 leki. Najlepszy schemat dawkowania wlewów enzymatycznych jest przedmiotem kontrowersji i wymaga dalszych badań. Biorąc pod uwagę stosunkowo powolny postęp choroby Fabry'ego i brak wiarygodnych biomarkerów aktywności choroby, jest mało prawdopodobne, że zostanie to rozwiązane w najbliższej przyszłości. Inne terapie genetyczne są obecnie rozważane w leczeniu choroby Fabry'ego: terapia redukująca substrat, resztkowe aktywatory enzymów, terapia chaperonowa, aktywacja promotora GLA, regulacja homeostazy białka, następna generacja ETZ i terapia genowa. Bezpieczeństwo i skuteczność formy leczenia chaperonowego (Amicus, AT1001) jest</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>przedmiotem badania III fazy. Terapia ta ma na celu stabilizację naturalnie występującego enzymu u niektórych pacjentów z chorobą Fabry'ego. Inne opcje terapeutyczne są jeszcze na wczesnym etapie rozwoju badań.</p> <p>Następujące kroki są zalecane dla każdej osoby po rozpoznaniu choroby Fabry'ego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konsultacja lekarza prowadzącego ze specjalistą ds. metabolizmu i doradcy genetycznego w celu omówienia diagnozy, ryzyka nawrotu, zbudowania szczegółowego wywiadu rodzinnego, identyfikacji innych zagrożonych członków rodziny oraz opracowania kompleksowego planu monitorowania i leczenia. Informacje kontaktowe dla lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego można znaleźć kontaktując się z National Fabry Disease Foundation; • Ocena bazowa choroby zlecane przez i pod nadzorem odpowiednich lekarzy, zgodnie z zaleceniami dla grupy wiekowej obejmują odpowiednie badania medyczne; • Dyskusja z odpowiednimi lekarzami na temat możliwości leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ), decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być określona na podstawie oceny klinicznej prowadzącego lekarza metabolicznego po zapoznaniu się z wynikami badań po rozmowie z pacjentem lub rodziną pacjenta małoletniego.
ACMG 2011	<p>Enzymatyczna terapia zastępcza</p> <p>Opracowano dwie wersje zrekombinowanej ludzkiej α-galaktozydazy A ($\rho\alpha$ GAL): alfa i beta. Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych dla obu substancji zostały opublikowane; w Stanach Zjednoczonych tylko $\rho\alpha$ GAL beta została zatwierdzona do leczenia choroby Fabry'ego, podczas gdy obie formy są dostępne w Europie, Australii i Kanadzie. ETZ z $\rho\alpha$ GAL jest standardem leczenia dla pacjentów z objawami choroby Fabry'ego. ETZ z $\rho\alpha$ GAL znacząco zmniejsza stężenie GL-3 w osoczu i tkankach mięśnia sercowego, nerki i skóry. Pacjenci leczeni $\rho\alpha$ GAL również doświadczali znaczące obniżenie bólu. ETZ spowalnia progresję niewydolności nerek u osób z białkomoczem, znosi objawy płucne i żołądkowo-jelitowe oraz zmniejsza częstość zdarzeń nerkowych, sercowych i tych związanych z ośrodkowym układem nerwowym. U kobiet leczonych ETZ obserwowano zmniejszenie przerostu lewej komory, a także stężenia GL-3 w osoczu i moczu. ETZ u dzieci również zmniejszało poziomy GL-3 w osoczu i moczu. Jednakże ETZ nie może całkowicie złagodzić choroby zastawek, akroparestezji i ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych.</p> <p>Leczenie wspomagające</p> <p>W ramach kompleksowej opieki nad chorymi zaleca się terapie wspomagające, takie jak statyny i kwas acetylosalicylowy w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny w leczeniu białkomoczu i nadciśnienia oraz różnych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego.</p> <p>Farmakologiczna terapia opiekuńcza</p> <p>Badania kliniczne są prowadzone u wybranych pacjentów z wrażliwymi mutacjami GLA przy użyciu konkurencyjnego inhibitora enzymu α-gal-A. W niskich stężeniach inhibitor ten stabilizuje nieprawidłowo sfałdowany (ale funkcjonalny) α-gal A, gdy</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>enzym jest syntetyzowany w retikulum endoplazmatycznym komórki, umożliwiając transport do lizosomu, gdzie może on właściwie rozkładać GL-3.</p> <p>Po potwierdzeniu rozpoznania choroby Fabry'ego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy przeprowadzić badania diagnostyczne (EKG, echokardiogram, badanie okulistyczne, testy czynnościowe nerek, zawartość GL-3 w osoczu i/lub moczu). Członkowie rodziny zidentyfikowanych pacjentów w wyniku badań przesiewowych powinni również przejść identyczne oceny; dorośli powinni również przejść dodatkowe testy; • w praktyce globalnej istnieje duża różnorodność w stosowaniu ETZ nawet w przypadku hemizygotów - od terapii w młodym wieku, nawet bez obecności objawów, do początku terapii w momencie gdy widoczne jest uszkodzenie narządu. Decyzję o rozpoczęciu ETZ należy podjąć zgodnie z oceną kliniczną lekarza prowadzącego w porozumieniu z rodziną pacjenta; • niemowlę powinno być obserwowane przez specjalistę metabolicznego w odstępach 6-miesięcznych i monitorowane pod kątem wystąpienia objawów Fabry'ego.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią pacjenci z chorobą Fabry'ego spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, tj.:

- pacjenci ≥ 16 roku życia;
- rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone:
 - u mężczyzn głębokim niedoborem aktywności alfa-galaktozydazy (w teście suchej kropli, osoczu, leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach);
 - u mężczyzn i kobiet obecnością patogennej mutacji w genie GALA;
 - podwyższoną kumulacją lizo-Gb3.
- obecność mutacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (patrz Aneks 7.2);
- kwalifikacją do leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami *European Fabry Working Group* (patrz Aneks 7.3);
- GFR (współczynnik przesączania kłębuszkowego, ang. *glomerular filtration rate*) ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego wyrażonej na 73. posiedzeniu senackiej Komisji Zdrowia w dniu 26 czerwca 2018 roku (Komisja Senacka) oraz danych literaturowych przedstawionych w raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego (SRChF 2018) i publikacji Hughes 2017.

Wg najnowszego raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, obecnie w Polsce żyje 73 chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego (SRChF 2018), natomiast wg ww. opinii eksperta klinicznego, obecnie w Polsce do leczenia choroby Fabry'ego kwalifikowałoby się około 50 zdiagnozowanych pacjentów (Komisja Senacka).

23 pacjentów stanowiących różnicę pomiędzy populacją ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w Polsce, a populacją kwalifikującą się do leczenia na koszt płatnika wskazaną

przez eksperta klinicznego, jest uznanych za pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia, stąd nie uwzględniono ich w niniejszej analizie.

Spośród 50 pacjentów kwalifikujących się do leczenia na koszt płatnika publicznego w Polsce, 26 pacjentów przyjmuje obecnie enzymatyczną terapię zastępczą w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta (SRChF 2018), a pozostali nie otrzymują leczenia aktywnego.

Zgodnie z danymi literaturowymi 35-50% chorych posiada mutację wrażliwą na działanie migalastatu i może być leczonych tym lekiem (Hughes 2017). Do szacowania liczebności docelowej dla migalastatu w wariantach podstawowym analizy przyjęto wartość średnią tego odsetka (42,5%), do wariantu minimalnego - dolną wartość zakresu (35%), a do wariantu maksymalnego - górną wartość zakresu (50%).

W związku z powyższym, średnio 10 (zakres 8-12) pacjentów obecnie nieleczonych aktywnie pomimo kwalifikowania się do leczenia aktywnego będzie kwalifikowała się do leczenia migalastatem. Wartość ta odpowiada docelowej liczebności chorych przy założeniu, że chorzy leczeni ETZ nie zmieniają terapii na migalastat.

