



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Galafold (migalastatum)  
w ramach programu lekowego:  
"Leczenie choroby Fabry'ego"**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.28.2019

Data ukończenia: 18 lipca 2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amicus Therapeutics UK Ltd).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amicus Therapeutics UK Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amicus Therapeutics UK Ltd

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Polska Sp. z o.o., Shire Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedsiębiorcy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Genzyme Polska Sp. z o.o., Shire Polska Sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz. 1330 z późn. zm.) w zw.

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>α-Gal</b>	alfa-galaktozydaza
<b>ACEI</b>	inhibitory konwertazy angiotensyny
<b>ADRR</b>	adverse drug reactions reports
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AGA-a, AGA-α</b>	agalzydaza alfa
<b>AGA-b, AGA-β</b>	agalzydaza beta
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT/AspAT</b>	aminotransferaza alaninowa / asparaginianowa
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARB</b>	antagoniści receptora angiotensynowego
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BPI</b>	krótki inwentarz bólu
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspierająca (best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CEFD</b>	kliniczne objawy choroby Fabry'ego (clinically evident Fabry disease)
<b>ChF/FD</b>	choroba Fabry'ego / Fabry's disease
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CK</b>	kinaza keratynowa
<b>CKD-EPI, MDRD</b>	wzory stosowane do obliczania szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów
<b>CSN / OUN</b>	centralny system nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy
<b>CTH</b>	trihexosyd ceramidu (ceramide trihexoside)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EFWG</b>	European Fabry Working Group
<b>eGFR</b>	szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ-C30, EQ-5D</b>	kwestionariusze oceny jakości życia
<b>ERG</b>	Evidence Review Group
<b>ERT/ETZ</b>	enzymatyczna terapia zastępcza (enzyme replacement therapy)
<b>ESRD</b>	schyłkowa niewydolność nerek (end-stage renal disease)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

<b>FOS</b>	Fabry Outcome Survey
<b>Gb3/GL-3</b>	globotriaosyloceramid
<b>G-Ba</b>	Gemeinsamen Bundes-Ausschuss
<b>GFR</b>	współczynnik przesączania kłębuszkowego
<b>GLA</b>	alfa-galaktozydaza A
<b>GSRS</b>	kwestionariusz oceny objawów żołądkowo-jelitowych
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>ITT, mITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>IVSWT</b>	wskaźnik grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej
<b>JGP</b>	Jednorodna Grupa Pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDD</b>	limitowa dawka dobową (limit daily dose)
<b>LDL</b>	lipoproteiny małej gęstości
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499.)
<b>LV</b>	lewa komora serca
<b>LVEF</b>	wskaźnik frakcji wyrzutowej lewej komory
<b>LVMI</b>	wskaźnik masy lewej komory serca
<b>LVPWT</b>	wskaźnik grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca
<b>lizo-Gb3, lyso-Gb3</b>	deacylowana forma Gb-3
<b>MD</b>	średnia różnic (mean difference)
<b>MIG</b>	migalastat
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>OW NFZ</b>	Oddział Wojewódzki NFZ
<b>PAS</b>	Patient Access Scheme
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne

<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SF-36</b>	kwestionariusz oceny jakości życia
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>SRChF</b>	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	badanie ultrasonograficzne
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	37
4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	50
5.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>53</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	58
6.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>65</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>66</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>70</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>72</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>73</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>75</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.03.2019 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.26.2019.10.PB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Galafold (migalastatum) 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk, EAN 5909991390273,
  - Wnioskowane wskazanie:  
Program lekowy: "Leczenie choroby Fabry'ego"
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Galafold (migalastatum) 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Block 1, Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolen Road  
Blanchardstown, Dublin  
D15 AKK1  
Irlandia

---

Wnioskodawca:

Amicus Therapeutics UK Ltd  
Wielka Brytania, SL7 1HZ, Buckinghamshire,  
One Globeside, Fieldhouse Lane, Marlow

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2019 r. znak PLR.4600.26.2019.10.PB Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Galafold (migalastatum) 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk, EAN 5909991390273.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.06.2019 r., znak OT.4331.28.2019.AKI.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.06.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Galafold (migalastat) stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Warszawa 2018;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Galafold (migalastat) stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Warszawa 2018;
- Analiza ekonomiczna dla leku Galafold (migalastat) stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Warszawa 2018;
- Analiza wpływu na budżet dla leku Galafold (migalastat) stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Warszawa 2018;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Galafold (migalastat) stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego, [REDACTED], Warszawa 2018;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Galafold (migalastat) zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Galafold 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk, EAN 5909991390273
<b>Kod ATC</b>	A16AX14
<b>Substancja czynna</b>	migalastat
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	"Leczenie choroby Fabry'ego"
<b>Dawkowanie</b>	Zalecany schemat dawkowania u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej wynosi 123 mg migalastatu (1 kapsułka) co drugi dzień o tej samej porze dnia. 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. Leczenie produktem Galafold powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia choroby Fabry'ego. Galafold nie jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z enzymatyczną terapią zastępczą.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form $\alpha$ -Gal A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. Wiązanie migalastatu powoduje stabilizację tych zmutowanych form $\alpha$ -Gal A w ergastoplazmie i przyspiesza ich odpowiednie kierowanie do lizosomów. Po ich przejściu do lizosomów, dysocjacja migalastatu przywraca aktywność $\alpha$ -Gal A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów.