Zakładając, że również część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat, liczebność docelową dla migalastatu w takim wypadku oszacowano na 21 (zakres 17-25) pacjentów, w tym 11 (zakres 9-13) leczonych wcześniej ETZ i 10 (zakres 8-12) nieleczonych wcześniej aktywnie.

Wnioskowaną liczebność docelową pacjentów w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym przyjętą w I i II roku refundacji przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: Analiza wpływu na budżet) oraz tabeli poniżej. W związku ze specyfikacją choroby Fabry`ego (przewlekła choroba sieroca) przyjęto, że liczebność chorych w kolejnych latach analizy jest stała.

Tab. 4. Prognozowana liczba chorych leczonych migalastatem w I i II roku finansowania.

Wariant (źródło)	I ROK	II ROK
Liczba zdiagnozowanych osób z chorobą Fabry`ego w Polsce (SRChF 2018)	73	
Liczba zdiagnozowanych osób z chorobą Fabry`ego w Polsce kwalifikujący się do leczenia wg eksperta (Komisja Senacka)	50	
Liczba osób obecnie leczonych ETZ (SRChF 2018)	26	
Liczba osób nieleczonych obecnie, ale kwalifikujących się do leczenia (różnica)	24	
Liczba osób nieleczonych obecnie, ale niekwalifikujących się do leczenia (różnica)	23	
Odsetek osób z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (Hughes 2017)	42,5% (min 35%; max 50%)	
Populacja docelowa przy założeniu, że chorzy leczeni obecnie ETZ nie zmieniają terapii na migalastat		
Podstawowy	10	10
Minimalny	8	8
Maksymalny	12	12
Populacja docelowa przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat		

Wariant (źródło)	I ROK	II ROK
Podstawowy	21 (10/11)*	21 (10/11)*
Minimalny	17 (8/9)*	17 (8/9)*
Maksymalny	25 (12/13)*	25 (12/13)*

* wcześniej nieleczeni aktywnie/wcześniejszym leczeniu ETZ

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest migalastat (Galafold®, Amicus Therapeutics) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego z wrażliwą mutacją.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu migalastatu do obrotu w analizowanej populacji chorych została wydana w dniu 26 maja 2016 r.

Szczegółowe dane dotyczące migalastatu przedstawiono poniżej.

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące migalastatu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; MIG ChPL).

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (MIG ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Galafold® 150 mg kapsułki twarde zawierające 150 mg chlorowodorku migalastatu, co odpowiada 123 mg migalastatu. Produkt Galafold® dostępny jest w opakowaniu zawierającym 14 kapsułek, kod EAN zgodnie z wnioskiem refundacyjnym.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: A16AX14 Grupa: inne produkty działające na przewód pokarmowy i metabolizm
Substancja czynna	Chlorowodorek migalastatu
Wskazanie rejestracyjne	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego (niedobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.
Wnioskowane wskazanie	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego (niedobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.
Dawkowanie	Zalecany schemat dawkowania u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej wynosi 123 mg migalastatu (1 kapsułka, 150 mg chlorowodorku migalastatu) co drugi dzień o tej samej porze dnia. Pominięcie dawki Produktu Galafold nie należy przyjmować w ciągu 2 kolejnych dni. W przypadku całkowitego pominięcia dawki w ciągu dnia należy przyjąć pominiętą dawkę produktu Galafold tylko w przypadku, gdy nastąpi to w ciągu 12 godzin od normalnej godziny przyjęcia dawki. Jeśli upłynęło ponad 12 godzin należy wznowić przyjmowanie produktu Galafold w dniu i porze przyjęcia kolejnej dawki przestrzegając harmonogramu przewidującego dawkowanie co drugi dzień.

	<p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Galafold u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 15 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki zależnie od wieku.</p> <p>Zaburzenie czynności nerek</p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu Galafold u pacjentów z chorobą Fabry`ego, u których szacowana wartość GFR wynosi poniżej 30 ml/min/1,73 m².</p> <p>Zaburzenie czynności wątroby</p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu Galafold u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.</p>
Droga podania	<p>Do podawania doustnego. Ekspozycja na produkt Galafold ulega zmniejszeniu o 40%, gdy jest on podawany z pokarmem i w związku z tym nie należy spożywać posiłku w ciągu co najmniej 2 godzin przed i 2 godzin po przyjęciu produktu Galafold, aby zapewnić pozostawanie na czczo przez co najmniej 4 godziny. W tym okresie można spożywać klarowne płyny, w tym napoje gazowane. Dla zapewnienia optymalnych korzyści dla pacjenta Galafold należy przyjmować co drugi dzień o tej samej porze dnia.</p> <p>Kapsułki należy połykać w całości. Kapsułek nie należy kroić, rozgniatać ani rozgryzać.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Niektóre mutacje GLA mogą skutkować produkcją nieprawidłowo pofalowanych i niestabilnych zmutowanych postaci α-Gal A. Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form α-Gal A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. Wiązanie migalastatu powoduje stabilizację tych zmutowanych form α-Gal A w ergastoplazmie i przyspiesza ich odpowiednie kierowanie do lizosomów. Po ich przejściu do lizosomów, dysocjacja migalastatu przywraca aktywność α-Gal A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów.</p> <p>Mutacje GLA wrażliwe na leczenie produktem Galafold® wymieniono w Aneksie 7.2. Mutacje GLA są także dostępne dla personelu medycznego na stronie www.galafoldamenabilitytable.com.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze pozwolenie: 26 maja 2016 r.</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1082/001</p>
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Migalastat jest wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.
Status leku sierociego	Przyznany przez Komisję Europejską 22 maja 2006 roku we wskazaniu leczenie choroby Fabry'ego (EU/3/06/368).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- skrobia żelowana (kukurydziana);
- magnezu stearynian;
- żelatyna;
- tytanu dwutlenek (E 171);
- indygotyna (E132);
- szelak;
- żelaza tlenek, czarny;
- potasu wodorotlenek.

3.1.3 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zalecane jest postępowanie ogólne. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi zgłaszanymi przy dawkach migalastatu wynoszącymi do 1250 mg i 2000 mg były odpowiednio ból głowy i zawroty głowy.

3.1.4 Działania niepożądane

Pośmowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszą reakcją niepożądaną był ból głowy, który występował u około 10% pacjentów otrzymujących migalastat.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstotliwość zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej

grupie częstotliwości reakcje niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej w każdej klasie układów i narządów.

Tab. 7. Tabela ryczny wykaz działań niepożądanych u pacjentów z chorobą Fabry'ego leczonych migalastatem (MIG ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
zaburzenia psychiczne	-	depresja
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezja, zawroty głowy, niedoczulica
zaburzenia ucha i błędnika	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
zaburzenia serca	-	kołatanie serca
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność, krwawienie z nosa
zaburzenia żołądka i jelit	-	biegunka, nudności, bóle brzucha, zaparcia, suchość w ustach, parcie na stolec, niestrawność
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka, świąd
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	skurcze mięśni, bóle mięśniowe, kręcz szyi, ból kończyny
zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	białkomocz
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	zmęczenie, ból
badania diagnostyczne	-	wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie masy ciała

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie choroby Fabry'ego migalastatem nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla migalastatu

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego - patrz tabelę poniżej oraz aneks (rozdz. 7.1).

Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	██████████ za opakowanie zawierające 14 kapsułek
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny

Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ≥ 16 roku życia; • rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone: <ul style="list-style-type: none"> o u mężczyzn głębokim niedoborem aktywności alfa-galaktozydazy (w teście suchej kropli, osoczu, leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach); o u mężczyzn i kobiet obecnością patogennej mutacji genie GALA; o podwyższoną kumulacją lizo-Gb3. • obecność mutacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (patrz Aneks 7.2); • kwalifikacja do leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European Fabry Working Group (patrz Aneks 7.3); • GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².
Monitorowanie w programie	<p>Monitorowanie leczenia</p> <p>Co 6 miesięcy (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niez zaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Fabry'ego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadstanej karty monitorowania terapii):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wywiad lekarza prowadzącego dotyczący tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; 2) wysokość i masa ciała; 3) pomiar ciśnienia tętniczego krwi 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej; 6) stężenie cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu; 7) ogólne badanie moczu; 8) poziom kreatyniny i mocznika; 9) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR); 10) wydalanie białka z moczem - proteinuria i albuminuria; 11) EKG; 12) konsultacja nefrologiczna. <p>Co 12 miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wywiad lekarza prowadzącego dotyczący tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; 2) wysokość i masa ciała; 3) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

	<p>5) próby wątrobowe: ALAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej;</p> <p>6) stężenie cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu;</p> <p>7) ogólne badanie moczu;</p> <p>8) poziom kreatyniny i mocznika;</p> <p>9) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR);</p> <p>10) wydalanie białka z moczem - proteinuria i albuminuria;</p> <p>11) poziom lizo-Gb3 w surowicy krwi;</p> <p>12) USG jamy brzusznej z oceną nerek;</p> <p>13) EKG, Echo serca, MRI serca (opcjonalnie);</p> <p>14) MRI OUN (opcjonalnie);</p> <p>15) badanie audiometryczne;</p> <p>16) konsultacja dermatologiczna (ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratoma; potliwości);</p> <p>17) konsultacja okulistyczna (badanie dna i przedniego odcinka oka);</p> <p>18) konsultacja neurologiczna;</p> <p>19) konsultacja nefrologiczna;</p> <p>20) konsultacja kardiologiczna.</p> <p>Monitorowanie programu:</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	---

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania migalastatu ze środków publicznych w leczeniu choroby Fabry'ego w ramach nowego programu lekowego.

Migalastat nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

- Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do migalastatu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
- Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do migalastatu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie migalastatu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Migalastat jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, migalastat kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, tj. choroby Fabry'ego (niedoboru α -galaktozydazy A), w związku z czym nie zachodzą powyższe okoliczności. Dodatkowo, w bezpośrednim porównaniu z brakiem dedykowanego leczenia (placebo) wykazano wyższość leczenia migalastatem (patrz Analiza kliniczna).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

3.2.3 Wnioskowana cena

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu (UCZ) migalastatu w opakowaniu zawierającym 14 kapsułek przyjęto na poziomie ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tab. 10. Wnioskowana cena preparatu Galafold®.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WLF, PLN	WDS, PLN
Galafold, 14 kapsułek	■	■	■	■	0

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Migalastat nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w chorobie Fabry'ego przedstawiono poniżej. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp 20.06.2018 r.):

- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- stronę internetową Get Medi ze zleceniami MZ – <https://getmedi.pl/medi.pro/procesy-refundacyjne-zlecenia-MZ/>;
- dodatkowo wyszukiwanie prowadzono w wyszukiwarce Google – <https://www.google.pl/>.

Tab. 11. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na chorobę Fabry'ego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 162/2013 i 163/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Lek Fabrazyme (agalzydaza beta) jest propozycją leczenia przyczynowego w chorobie Fabry'ego. Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednak na jego istotny wpływ na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania uwzględniające jakość życia chorych przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Pozytywne wyniki uzyskiwane są najczęściej w parametrach laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a w parametrach istotnych klinicznie dotyczą jedynie niektórych wymiarów jakości życia oraz wybranych powikłań związanych z postępem choroby. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem ERT. Dodatkowo, z powodu bardzo wysokiej ceny, lek wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. W podejmowaniu decyzji uwzględniono również zasadę, że w przypadku chorób rzadkich, do których należy choroba Fabry'ego, liczba dowodów naukowych na skuteczność terapii może być nieco mniejsza w porównaniu z powszechnymi chorobami a próg efektywności kosztowej wyższy niż powszechnie przyjmowany. W odniesieniu do proponowanego programu lekowego należy zauważyć, że większość badań dotyczących skuteczności leku przeprowadzonych było na osobach pełnoletnich z objawami choroby oraz wykazywało istotne różnice w reakcji na lek pomiędzy kobietami i mężczyznami. Dlatego słabo uzasadnione wydaje się objęcie terapią</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg i 35 mg (agalzydaza beta), we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości oraz zawartych w nim argumentów, uważa za niezasadne objęcie refundacją agalzydazy beta we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne dowody naukowe wskazują, że [...].</p>

	wszystkich osób powyżej 8 roku życia, bez objawów choroby, w oparciu jedynie o badania laboratoryjne i molekularne. Niezbyt precyzyjne kryteria wyłączenia niosą ryzyko niezasadnego przedłużania nieskutecznej i kosztownej terapii. W chwili obecnej trwają badania kliniczne nad wpływem agalzydazy beta na przebieg choroby, których wyniki mogą być uwzględnione w ponownej ocenie skuteczności produktu.	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r.	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Efektywność kliniczna agalzydazy beta jest oparta na przestankach patofizjologicznych, ale nie została wystarczająco wykazana w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na poprawę przeżycia lub jakości życia pacjentów otrzymujących agalzydazę. Przedstawiono jedynie jej wpływ na zastępcze punkty końcowe w postaci wyników badań laboratoryjnych. Stosowanie agalzydazy beta wiązało się z szeregiem działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i narządu ruchu. Olbrzymi koszt wnioskowanej technologii medycznej nie ma odzwierciedlenia w efektywności klinicznej terapii. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania ze środków publicznych tego leku na tych samych zasadach jak inne leki.</p>	-

* część uzasadnienia nie została podana do publicznej wiadomości – fragmenty te przedstawiono w nawiasach kwadratowych [...].

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry`ego. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 06.09.2018 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications/>;
- USA - <https://www.fda.gov/>.

Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla migalastatu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego (niepełność α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat jest rekomendowany jako opcja w leczeniu choroby Fabry`ego u osób w wieku powyżej 16 lat z wrażliwą mutacją.
SMC 2016	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego (niepełność α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat został zaakceptowany w leczeniu choroby Fabry`ego u osób w wieku powyżej 16 lat z wrażliwą mutacją.
A WMSG 2017	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego (niepełność α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat jest rekomendowany w leczeniu choroby Fabry`ego u osób w wieku powyżej 16 lat z wrażliwą mutacją.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2017	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (nieodobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat jest rekomendowany w leczeniu choroby Fabry'ego u osób w wieku powyżej 16 lat z wrażliwą mutacją.
HAS 2016	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (nieodobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat jest rekomendowany w leczeniu choroby Fabry'ego u osób w wieku powyżej 16 lat z wrażliwą mutacją.
NHCI 2017	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (nieodobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat nie został zaakceptowany z powodu niższej wartości terapeutycznej w porównaniu ze standardowym leczeniem (ETZ).
G-BA 2016	Długotrwałe leczenie osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (nieodobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat został zaakceptowany w leczeniu choroby Fabry'ego u osób w wieku powyżej 16 lat z wrażliwą mutacją.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2018	Długotrwałe leczenie osób dorosłych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (nieodobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat jest rekomendowany w leczeniu choroby Fabry'ego u osób dorosłych z wrażliwą mutacją.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
KUNNSKAPSSENTERET	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FDA 2018	Długotrwałe leczenie osób dorosłych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (nieodobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.	Migalastat został zaakceptowany w leczeniu choroby Fabry'ego u osób dorosłych z wrażliwą mutacją.

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

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).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla migalastatu w terapii pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania.

W analizowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna technologia medyczna.

Zgodnie z aktualną praktyką (rozdz. 2.1.6) oraz wytycznymi (rozdz. 2.1.7) w leczeniu przyczynowym choroby Fabry'ego stosowana jest, oprócz migalastatu, jedynie enzymatyczna terapia zastępcza analogiem α -galaktozydazy, stanowiąca obecnie standard leczenia tej choroby. Uzupełnieniem leczenia przyczynowego jest leczenie wspomagające w postaci standardowych technologii stosowanych w leczeniu powikłań choroby Fabry'ego, m.in. niewydolności nerek, niewydolności serca czy zaburzeń neurologicznych.

Obecnie w Europie dostępne są dwa preparaty analogu α -galaktozydazy: agalzydaza α i agalzydaza β . Żadna z tych substancji nie jest refundowana w Polsce, jednak część pacjentów (26 na 73 zdiagnozowanych) stosuje tę terapię w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta (SRChF 2018). W związku z tym uznano, że pomimo braku finansowania ze środków publicznych w zarejestrowanym wskazaniu, część chorych w Polsce ma dostęp do tej terapii i może być ona uznana za efektywny komparator wobec migalastatu.

U większości pacjentów zdiagnozowanych w rozpoznaniu choroby Fabry'ego w Polsce stosowane jest jednak tylko leczenie wspomagające w postaci standardowego leczenia powikłań, stanowiące również uzupełnienie prowadzonego leczenia przyczynowego. W związku z tym uznano, że brak aktywnego leczenia przyczynowego stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce, a tym samym podstawowy komparator w niniejszej analizie. Podejście to jest zgodne ze stanowiskiem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawartym w Analizie weryfikacyjnej produktu Fabrazyme® z 2013 roku (AWA Fabrazyme).

Z uwagi na brak formalnie refundowanego leczenia w analizowanym wskazaniu, uznano, że **o odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego są naturalny przebieg choroby (placebo, brak aktywnego leczenia przyczynowego + BSC; komparator główny) oraz dodatkowo enzymatyczna terapia zastępcza - agalzydaza α i agalzydaza β (z uwagi na dostęp chorych w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta; komparator dodatkowy).**

4.2 Charakterystyka komparatorów enzymatyczna terapia zastępcza -

4.2.1 Agalzydaza alfa

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące agalzydazy α na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) dla preparatu Replagal® - jedyne preparatu agalzydazy α (ChPL agalzydaza α).

Tab. 13. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - agalzydaza α .

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Replagal® 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>Produkt Replagal® jest dostępny w opakowaniach zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. 3,5 ml, 5909990999514, Rp, • 4 fiol. 3,5 ml, 5909990999521, Rp, • 10 fiol. 3,5 ml, 5909990999538, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	<p>Kod ATC: A16AB03</p> <p>Grupa: Leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm - Enzymy</p>
Substancja czynna	Agalzydaza alfa
Wskazanie	Replagal® jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A)
Dawkowanie	<p>Replagal® jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat i obecnie nie można ustalić sposobu dawkowania u tych pacjentów, gdyż nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności leku w tych grupach chorych.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Obecność rozległego uszkodzenia nerek (eGFR <60 ml/min.) może ograniczać odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą. Dostępne dane dotyczące dializowanych pacjentów lub pacjentów po transplantacji nerek są ograniczone. Nie zaleca się modyfikacji dawki.</p> <p>Dzieci i młodzież</p>

	<p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Replagal u dzieci w wieku od 0 do 6 lat.</p> <p>Podczas badań klinicznych prowadzonych u dzieci (w wieku 7-18 lat), które otrzymywały produkt leczniczy Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc., nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania.</p>
Droga podania	Podawać roztwór we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. Nie podawać produktu Replagal® jednocześnie z innymi lekami przez ten sam dostęp dożylny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Choroba Fabry'ego jest zaburzeniem polegającym na spichrzaniu glikosfingolipidów, spowodowanym niedoborem aktywności enzymu lizosomalnego α-galaktozydazy A, co prowadzi do kumulacji globotriaosyloceramidu (oznaczonego symbolem Gb3 lub GL-3, zwanego również triheksozydem ceramidu (CTH), substratu glikosfingolipidowego dla α-galaktozydazy A. Agalzydaza alfa katalizuje hydrolizę Gb3, odszczepiając końcową resztę galaktozy od cząsteczki. Leczenie enzymem spowodowało zmniejszenie gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiaższowych. Agalzydaza alfa została wytworzona w hodowli komórek ludzkich, aby zapewnić profil glikozylacji u ludzi, który wpływa na wychwyt przez receptory fosforanu-6-mannozy na powierzchni komórek docelowych. W badaniach rejestracyjnych stosowano dawkę 0,2 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym przez 40 minut. Tę dawkę dobrano w celu uzyskania czasowego wysycenia internalizacji agalzydazy alfa w receptorach mannozo-6-fosforanu w hepatocytach oraz zapewnienia dystrybucji i enzymu do tkanek innych ważnych narządów. Dane kliniczne wskazują, że do spowodowania odpowiedzi farmakodynamicznej jest konieczna dawka co najmniej 0,1 mg/kg masy ciała.</p>

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny agalzydazy α .

Tab. 14. Status rejestracyjny agalzydazy α .

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.08.2001 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia: 03.08.2006 r.</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/01/189/001-003</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Replagal jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A).
Status leku sierociego	<p>Przyznany przez Komisję Europejską 8 sierpnia 2000 roku we wskazaniu leczenie choroby Fabry'ego (EU/3/00/002).</p> <p>Produkt został wycofany z rejestru sierocych produktów leczniczych w sierpniu 2011 r. pod koniec okresu wyłączności na rynku.</p>
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami

	określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
--	--

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- sodu diwodorofosforan jednowodny;
- polisorbat 20;
- sodu chlorek;
- sodu wodorotlenek;
- woda do wstrzykiwań.

4.2.1.3 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 0,4 mg/kg mc. podawane raz w tygodniu. Ich profil bezpieczeństwa nie różnił się od profilu bezpieczeństwa zalecanej dawki 0,2 mg/kg mc. podawanej co dwa tygodnie.

4.2.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej odnotowywane działania niepożądane wiązały się z odczynami po infuzji, które występowały u 13,7% dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, zaobserwowane u 177 pacjentów leczonych produktem Replagal w badaniach klinicznych, w tym 21 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie, 24 pacjentów pediatrycznych (7 - 17 lat) i 17 pacjentek oraz spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje przedstawiono za pomocą klasyfikacji według układów narządowych i częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $<1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$). Działania niepożądane umieszczone w kategorii o częstości „nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)” pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdarzenia u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste z punktu widzenia liczby leczonych pacjentów. U każdego pacjenta może wystąpić kilka działań niepożądanych.

Tab. 15. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych agalzydazy α .