Źródło: ChPL Galafold

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	26.05.2016 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Galafold jest wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór $\alpha$ -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania. Lek oznaczony czarnym trójkątem (produkt podlegający dodatkowemu monitorowaniu).

Źródło: ChPL Galafold

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Galafold (migalastat) nie był dotychczas oceniany w Agencji.

W 2009 roku Minister Zdrowia zlecił Agencji ocenę leczenia choroby Fabry'ego przy wykorzystaniu produktu leczniczego agalzydaza alfa (Replagal), jednak prace zostały zakończone z mocy art. 77 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji.

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

W 2018 roku produkty lecznicze Replagal (agalzydaza alfa) oraz Fabrazyme (agalzydaza beta) zostały ponownie ocenione przez Agencję. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Zalecono rozważenie wdrożenia RSS w postaci cappingu.

Szczegółowe informacje na temat opinii wydanych w aktualnie ocenianym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 128/2018 z dnia 14 grudnia 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu: Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednak należy mieć na uwadze, że mimo zastosowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, technologia lekowa jest nieefektywna kosztowo.</p> <p>Istotnie statystycznie wyniki analizy klinicznej, jednoznacznie wskazują na spadek stężenia globotriaosyloceramidu (Gb3) w osoczu oraz akumulacji w komórkach serca, nerek i skóry. Należy mieć na uwadze, że postępująca akumulacja Gb3 w komórkach organizmu związana jest ze stopniowym upośledzaniem czynności poszczególnych narządów, co finalnie prowadzi do ich niewydolności.</p> <p>Dokonano również porównania wnioskowanej technologii lekowej z komparatorem dodatkowym, jakim jest agalzydaza-alfa. Warto mieć na uwadze, że skuteczność i bezpieczeństwo obu technologii lekowych jest zbliżona, natomiast odnalezione w analizie badania, nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie takiej samej skuteczności oraz bezpieczeństwa w obu przypadkach.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne osób z chorobą Fabry'ego, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, znacznego pogłębienia instrumentu podziału ryzyka. Ze względu na ograniczenia analizy wpływu na budżet i możliwego niedoszacowania populacji docelowej zalecane jest rozważenie wdrożenia instrumentu podziału ryzyka w postaci cappingu.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Fabrazyme (agalzydaza beta), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg oraz 35 mg, w ramach jednego programu lekowego dla wszystkich objętych finansowaniem ze środków publicznych technologii lekowych o tytule: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”; w ramach jednej grupy limitowej dla wszystkich technologii lekowych finansowanych ze środków publicznych wykorzystywanych w leczeniu choroby Fabry'ego i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uznaje za zasadne finansowanie technologii, pod warunkiem jego znacznego pogłębienia oraz zastosowania mechanizmu ograniczania wydatków płatnika publicznego (cappingu).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada uznaje za zasadne wprowadzenie w zaproponowanym opisie programu lekowego następujących zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zamiast zapisu „po zakwalifikowaniu pacjenta do leczenia i refundacji, weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się po pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w programie [...]” zapis: „po zakwalifikowaniu pacjenta do programu, weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy”;</li> <li>• doprecyzowanie wieku, od którego będzie mógł być włączony pacjent, dla wszystkich leków w proponowanym programie;</li> <li>• konieczność precyzyjnego określenia kryteriów wyłączenia chorych z programu</li> </ul>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 97/2018 z dnia 19 października 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2) <b>pod warunkiem</b> pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Analiza kliniczna została oparta m.in. na 2 badaniach randomizowanych porównujących zastosowanie agalzydazy alfa z placebo. W wyniku analizy skuteczności odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z nasileniem bólu oraz surogatowych punktów końcowych, takich jak stężenie globotriaosyloceramidu w osoczu czy parametrów odnoszących się do prawidłowego funkcjonowania serca i nerek. (...) Wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie agalzydazy-alfa we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku analizy ekonomicznej odnotowano, że wnioskowana technologia lekowa jest nieopłacalna kosztowo w stosunku do prognozy opłacalności mimo aktualnie uwzględnionego instrumentu dzielenia ryzyka, zatem wymaga on znacznego pogłębienia. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że przy uwzględnieniu aktualnie zaproponowanej ceny leku wystąpi znaczny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2018 z dnia 15 października 2018 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uznaje <b>za zasadne</b> finansowanie leku <b>pod warunkiem</b> wprowadzenia mechanizmu ograniczania wydatków płatnika publicznego (capping).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Stosowanie AGA-a w miejsce obecnie dostępnego leczenia podtrzymującego jest droższe ale i skuteczniejsze. Głównym argumentem decyzji jest problem ekonomiczny wynikający z kosztów przekraczających próg opłacalności terapii opisany w ustawie o refundacji. W związku z tym, bezwzględnym warunkiem pozytywnego stanowiska Rady jest wprowadzenie mechanizmu cappingu.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 101/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg i 35 mg (agalzydaza beta), we wskazaniu 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><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162 i 163/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu 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><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują na istotny wpływ leczenia agalzydazą beta na długość życia pacjentów lub czas do progresji objawów choroby, a badania uwzględniające jakość życia chorych przynoszą zróżnicowane i niejednoznaczne rezultaty. Pozytywne wyniki uzyskiwane są najczęściej w parametrach laboratoryjnych, patofizjologicznych i patomorfologicznych, a w parametrach istotnych klinicznie dotyczą jedynie niektórych wymiarów jakości życia oraz wybranych powikłań związanych z postępem choroby. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona większą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z brakiem ERT. Dodatkowo, z powodu bardzo wysokiej ceny, lek wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce. W podejmowaniu decyzji uwzględniono również zasadę, że w przypadku chorób rzadkich, do których należy choroba Fabry'ego, liczba dowodów naukowych na skuteczność terapii może być nieco mniejsza w porównaniu z powszechnymi chorobami a próg efektywności kosztowej wyższy niż powszechnie przyjmowany.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/06/2009 z dnia 16 marca 2009 roku</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Efektywność kliniczna agalzydazy beta jest oparta na przesłankach patofizjologicznych, ale nie została wystarczająco wykazana w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na poprawę przeżycia lub jakości życia pacjentów otrzymujących agalzydazę. Przedstawiono jedynie jej wpływ na zastępcze punkty końcowe w postaci wyników badań laboratoryjnych. Stosowanie agalzydazy beta wiązało się z szeregiem działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i narządu ruchu. Olbrzymi koszt wnioskowanej technologii medycznej nie ma odzwierciedlenia w efektywności klinicznej terapii. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania ze środków publicznych tego leku na tych samych zasadach jak inne leki.</p>