Klasyfikacja wg układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	obrzęki obwodowe	-	-

Klasyfikacja wg układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból neuropatyczny, drżenie, hipersomnia, niedoczulica, parestezje	omamy węchowe	-
zaburzenia oka	-	pogorszony odruch rogówki, wzmożone łzawienie	-	-
zaburzenia ucha i błędnika	-	szum w uszach, nasilony szum w uszach	-	-
zaburzenia serca	-	tachykardia, kołatanie serca	-	arytmia serca (migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, tachyarytmia), choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca
zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy	nadciśnienie	-	niedociśnienie
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	kaszel, chrypka, zespół cieśni gardłowej, duszność, zapalenie gardła, nasilona wydzielina w gardle, wyciek wodnisty z nosa	zmniejszone nasycenia tlenem	-
zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka, wymioty, bóle brzucha/ dyskomfort	-	-

Klasyfikacja wg układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	trądzik, wysypka rumieniowa, świąd, wyprysk, sinica marmurkowata	obrzęk angioneurotyczny, wysypka	nadmierne pocenie się
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kości, bóle mięśniowe, ból pleców, bóle kończyn, obrzęk obwodowy, ból stawów, obrzęki stawów	uczucie ciężkości	-
zaburzenia układu immunologicznego	-	-	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	-
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, zmęczenie	nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, astenia, bóle w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, wysypka w miejscu podania, złe samopoczucie	-	-

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu mogą obejmować zdarzenia dotyczące serca, takie jak arytmie serca (migotanie przedsionków, dodatkowe komorowe skurcze serca, tachyarytmia), choroba niedokrwienna serca i niewydolność krążenia u pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmującą struktury serca. Najczęściej występujące działania niepożądane związane z infuzją były łagodne i obejmowały dreszcze, gorączkę, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, nudności, duszności, drżenie i świąd. Objawy związane z infuzją mogą również obejmować zawroty głowy, nadmierne pocenie się, niedociśnienie, kaszel, wymioty i zmęczenie. Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

Pacjenci z chorobami nerek

Niepożądane działania związane ze stosowaniem leku zgłaszane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie były podobne do objawów zgłaszanych u ogólnej populacji pacjentów.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane obserwowane w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież) były zasadniczo podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych. Jednak częściej występowały reakcje związane z infuzją (gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej) i nasilenie bólu.

4.2.2 Agalzydaza beta

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące agalzydazy B na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) dla preparatu Fabrazyme® - jedyne preparatu agalzydazy B (ChPL agalzydaza B).

Tab. 16. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - agalzydaza B.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Fabrazyme® 35 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, dostępny w opakowaniach zawierających: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 5909990971213, Rpz, • 5 fiol., 5909991298548, Rpz, • 10 fiol., 5909991298555, Rpz, Fabrazyme® 5 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, dostępny w opakowaniach zawierających: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 5909990013654, Rpz, • 5 fiol., 5909990013661, Rpz, • 10 fiol., 5909990013678, Rpz.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: A16AB04 Grupa: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm - Enzymy
Substancja czynna	Agalzydaza beta
Wskazanie	Produkt leczniczy Fabrazyme® jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A). Produkt Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme® wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej. W badaniach klinicznych stosowano schematy dawkowania z mniejszymi dawkami. W jednym z tych badań, przeprowadzonym u dorosłych pacjentów płci męskiej, stwierdzono, że u niektórych pacjentów po podaniu początkowej dawki 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 6 miesięcy, dawka 0,3 mg/kg mc. stosowana co 2 tygodnie może podtrzymać zmniejszanie złogów GL-3 w pewnych typach komórek; długofalowe znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało jednak ustalone. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją, początkowa szybkość infuzji nie powinna być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Jeżeli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy, szybkość podawania można stopniowo zwiększać podczas kolejnych infuzji. Infuzje produktu leczniczego

	<p>Fabrazyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują. Decyzja o przeprowadzaniu infuzji w domu powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniem lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji domowych występują reakcje niepożądane muszą natychmiast przerwać infuzję i skorzystać z pomocy fachowego personelu medycznego. Przeprowadzenie kolejnych infuzji może wymagać warunków klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w domu powinny być stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru fachowego personelu medycznego.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawki leku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme® u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dlatego nie można obecnie zalecić schematu dawkowania u tych pacjentów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme® u dzieci w wieku od 0 do 7 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 0 do 4 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci w wieku 8-16 lat.</p>
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Uzasadnieniem do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej jest przywrócenie aktywności enzymatycznej do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, w ten sposób zapobiegając, stabilizując lub odwracając postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian. Po podaniu dożylnym agalzydazy beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonki naczyń oraz komórek mięsziowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny agalzydazy B.

Tab. 17. Status rejestracyjny agalzydazy B.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.08.2001 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.08.2006 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/01/188/001-006
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Fabrazyme® jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A). Produkt Fabrazyme® jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.
Status leku sierocego	Przyznany przez Komisję Europejską 8 sierpnia 2000 roku we wskazaniu leczenie choroby Fabry'ego (EU/3/00/003). Produkt został wycofany z rejestru sierocych produktów leczniczych w sierpniu 2011 r. pod koniec okresu wyłączności na rynku.

Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	--

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- mannitol;
- sodu diwodorofosforan jednowodny;
- sodu wodorofosforan siedmiowodny.

4.2.2.3 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 3 mg/kg mc.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Pośmowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ agalazydaza beta (r-haGAL) jest białkiem rekombinowanym, u pacjentów z niewielką rezydualną czynnością enzymu lub jej brakiem można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-haGAL istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IAR, ang. *infusion-associated reactions*). U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I).

Do bardzo częstych reakcji niepożądanych należały: dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i parestezje. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje anafilaktyczne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych obejmujących 168 pacjentów (154 mężczyzn i 14 kobiet) leczonych produktem Fabrazyme® podawanym w dawce 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie w co najmniej jednej infuzji w okresie do 5 lat zostały wymienione w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i konwencją dotyczącą częstości występowania (bardzo często > 1/10, często ≥ 1/100 do <1/10 i niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100). Wystąpienie działania niepożądanego u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste, z uwagi na względnie małą liczbę leczonych pacjentów. W poniższej tabeli uwzględniono również działania niepożądane zgłoszone tylko w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, z częstością występowania określoną jako „nieznana” (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Opisane reakcje niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny do umiarkowanego.

Tab. 18. Tabełaryczny wykaz działań niepożądanych agalzydazy B.

Klasyfikacja wg układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie nosogardzieli	zapalenie błony śluzowej nosa	-
zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	reakcja anafilaktoidalna
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, parestezje	zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie	przeuczulica, drżenie	-
zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie	swędzenie oczu, przekrwienie oczu	-
zaburzenia ucha i błędnika	-	szum w uszach, zawroty głowy	obrzęk uszny, ból ucha	-
zaburzenia serca	-	tachykardia, kołatanie serca, bradykardia	bradykardia zatokowa	-
zaburzenia naczyniowe	-	nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, bledność, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca	obwodowe uczucie zimna	-
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność, przekrwienie nosa, ucisk w gardle, świszczący oddech, kaszel, zaostrzenie duszności	skurcz oskrzeli, ból gardła i krtani, wyciek wodnisty z nosa, szybki oddech, przekrwienie górnych dróg oddechowych	niedotlenienie
zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	bol brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, niedoczulica jamy ustnej, biegunka	dyspepsja, dysfagia	-

Klasyfikacja wg układów i narządów	Działania niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	świąd, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd uogólniony, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamkowa	sinica marmurkowata, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem, odbarwienie skóry, dyskomfort skóry	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból w kończynach, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, ból stawów, napięcie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	ból mięśniowo-szkieletowy	-
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, uczucie chłodu	Zmęczenie, uczucie dykomfortu w klatce piersiowej, uczucie gorąca, obrzęk kończyn, ból, astenia, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, hipertermia	Uczucie gorąca i zimna, objawy grypopodobne, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, zakrzepica w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk	-
badania diagnostyczne	-	-	-	Zmniejszone nasycenie krwi tlenem

Dla potrzeb niniejszej tabeli $\geq 1\%$ jest określone jako działania niepożądane występujące u 2 lub więcej pacjentów. Terminologię działań niepożądanych określono według MedDRA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z infuzją

W większości przypadków reakcje związane z infuzją występowały w postaci gorączki i dreszczy. Dodatkowo objawy obejmowały łagodne lub umiarkowane uczucie duszności, niedotlenienie (zmniejszone nasycenie krwi tlenem), ucisk w gardle, dyskomfort w klatce piersiowej, napady gorąca, świąd, pokrzywkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczyniowo-nerwowy, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, przyspieszony oddech, głośny oddech, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, tachykardię, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, wymioty, ból związany z infuzją leku, w tym ból kończyn, ból mięśni oraz ból głowy.

Reakcje związane z infuzją opanowano poprzez zmniejszenie szybkości infuzji oraz jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. Przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją występowała u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów. Częstość występowania tych reakcji malała wraz z upływem czasu. Większość tych reakcji niepożądanych związanych z podawaniem leku można przypisać tworzeniu się przeciwciał IgG i (lub) aktywacji układu dopełniacza. U niewielkiej liczby pacjentów wykryto przeciwciała IgE.

Dzieci i młodzież

Ograniczone informacje z badań klinicznych sugerują, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fabrazyme u dzieci w wieku 5-7 lat, leczonych dawką 0,5 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie jest podobny do pacjentów (w wieku ponad 7 lat) leczonych 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Mając na uwadze ultrazadki charakter choroby a jednocześnie stosunkowo przewlekły jej przebieg, należy oczekiwać przede wszystkim oceny pośrednich punktów końcowych (np. miar laboratoryjnych), które mają udowodniony wpływ na twarde punkty końcowa w tym powikłania choroby. Bezpośrednia ocena twardych punktów końcowych jest ograniczona długością obserwacji w badaniach klinicznych oraz dostępną liczebnością próby. Powyższe ograniczenia są naturalnymi i akceptowalnymi ograniczeniami związanymi z oceną skuteczności leków w chorobach sierocych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT; Analiza kliniczna) oraz zgodnie z wytycznymi AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe dotyczące skuteczności leku:

- złożone punkty końcowe:
 - zdarzenia nerkowe;
 - zdarzenia sercowe;
 - zdarzenia naczyniowo-mózgowe;
- czynność nerek:
 - współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR);
 - stężenia białka w dobowej dawce moczu;
- czynność serca:
 - wskaźnik masy lewej komory (LVMi);
 - frakcja wyrzutowa lewej komory;
 - inne parametry sercowe;
- wyniki zgłaszane przez pacjentów:
 - jakość życia;

- o ból;
- o objawy żołądkowo-jelitowe;
- parametry biochemiczne:
 - o stężenie lizo-Gb3 w osoczu;
 - o stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu;
 - o aktywność α -galaktozydazy A.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

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

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

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).

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest 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 w porównaniu do kontynuacji dotychczasowego leczenia (placebo) i enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydazy alfa i agalzydazy beta).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry`ego z wrażliwą mutacją
Interwencja (I)	migalastat (Galafold®)
Komparator (C1)	brak aktywnego leczenia przyczynowego (placebo + BSC)
Komparator dodatkowy (C2)	enzymatyczna terapia zastępcza
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia nerkowe; ○ zdarzenia sercowe; ○ zdarzenia naczyniowo-mózgowe; • czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR); ○ stężenia białka w dobowej dawce moczu; • czynność serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ wskaźnik masy lewej komory (LVMi); ○ frakcja wyrzutowa lewej komory; ○ inne parametry sercowe; • wyniki zgłaszane przez pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ jakość życia; ○ ból; ○ objawy żołądkowo-jelitowe; • parametry biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie lizo-Gb3 w osoczu; ○ stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu; ○ aktywność α-galaktozydazy A. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="555 241 1394 309">• efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną,<li data-bbox="555 320 1394 353">• opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA,<li data-bbox="555 365 1394 432">• efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

7 Aneks

7.1 Program lekowy: Leczenie choroby Fabry'ego (ICD10 E75.21)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci ≥ 16 roku życia; rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone: <ul style="list-style-type: none"> u mężczyzn głębokim niedoborem aktywności alfa-galaktozydazy (w teście suchej kropli, osoczu, leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach); u mężczyzn i kobiet obecnością patogenicznej mutacji genu GAL A; podwyższonym poziomem lizo-Gb3. kwalifikacja do leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European Fabry Working Group[®]; obecność mutacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie preparatu migalastat zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> wywiad lekarza prowadzącego dotyczący tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; wysokość i masa ciała; pomiar ciśnienia tętniczego krwi; morfologia krwi obwodowej z rozmazem; próby wątrobowe: ALAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej; stężenie cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu; ogólne badanie moczu; poziom kreatyniny i mocznika; współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR); wydalanie białka z moczem - proteinuria i albuminuria; poziom lizo-Gb3 w surowicy krwi; USG jamy brzusznej z oceną nerek; EKG, Echo serca, MRI serca (opcjonalnie); MRI OUN (opcjonalnie); badanie audiometryczne; konsultacja dermatologiczna (ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratomy; potliwości); konsultacja okulistyczna (badanie dna i przedniego odcinka oka); konsultacja neurologiczna;

<p>2. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak odpowiedniej mutacji; 2) jednoczesowe stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej; 3) GFR < 30 ml/min/1,73 m²; 4) dializoterapia; 5) ciąża lub karmienie piersią. <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarządnych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub karmienie piersią (przerwa w stosowaniu leku na czas ciąży i karmienia); 2) nadwrażliwość na migalastat lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych; 4) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu; 5) istotny postęp choroby pomimo leczenia. 		<ol style="list-style-type: none"> 19) konsultacja nefrologiczna; 20) konsultacja kardiologiczna. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Co 6 miesięcy (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Fabry'ego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarządnych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wywiad lekarza prowadzącego dotyczący tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; 2) wysokość i masa ciała; 3) pomiar ciśnienia tętniczego krwi 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) próby wątrobowe: ALAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej; 6) stężenie cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu; 7) ogólne badanie moczu; 8) poziom kreatyniny i mocznika; 9) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR); 10) wydalanie białka z moczem - proteinuria i albuminuria; 11) EKG; 12) konsultacja nefrologiczna. <p>2.2 Co 12 miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wywiad lekarza prowadzącego dotyczący tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych; 2) wysokość i masa ciała; 3) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) próby wątrobowe: ALAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej;
--	--	---

		<p>6) stężenie cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu; 7) ogólne badanie moczu; 8) poziom kreatyniny i mocznika; 9) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR); 10) wydalanie białka z moczem - proteinuria i albuminuria; 11) poziom lyso Gb3 w surowicy krwi; 12) USG jamy brzusznej z oceną nerek; 13) EKG, Echo serca, MRI serca (opcjonalnie); 14) MRI OUN (opcjonalnie); 15) badanie audiometryczne; 16) konsultacja dermatologiczna (ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratoma; potliwości); 17) konsultacja okulistyczna (badanie dna i przedniego odcinka oka); 18) konsultacja neurologiczna; 19) konsultacja nefrologiczna; 20) konsultacja kardiologiczna.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

* opis aktualnych wytycznych European Fabry Working Group na podstawie publikacji Biegstraaten 2015 opisano w aneksie 7.3.

7.2 Mutacje GLA wrażliwe na leczenie migalastatem

W poniższej tabeli wymieniono mutacje GLA wrażliwe na leczenie migalastatem. Wymienione zmiany nukleotydów reprezentują potencjalne zmiany sekwencji DNA, które powodują mutację aminokwasów. Mutacja aminokwasów (zmiana sekwencji białka) jest najbardziej istotna podczas ustalania wrażliwości na leczenie. W przypadku występowania podwójnej mutacji na tym samym chromosomie (u mężczyzn i kobiet), pacjent jest wrażliwy na leczenie, jeżeli podwójna mutacja występuje w jednym wpisie w poniższej tabeli (np. D55V/Q57L). W przypadku występowania podwójnej mutacji na różnych chromosomach (wyłącznie u kobiet), pacjent jest wrażliwy na leczenie, jeżeli jedna z poszczególnych mutacji jest zawarta w poniższej tabeli (MIG ChPL).