Skróty: ERT - Enzymatyczna Terapia Zastępcza

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Galafold (migalastat) 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie proponuje

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie choroby Fabry'ego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powołany 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>Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci <math>\geq 16</math> roku życia;</li> <li>rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone: <ul style="list-style-type: none"> <li>u mężczyzn głębokim niedoborem aktywności alfa-galaktozydazy (w teście suchej kropli, osoczu, leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach);</li> <li>u mężczyzn i kobiet obecnością patogenicznej mutacji genu GAL A;</li> <li>podwyższonym poziomem lizo-Gb3.</li> </ul> </li> <li>kwalifikacja do leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi;</li> <li>obecność mutacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li><math>GFR \geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Kryteria wykluczające udział w programie	<ol style="list-style-type: none"> <li>brak odpowiedniej mutacji;</li> <li>jednoczesne stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej;</li> <li><math>GFR &lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>dializoterapia;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ol>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.
Kryteria zakończenia udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub karmienie piersią (przerwa w stosowaniu leku na czas ciąży i karmienia);</li> <li>nadwrażliwość na migalastat lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych;</li> <li>brak współpracy pacjenta przy realizacji programu;</li> <li>istotny postęp choroby pomimo leczenia.</li> </ol>
Dawkowanie	Dawkowanie preparatu migalastat zgodnie z aktualną, na dzień wydania decyzji refundacyjnej, Charakterystyką Produktu Leczniczego.