Tab. 20. Mutacje GLA wrażliwe na leczenie migalastatem.

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.70T>C lub c.70T>A	c.T70C lub c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C lub c.72G>T	c.G72C lub c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G lub c.102T>A	c.T102G lub c.T102A	N34K
c.103G>C lub c.103G>A	c.G103C lub c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C lub c.108G>T	c.G108C lub c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C lub c.124A>T	c.A124C lub c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A lub c.126G>C lub c.126G>T	c.G126A lub c.G126C lub c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A lub c.153G>T lub c.153G>C	c.G153A lub c.G153T lub c.G153C	M51I
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A lub c.207C>G	c.C207A lub c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A lub c.216G>T lub c.216G>C	c.G216A lub c.G216T lub c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.261G>C lub c.261G>T	c.G261C lub c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A lub c.288G>T lub c.288G>C	c.G288A lub c.G288T lub c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C lub c.339T>A lub c.339T>G	c.T337C lub c.T339A lub c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A lub c.408T>G	c.T408A lub c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C lub c.471G>T	c.G471C lub c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G lub c.525C>A	c.C525G lub c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C lub c.540G>T	c.G540C lub c.G540T	L180F
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T lub c.561G>A lub c.561G>C	c.G561T lub c.G561A lub c.G561C	M187I
c.567G>C lub c.567G>T	c.G567C lub c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C lub c.609G>T	c.G609C lub c.G609T	E203D
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A lub c.687T>G	c.T687A lub c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.720G>C lub c.720G>T	c.G720C lub c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C lub c.729G>T	c.G729C lub c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G lub c.747C>A	c.C747G lub c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT lub c.761-763del	c.760_762delGTT lub c.761_763del	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C lub c.772G>A	c.G772C lub c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T lub c.831G>C	c.G831T lub c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T lub c.840A>C	c.A840T lub c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C lub c.868A>T	c.A868C lub c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A lub c.870G>C lub c.870G>T	c.G870A lub c.G870C lub c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T lub c.886A>C	c.A886T lub c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A lub c.888G>T lub c.888G>C	c.G888A lub c.G888T lub c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G lub c.897C>A	c.C897G lub c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T lub c.924A>C	c.A924T lub c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T lub c.936G>C	c.G936T lub c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T / G1232A	D313Y / G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.963G>C lub c.963G>T	c.G963C lub c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A lub c.966C>G	c.C966A lub c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C lub c.978G>T	c.G978C lub c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T lub c.1074G>C	c.G1074T lub c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A

Zmiana nukleotydu	Zmiana nukleotydu	Zmiana sekwencji białkowej
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401 dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

7.3 Rekomendacje European Fabry Working Group dotyczące rozpoczęcie terapii

Poniżej przedstawiono rekomendacje European Fabry Working Group dotyczące rozpoczęcia terapii enzymatyczną terapią zastępczą, które zostały zaadaptowane do kwalifikacji pacjentów do programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD10 E75.21)”. Opisu aktualnych wytycznych dokonano na podstawie publikacji Biegstraaten 2015.

W przypadku mężczyzn z klasycznym fenotypem choroby Fabry'ego osiągnięto konsensus, że leczenie ERT można rozważyć u pacjentów w wieku 16 lat lub starszych, nawet jeśli nie występują u nich objawy kliniczne lub objawy podmiotowe (zalecenie klasy IIB). Rozpoznanie choroby u tych pacjentów opiera się na obecności mutacji GLA, nieaktywności lub bardzo małej rezydualnej aktywności enzymu i obecności co najmniej jednego z następujących objawów: angiokeratoma, zmętnienia rogówki lub bardzo wysokiego stężenia lizo-Gb3. Mężczyźni i kobiety dotknięte klasyczną odmianą choroby Fabry'ego oraz mężczyźni z nieklasycznym fenotypem powinni zacząć leczenie, gdy tylko pojawią się wczesne oznaki zajętości narządów (nerek, serca i/lub układu nerwowego) typowe dla choroby Fabry'ego i nie wyjaśnione w pełni przez inną patologię (zalecenie klasy I), natomiast u kobiet z nieklasyczną odmianą choroby Fabry'ego leczenie można rozważyć gdy pojawią się wczesne objawy kliniczne typowe dla przebiegu choroby Fabry'ego (zalecenie klasy IIB). Podkreślano, że konieczna jest zgoda pacjenta na leczenie (zalecenia klasy I). Specyficzne dla narządu kryteria rozpoczęcia leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 21. Specyficzne dla narządu kryteria rozpoczęcia leczenia wg European Fabry Working Group.

Pacjent	Bez objawów klinicznych	Nerki*	Serce*	Układ nerwowy*	Ból*	Objawy żołądkowo-jelitowe*
Mężczyźni z klasycznym fenotypem	• jeśli ≥ 16 lat (klasa IIB);	<ul style="list-style-type: none"> • mikroalbuminuria (klasa I); • proteinuria (klasa I); • niewydolność nerek (GFR 60-90)** (klasa I); • niewydolność nerek (GFR 45-60)** (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> • hipertrofia sercowa (maksymalna grubość ścian >12 mm) bez lub z minimalnymi oznakami fibrozy (klasa I); • oznaki zaburzeń rytmu serca (klasa I); 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany w istocie białej (klasa IIB); • udar/przejściowy atak niedokrwienny (klasa IIA); • utrata słuchu, skorygowana o wiek (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> • ból neuropatyczny (klasa IIA); • ból neuropatyczny nawet jeśli jest w pełni kontrolowany z środkami przeciwbólowymi (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy żołądkowo-jelitowe (klasa IIA jeśli pacjent <16 lat, klasa IIB jeśli pacjent >16 lat);
Mężczyźni z nieklasycznym fenotypem	-	<ul style="list-style-type: none"> • mikroalbuminuria (klasa I); • proteinuria (klasa I); • niewydolność nerek (GFR 60-90)** (klasa IIA); • niewydolność nerek (GFR 45-60)** (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> • hipertrofia sercowa (maksymalna grubość ścian >12 mm) bez lub z minimalnymi oznakami fibrozy (klasa I); • oznaki zaburzeń rytmu serca (klasa I); 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany w istocie białej (klasa IIB); • udar/przejściowy atak niedokrwienny (klasa IIA); • utrata słuchu, skorygowana o wiek (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> • ból neuropatyczny (klasa IIA); • ból neuropatyczny nawet jeśli jest w pełni kontrolowany z środkami przeciwbólowymi (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy żołądkowo-jelitowe (klasa IIA jeśli pacjent <16 lat, klasa IIB jeśli pacjent >16 lat);
Kobiety z klasycznym fenotypem	-	<ul style="list-style-type: none"> • mikroalbuminuria (klasa IIB); • proteinuria (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> • hipertrofia sercowa (maksymalna grubość ścian >12 mm) bez lub z minimalnymi 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany w istocie białej (klasa IIB); • udar/przejściowy atak niedokrwienny (klasa IIA); 	<ul style="list-style-type: none"> • ból neuropatyczny (klasa IIA); • ból neuropatyczny nawet jeśli jest w pełni kontrolowany z środkami 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy żołądkowo-jelitowe (klasa IIA jeśli pacjent <16 lat, klasa IIB jeśli pacjent >16 lat);