<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wywiad lekarza prowadzącego dotyczący tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych;</li> <li>2) wysokość i masa ciała;</li> <li>3) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</li> <li>4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> <li>5) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej;</li> <li>6) stężenie cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu;</li> <li>7) ogólne badanie moczu;</li> <li>8) poziom kreatyniny i mocznika;</li> <li>9) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR);</li> <li>10) wydalanie białka z moczem – proteinuria i a buminuria;</li> <li>11) poziom lizo-Gb3 w surowicy krwi;</li> <li>12) USG jamy brzusznej z oceną nerek;</li> <li>13) EKG, Echo serca,</li> <li>14) MRI OUN (opcjonalnie);</li> <li>15) badanie audiometryczne;</li> <li>16) konsultacja dermatologiczna (ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratomy; potliwości);</li> <li>17) konsultacja okulistyczna (badanie dna i przedniego odcinka oka);</li> <li>18) konsultacja neurologiczna;</li> <li>19) konsultacja nefrologiczna;</li> <li>20) konsultacja kardiologiczna.</li> </ol>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p><b>2.1 Co 6 miesięcy:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wywiad lekarza prowadzącego dotyczący tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia i objawów gastrologicznych;</li> <li>2) wysokość i masa ciała;</li> <li>3) pomiar ciśnienia tętniczego krwi</li> <li>4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> <li>5) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej;</li> <li>6) stężenie cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu;</li> <li>7) ogólne badanie moczu;</li> <li>8) poziom kreatyniny i mocznika;</li> <li>9) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR);</li> <li>10) wydalanie białka z moczem – proteinuria i a buminuria;</li> <li>11) EKG;</li> <li>12) konsultacja nefrologiczna.</li> </ol> <p><b>2.2 Co 12 miesięcy:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) poziom lyso Gb3 w surowicy krwi;</li> <li>2) USG jamy brzusznej z oceną nerek;</li> <li>3) EKG, Echo serca, MRI serca (opcjonalnie);</li> <li>4) MRI OUN (opcjonalnie);</li> <li>5) badanie audiometryczne;</li> <li>6) konsultacja dermatologiczna (ocena zmian skórnych w kierunku angiokeratoma; potliwości);</li> <li>7) konsultacja okulistyczna (badanie dna i przedniego odcinka oka);</li> <li>8) konsultacja neurologiczna;</li> <li>9) konsultacja nefrologiczna;</li> <li>10) konsultacja kardiologiczna.</li> </ol>
<p><b>Monitorowanie programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>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.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym leku Galafold i obejmuje pacjentów od 16 r. ż. z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego oraz występującą mutacją wrażliwą na działanie migalastatu. Wnioskowany program lekowy „Leczenie choroby Fabry'ego” dodatkowo wyklucza z udziału w nim pacjentów poddawanych dializoterapii oraz precyzuje, iż do PL mogą być włączani pacjenci kwalifikujący się do leczenia migalastatem wg aktualnych rekomendacji klinicznych. Zdaniem profesor Bazan-Sochy zapisy kwalifikujące pacjentów do analizowanego programu lekowego powinny zostać doprecyzowane w większym stopniu (uwagi te szerzej opisano w rozdziale 8 niniejszej analizy).

W ocenianym wskazaniu nie ma obecnie refundowanych produktów leczniczych, aczkolwiek dla części pacjentów w Polsce dostępna jest enzymatyczna terapia zastępcza tj. zarówno agalzydaza alfa jak i agalzydaza beta w ramach programów charytatywnych. Ponadto w 2018 roku oba te leki otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT odnośnie refundacji w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia choroby Fabry'ego.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie produktu leczniczego Galafold do nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy odnośnie grupy limitowej.

#### Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Wyróżnia się dwie postaci choroby:

- klasyczną (związaną z całkowitym brakiem lub aktywnością  $\alpha$ -galaktozydazy A zredukowaną  $<1\%$ , znaczącą akumulacją GL-3 w komórkach i narządach, zazwyczaj dotycząca mężczyzn, z początkiem objawów w okresie dzieciństwa lub młodzieńczym i prowadzącym do wielonarządowych, zagrażających życiu zmian);
- o późnym początku (związaną z mniejszym niedoborem aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A, z objawami rozpoczynającymi się u dorosłych, z różnym stopniem zajęcia narządów i nasilenia zmian).

#### Etiologia i patogenezę

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

#### Rozpoznanie choroby

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

Rozpoznanie potwierdza się lub wyklucza przez oznaczenie stężenia alfa galaktozydazy A w osoczu bądź w surowicy lub pomiar aktywności tego enzymu w leukocytach. Pomocne jest także oznaczenie stężenia Gb3

w surowicy, które wyraźnie wzrasta w przypadku tego schorzenia. Wiarygodną metodą diagnostyczną jest wykrycie mutacji odpowiedzialnej za niedobór aktywności alfa galaktozydazy A, co stanowi podstawę rozpoznania w przypadku heterozygotycznych kobiet, u których często aktywność enzymu mieści się w zakresie wartości referencyjnych. Obecnie rozpoznano już ponad 1000 mutacji genu GLA związanych z chorobą Fabry'ego, z czego ok. 350 to mutacje wrażliwe na działanie migalastatu (występują u ok. 35-50% chorych).

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

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

Główne objawy pojawiające się w wieku młodzieńczym to:

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

W wieku dorosłym dołączają się:

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

Przy braku leczenia przyczynowego, około 30. roku życia nagromadzenie glikosfingolipidów jest na tyle duże, że dochodzi do wystąpienia proteinurii, zwykle niewielkiego stopnia, często z towarzyszącym krwinkomoczem. Dalsza progresja upośledzenia funkcji kłębuszków nerkowych sprawia, że przeciętnie po 8–10 latach u chorego rozwija się niewyrównana niewydolność nerek.

Najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są jednak incydenty sercowo-naczyniowe, które dzieli się na incydenty ostre, takie jak udar mózgu, zawał serca, migotanie komór oraz incydenty przewlekłe pod postacią postępującej niewydolności serca. Powikłania te stają się przyczyną znaczącego skrócenia czasu przeżycia chorych. Badania wskazują, że czas życia mężczyzn z chorobą Fabry'ego jest krótszy od 15 do nawet 20 lat zaś kobiet od 6 do 10 lat w stosunku do przeciętnej długości życia w populacji.

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

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Szacowana częstość występowania choroby Fabry'ego w populacji ogólnej wynosi 1:100 000. Rozpowszechnienie choroby podawane w polskich opracowaniach wynosi 2,5/100 tys. (1/40 tys.) u mężczyzn oraz 0,85/100 tys. (1/117 tys.) w całej populacji. Według danych Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego w Polsce zidentyfikowanych zostało około 70 chorych.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

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

Dostępna jest również terapia chaperonowa. Pierwszym zatwierdzonym w Unii Europejskiej białkiem opiekuńczym przeznaczonym do leczenia chorych  $\geq 16$  r. ż. z chorobą Fabry'ego jest migalastat (lek Galafold). Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne



wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form AGA-a, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe.

Źródła: AWA Fabrazyme 2018, McCafferty 2019, wytyczne PTN 2019.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Według stanowisk eksperckich nadesłanych do AOTMiT w toku prac analitycznych, obecna liczba osób cierpiących na chorobę Fabry'ego w Polsce waha się od 50 do 90. Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego (SRChF), powołując się na wewnętrzne dane, podaje liczbę 80 potwierdzonych przypadków, przy czym w raporcie SRChF z 2018 roku zwrócono uwagę, że faktyczna liczba osób dotkniętych chorobą Fabry'ego w Polsce może być znacznie większa i dotyczyć nawet kilkuset chorych. Świadczyć o tym może częstość populacyjna występowania choroby Fabry'ego (1/117 tys.) oraz stosunek zdiagnozowanych chorych do ogólnej liczby ludności w większości krajów europejskich. Na dzień złożenia wniosku, 26 osób było leczonych enzymatyczną terapią zastępczą w ramach producenckich programów charytatywnych (raport SRChF 2018).

Liczba nowych zachorowań została określona przez ekspertów klinicznych oraz SRChF jako 1 do 3 przypadków rocznie, chociaż w okresie od czerwca 2018 r. do czerwca 2019 r. rzeczywista liczba zdiagnozowanych osób wzrosła z 73 do 80 (raport SRChF 2018, stanowisko SRChF 2019).

W zależności od źródła danych dotyczących wielkości docelowej populacji, waha się ona od 8 do 25 osób. Szczegółowe uzasadnienie dotyczące przyjętej wielkości wnioskowanej populacji w poszczególnych wariantach analizy znajduje w rozdziale 6. AWA (Opis analizy wpływu na budżet).

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.06.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych opisujących metody leczenia choroby Fabry'ego.

Z większości odnalezionych wytycznych wynika, że podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Fabry'ego jest obecnie enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ), w ramach której zamiennie można stosować 2 leki: agalazydazę alfa (Replagal) oraz agalazydazę beta (Fabrazyme). Nowsze wytyczne, kanadyjskie Sirrs 2017, hiszpańskie Calderon 2018 oraz europejskie Wanner 2018, wspominają również o zarejestrowanej w 2016 roku w Europie (i w 2018 roku w USA) terapii chaperonowej, w ramach której obecnie stosowany w tym wskazaniu jest tylko migalastat. Dodatkowo odnaleziono francuską rekomendację Prescrire 2018, w której zawarto informację, iż lek nie stanowi postępu w leczeniu choroby Fabry'ego, a jego działania niepożądane nie są, na dzień wydania rekomendacji, wystarczająco poznane.

Rekomendacje kanadyjskie Sirrs 2017 oraz hiszpańskie Calderon 2018 podkreślają, że terapia chaperonowa migalastatem ma w porównaniu do placebo korzystny wpływ na czynność nerek i przerost lewej komory, ale jest skuteczna tylko u części pacjentów od 16 roku życia, u których występują określone mutacje genów wrażliwe na działanie migalastatu. Autorzy wytycznych wskazują, że pomimo iż nie ma jeszcze długoterminowych dowodów skuteczności, terapia migalastatem może być alternatywą dla pacjentów, którzy nie chcą się poddawać ETZ lub dla których ETZ okazało się nieskuteczne. W wytycznych zaznaczono również, że migalastatu nie można stosować jednocześnie z ETZ oraz w przypadku niewydolności nerek (gdy wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosi <30 ml/min).