Pacjent	Bez objawów klinicznych	Nerki*	Serce*	Układ nerwowy*	Ból*	Objawy żołądkowo-jelitowe*
		<ul style="list-style-type: none"> niewydolność nerek (GFR 60-90)** (klasa IIA); niewydolność nerek (GFR 45-60)** (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> oznakami fibrozy (klasa I); oznaki zaburzeń rytmu serca (klasa I); 	<ul style="list-style-type: none"> utrata słuchu, skorygowana o wiek (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> przeciwbólowymi (klasa IIB); 	
Kobiety z nieklasycznym fenotypem	-	<ul style="list-style-type: none"> mikroalbuminuria (klasa IIB); proteinuria (klasa IIB); niewydolność nerek (GFR 60-90)** (klasa IIB); niewydolność nerek (GFR 45-60)** (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> hipertrofia sercowa (maksymalna grubość ścian >12 mm) bez lub z minimalnymi oznakami fibrozy (klasa I); oznaki zaburzeń rytmu serca (klasa I); 	<ul style="list-style-type: none"> zmiany w istocie białej (klasa IIB); udar/przejściowy atak niedokrwienny (klasa IIA); utrata słuchu, skorygowana o wiek (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> ból neuropatyczny (klasa IIA); ból neuropatyczny nawet jeśli jest w pełni kontrolowany z środkami przeciwbólowymi (klasa IIB); 	<ul style="list-style-type: none"> objawy żołądkowo-jelitowe (klasa IIA jeśli pacjent <16 lat, klasa IIB jeśli pacjent >16 lat);

* objawy typowe dla choroby Fabry`ego i nie wyjaśnione w pełni przez inną patologię;

** podane w ml/min/1,73m² skorygowane na wiek (>40 lat: -1 ml/min/1,73m²/rok).

Klasy rekomendacji użyte w wytycznych:

Klasa I - Dowody i/lub ogólne porozumienie, że dane leczenie lub procedura jest korzystna (rekomendowane);

Klasa II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat skuteczności danego leczenia lub procedury;

Klasa IIA - Dowody/opinia przemawiają za użytecznością/skutecznością (powinno być rozważone);

Klasa IIB - Dowody/opinia w mniejszym stopniu przemawiają za użytecznością/skutecznością (może być rozważone);

Klasa III - Dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub postępowanie nie jest skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (nie jest rekomendowane).

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S)	7
Tab. 2. Liczba zdiagnozowanych pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce i innych krajach europejskich (SRChF 2018).	14
Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	16
Tab. 4. Prognozowana liczba chorych leczonych migalastatem w I i II roku finansowania. .	23
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (MIG ChPL).	25
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	26
Tab. 7. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u pacjentów z chorobą Fabry'ego leczonych migalastatem (MIG ChPL).	28
Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.	28
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. .	29
Tab. 10. Wnioskowana cena preparatu Galafold®	32
Tab. 11. Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie Agencji dotyczące leczenia chorych na chorobę Fabry'ego.....	33
Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla migalastatu.....	35
Tab. 14. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - agalzydaza α	39
Tab. 15. Status rejestracyjny agalzydazy α	40
Tab. 16. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych agalzydazy α	41
Tab. 17. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - agalzydaza B.....	44
Tab. 18. Status rejestracyjny agalzydazy B.	45
Tab. 19. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych agalzydazy B.	47
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (s).....	53
Tab. 21. Mutacje GLA wrażliwe na leczenie migalastatem.	58
Tab. 22. Specyficzne dla narządu kryteria rozpoczęcia leczenia wg European Fabry Working Group.	67

Bibliografia

- ACMG 2011** Wang R.Y., Bodamer O.A., Watson M.S. et al. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals; *Genetics in Medicine*; 2011; 13 (5): 457 - 484.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.
- Analiza kliniczna** ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ 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
- Arends 2015** Arends M., Hollak C.E.M., Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature; *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2015; 10 (77).
- Arends 2017** Arends M., Wanner C., Hughes D. et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study; *J Am Soc Nephrol*; 2017; 28 (5): 1631 - 1641.
- 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.]
- Biegstraaten 2015** Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:36.
- 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 agalyzada 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 agalyzada 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.]
- Clarke 2007** Clarke J.T.R. Narrative Review: Fabry Disease; *Ann Intern Med.*; 2007; 146: 425 - 433.
- de Alencar 2014** de Alencar D.O., Netto C., Ashton-Prolla P. et al. Fabry disease: Evidence for a regional founder effect of the GLA gene mutation 30delG in Brazilian patients; *Molecular Genetics and Metabolism Reports*; 2014; 1: 414 - 421.
- 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.

- Doheny 2018** Doheny D., Srinivasan R., Pagant S. et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017; *J Med. Genet*; 2018; 55 (4): 261 - 268.
- FDA 2018** U.S. Food and Drug Administration; FDA approves new treatment for a rare genetic disorder, Fabry disease; <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm616598.htm> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- FOS 2016** Fabry Outcome Survey. Annual Report 2016. Reporting Period: 17-04-2001 to 05-01-2017; <http://www.fabrynetwork.org/wp-content/uploads/2017/11/FOS-Patient-Report-2016-Final.pdf> [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 2010** Germain D.P. Fabry Disease; *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2010; 5 (30).
- 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.]
- Hughes 2013** Hughes D., Brown D., Chakrapani A. et al. Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures; 2013; http://www.edrep.org/media/download_gallery/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf [dostęp: 18.09.2018 r.]
- 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.
- Juchniewicz 2018** Juchniewicz P., Kloska A., Tylki-Szymańska A. et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation; *Gene*; 2018; 641: 259 - 264.
- Kloska 2011** Kloska A., Tylki-Szymańska A., Węgrzyn G. Lizosomalne choroby spichrzeniowe - ogólna charakterystyka; *Postępy Biochemii*; 2011; 57 (2): 128 - 132.
- Komisja Senacka** Stenogram z 73. posiedzenia senackiej Komisji Zdrowie z dnia 26 czerwca 2018 r.; <https://www.senat.gov.pl/prace/komisje-senackie/przebieg,7789,1.html> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Kucharczyk-Foltyn 2011** Kucharczyk-Foltyn A. Manifestacja kardiologiczna choroby Fabry'ego - droga do rozpoznania. Opis przypadku; *Folia Cardiologica Excerpta*; 2011; 6 (2): 139 - 143.
- Lavalle 2018** Lavalle L., Thomas A.S., Beaton B., et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation; *PLoS One*; 2018; 13 (4).
- Loeb 2018** Loeb J., Feldt-Rasmussen U., Madsen C.V., Vogel A. Cognitive Impairments and Subjective Cognitive Complaints in Fabry Disease: A Nationwide Study and Review of the Literature; *JIMD Rep*; 2018; epub ahead of print.
- Mehta 2010** Mehta A., Beck M., Eyskens F. et al. Fabry disease: a review of current management strategies; *Q J Med.*; 2010; 103: 641 - 659.
- 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.]
- 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 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-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 18.09.2018 r.]
- Ortiz 2018** Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients; *Molecular Genetics and Metabolism*; 2018; 123 (4): 416 - 427.
- 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.
- Sirrs 2016** Sirrs S., Bichet D.G., Iwanochko R.M. et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2016; <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2016.pdf> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Sivley 2013** Sivley M.D. Fabry Disease: A Review of Ophthalmic and Systemic Manifestations; *Optometry and Vision Science*; 2013; 90 (2).
- 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.]
- Spada 2018** Spada M., Baron R., Elliott P.M. et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts; *Molecular Genetics and Metabolism*; 2018; epub ahead of print.
- 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.]
- Sunder-Plassmann 2018** Sunder-Plassmann G., Schiffmann R., Nicholls K. Migalastat for the treatment of Fabry disease; *Expert Opinion on Orphan Drugs*; 2018; 6 (5): 301 - 309.
- Tuttolomondo 2013** Tuttolomondo A., Simonetta I., Miceli S., Pinto A., Licata G. Anderson-Fabry Disease: A Multiorgan Disease; *Current Pharmaceutical Design*; 2013; 19 (33): 5974 - 5996.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- 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.