Wytyczne Sirrs 2017 wskazują, że wg badania klinicznego Hughes 2017 przejście z ETZ na leczenie migalastatem nie wiązało się z poprawą jakości życia pacjentów, a także że terapia migalastatem nie jest wskazana dla pacjentów, którzy mają problem z terminowym stosowaniem leków (ze względu na to, iż lek należy przyjmować co drugi dzień).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTN 2019 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczą postępowania w chorobie Fabry'ego. <u>Autorzy wytycznych nie wymieniają migalastatu jako potencjalnej opcji terapeutycznej w leczeniu ChF.</u></p> <p>Międzynarodowe standardy i wytyczne terapii jednoznacznie uznają zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) za optymalny sposób leczenia choroby Fabry'ego. Obecnie w leczeniu choroby Fabry'ego w Unii Europejskiej dostępne są dwie postaci ETZ – agalzydaza <math>\beta</math> oraz agalzydaza <math>\alpha</math>. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanego badania porównującego bezpośrednio agalzydazę <math>\beta</math> z agalzydazą <math>\alpha</math>. Dostępne obserwacje wskazują jednak na zależność pomiędzy obserwowanym efektem terapeutycznym a przyjmowaną dawką enzymu.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<p><b>European Expert Consensus Wannier 2018 (Europa)</b> Konflikt interesów: spotkania ekspertów były sponsorowane przez Sanofi Genzyme (producenta Fabrazyme)</p>	<p>Ponieważ choroba Fabry'ego powoduje uszkodzenie tkanek w wielu narządach, podejście terapeutyczne do pacjentów z chorobą Fabry'ego powinno być zintegrowane w kompleksowym planie opieki medycznej. Podstawową opcją terapeutyczną jest enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza alfa i agalzydaza beta).</p> <p>Niedawno w leczeniu choroby Fabry'ego zatwierdzono <b>terapię chaperonową (migalastatem)</b>. Liczba dowodów dotyczących skuteczności tej terapii wzrasta, nie ma jednak jeszcze danych dotyczących długoterminowych korzyści tego leczenia. Inne, jak terapia redukująca powstawanie szkodliwego substratu (Substrate Reduction Therapy) i terapia genowa są obecnie w fazie badań klinicznych.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<p><b>Calderon 2018 (Hiszpania)</b> Konflikt interesów: niektórzy autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne wymieniają enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ) jako podstawę leczenia choroby Fabry'ego, natomiast terapię <b>migalastatem</b> wskazują jako opcję w tej chorobie.</p> <p>Leczenie pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomendowana jest enzymatyczna terapia zastępcza w standardowej dawce (STRONG);</li> <li>• sugeruje się, że <b>migalastat</b> może być alternatywą dla pacjentów z wrażliwymi mutacjami genetycznymi, którzy nie chcą poddawać się ETZ, lub dla których ETZ okazało się nieskuteczne (WEAK);</li> <li>• <b>migalastatu</b> nie można stosować razem z ETZ ze względu na brak badań dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii łączonej (STRONG);</li> <li>• w przypadku pacjentów z ChF, którzy stosują ETZ lub terapię <b>migalastatem</b>, sugeruje się przestrzeganie ogólnych schematów leczenia powikłań sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek i chorób naczyń mózgowych, zgodnie ze standardami wytycznych klinicznych dotyczących kontrolowania takich powikłań (WEAK) .</li> <li>• zaleca się, aby nie zmieniać leczenia ETZ lub terapią chaperonową nawet pomimo dużego upośledzenia narządu docelowego. Wskazania dla <b>migalastatu</b> wykluczają jego stosowanie, jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosi &lt;30 ml/min (STRONG).</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <b>STRONG</b> - silna rekomendacja <b>WEAK</b> - słaba rekomendacja</p>
<p><b>Prescrire 2018 (Francja)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania migalastatu u pacjentów z chorobą Fabry'ego.</p> <p>Brak dowodów skuteczności leku, a działania niepożądane są ciągle niedostatecznie poznane.</p> <p>Nowy lek nie może być uważany za postęp terapeutyczny tylko dlatego, że ma nowy mechanizm i jest przyjmowany doustnie. Musi również udowodnić skuteczność w oparciu o kliniczne punkty końcowe, co nie ma miejsca w przypadku migalastatu.</p> <p>Obecnie znane działania niepożądane leku obejmują głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe i ból głowy, ale nadal istnieje wiele niewiadomych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i>
<p><b>Sirrs 2017 (Kanada)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Terapię z wyboru w leczeniu choroby Fabry'ego (ChF) jest zastępcza terapia enzymatyczna (ETZ) lub terapia chaperonowa (jedyną obecnie dopuszczoną w Kanadzie jest terapia <b>migalastatem</b>).</p> <p>Wyboru terapii należy dokonać indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta. ETZ jest odpowiednia dla wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego, niezależnie od statusu mutacji. Natomiast terapia chaperonem działa tylko u pacjentów, którzy mają mutacje zdolne do wiązania przez chaperon, a zatem może być brana pod uwagę tylko u części pacjentów. W Kanadzie migalastat nie jest wskazany u dzieci poniżej 18 r. ż. Dodatkowo jest mało danych na temat stosowania migalastatu (a także ETZ) w populacji ≥ 65 lat.</p> <p>Wykazano, że migalastat ma w porównaniu do placebo korzystny wpływ na czynność nerek i przerost lewej komory (na podst. badania Germain 2016) u pacjentów z podatnymi mutacjami. Pacjenci leczeni ETZ po zmianie leczenia na migalastat wykazali stabilną czynność nerek i parametry pracy serca. Jednak badania te obejmowały pacjentów z bardzo łagodnymi objawami i nie obejmowały pacjentów z wysokim poziomem białkomoczu, który jest znany czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek w chorobie Fabry'ego. Nie są jeszcze dostępne dane na temat skuteczności migalastatu u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą lub z czasem trwania leczenia powyżej 2 lat. Należy również zauważyć, że przejście z ETZ na leczenie doustne migalastatem nie spowodowało poprawy wskaźników jakości życia (wg badania Hughes 2017). Zmiana leku z ETZ na migalastat nie jest również zalecana u pacjentów, którzy mają problem z terminowym stosowaniem leków.</p> <p>Informację o wrażliwości danej mutacji na działanie migalastatu, klinicyści mogą znaleźć w bazie danych opublikowanej na stronie internetowej producenta. Należy mieć na uwadze, że mutacje GLA obecnie uważane za podatne na terapię opiekuńczą migalastatem, mogą zmienić tę podatność, jeśli zmianie ulegnie test weryfikujący.</p> <p>Wiele z objawów sercowych w chorobie Fabry'ego może być spowodowana nadciśnieniem. W przypadku znacznego nadciśnienia należy w pierwszej kolejności rozważyć jego odpowiednią kontrolę przez 12 miesięcy [II-2, B].</p> <p>Obecność poważnej choroby neurologicznej (udar, ostry ubytek słuchu), często z nieodwracalnym uszkodzeniem OUN, wskazuje na ciężką chorobę Fabry'ego. Z tego powodu ciężkie zdarzenia neurologiczne są uważane za wskazanie do leczenia w celu zapobiegania rozwojowi powłok poza OUN [III, F].</p> <p>Ból nie jest uważany za wskazanie do leczenia którąkolwiek terapią ChF u większości pacjentów [I, E].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I - dowody z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego RCT; II-1 - dowody z dobrze zaprojektowanych badań kontrolnych bez randomizacji; II-2 - dowody z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub opisy przypadków; II-3 - dowody uzyskane z porównań między czasami i miejscami, z interwencją lub bez niej lub wyniki niekontrolowanych eksperymentów; III - opinie uznanych autorytetów oparte na praktyce klinicznej</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - solidne dowody za rekomendacją interwencji; B - średnie dowody za rekomendacją interwencji; C - sprzeczne dowody nie pozwalają na wydanie rekomendacji; D - średnie dowody przeciwko rekomendowaniu interwencji; E - solidne dowody przeciwko rekomendowaniu interwencji; F - niewystarczające dowody, aby wydać rekomendację</i></p>
<p><b>Politei 2016 (Międzynarodowi eksperci)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu występującego u pacjentów z chorobą Fabry'ego.</p> <p>Leczenie bólu związanego z ChF obejmuje terapię specyficzną dla choroby (ETZ) oraz wspomagające leczenie objawowe lekami przeciwbólowymi. Dowody kliniczne wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia ETZ wiąże się z lepszymi wynikami klinicznymi, zmniejszając lub opóźniając rozwój nieodwracalnych uszkodzeń nerek i serca.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>
<p><b>EFWG 2015 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Eksperci wydający rekomendację zgodzili się, że leczenie powinno być różnicowane w zależności od płci oraz postaci choroby Fabry'ego (klasyczna lub nie-klasyczna). U mężczyzn z klasyczną postacią choroby należy rozważyć ETZ od 16 roku życia, pomimo braku objawów ze strony narządów [IIB]. W przypadku dotknięcia chorobą narządów leczenie powinno być podjęte u wszystkich mężczyzn oraz u kobiet z klasyczną ChF [I], natomiast u kobiet z nie-klasyczną postacią choroby należy przynajmniej rozważyć leczenie. Leczenie nie powinno być przerywane u pacjentów dializowanych, nawet jeżeli nie kwalifikują się do przeszczepu nerki. Istniały rozbieżności wśród ekspertów odnośnie leczenia chłopców poniżej 16 roku życia z klasyczną postacią choroby, a także rozpoczynania leczenia u pacjentów z początkowymi objawami sercowymi.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że interwencja jest skuteczna; II - sprzeczne dowody i/lub różnica opinii na temat skuteczności interwencji; IIA - siła dowodów/opinii przemawia na korzyść skuteczności interwencji; IIB - siła dowodów/opinii jest dużo mniej znacząca; III - dowody i/lub ogólna zgoda, że interwencja jest nieskuteczna.</i></p>
<p><b>LSD Expert Advisory Group 2013 (Wielka Brytania)</b></p>	<p>Rozpoczęcie leczenia jest zalecane u pacjentów objawowych, a szczególnie wówczas, gdy doszło do manifestacji objawów choroby Fabry'ego ze strony serca i układu naczyniowego, nerek lub układu nerwowego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
Konflikt interesów: Brak informacji	<p>i mózgu. Zaleca się stosowanie ETZ w postaci agalzydazy beta w dawce 1 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub agalzydazy alfa w dawce 0,2 mg/kg m. c. co 2 tyg.</p> <p>Kryteria włączenia pacjentów do leczenia:</p> <table border="1" data-bbox="411 338 1447 1267"> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 338 571 539"><b>Nerki</b></td> <td data-bbox="572 338 1447 539">           Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotny klinicznie spadek GFR (<math>&lt; 80</math> ml/min) skorygowany o wiek</li> <li>• proteinuria <math>&gt; 300</math> <math>\mu\text{g}/24</math> h u mężczyzn</li> <li>• mikroa buminuria u mężczyzn, w przypadku gdy zostały stwierdzone zmiany śródłonkowe, naczyniowe lub śródmiąższowe</li> <li>• utrzymująca się mikroa buminuria u dzieci, stwierdzona na podstawie badania próbek porannego moczu w 3 kolejnych dniach lub w ciągu miesiąca</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 542 571 992"><b>Serce</b></td> <td data-bbox="572 542 1447 992">           Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertrofia lewej komory wg kryteriów Romhilita-Estesa lub Cornell</li> <li>• izolowane zaburzenia repolaryzacji przy braku innych niż ch. Fabry'ego czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie czy zwężenie zastawki aortalnej</li> <li>• zaburzenia przewodzenia: krótki odstęp PR, blok serca 1., 2., lub 3. stopnia, blok odnogi pęczka Hisa</li> <li>• zwiększona masa lewej komory u pacjentów z remodelingiem koncentrycznym lub hipertrofią wg kryteriów Devereux (1977, 1986)</li> <li>• zwiększona grubość ściany lewej komory (13 mm w którymkolwiek z segmentów)</li> <li>• powiększanie lewego przedsionka</li> <li>• pogrubienie/niewydolność zastawek</li> <li>• zaburzenia skurczu serca (zaburzenia kurczliwości regionalnej ścian lub redukcja frakcji wyrzutowej lewej komory serca <math>&lt; 50\%</math>)</li> <li>• zaburzenia rozkurczu w ocenie metodą Dopplera skorygowane o wiek</li> <li>• arytmia (bradyarytmia, arytmia przedsionkowa, tachykardia komorowa) w EKG</li> <li>• choroba niedokrwienna serca potwierdzona testem wysiłkowym oraz obrazowaniem PET, przy braku istotnej angiograficznie choroby naczyń wieńcowych</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 994 571 1167"><b>Układ nerwowy</b></td> <td data-bbox="572 994 1447 1167">           Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowany ból prowadzący do zmiany stylu lub jakości życia</li> <li>• udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu przy braku innych niż ChF czynników ryzyka</li> <li>• potwierdzone w obrazowaniu rezonansem magnetycznym postępujące nieprawidłowości w strukturze mózgu</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1169 571 1267"><b>Układ pokarmowy</b></td> <td data-bbox="572 1169 1447 1267">           Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający poniższe kryterium:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból, wymioty lub zmiany w funkcjonowaniu jelit, które istotnie wpływają na jakość życia po wykluczeniu innych niż ChF przyczyn</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="411 1270 1447 1305"><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>	<b>Nerki</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotny klinicznie spadek GFR (<math>&lt; 80</math> ml/min) skorygowany o wiek</li> <li>• proteinuria <math>&gt; 300</math> <math>\mu\text{g}/24</math> h u mężczyzn</li> <li>• mikroa buminuria u mężczyzn, w przypadku gdy zostały stwierdzone zmiany śródłonkowe, naczyniowe lub śródmiąższowe</li> <li>• utrzymująca się mikroa buminuria u dzieci, stwierdzona na podstawie badania próbek porannego moczu w 3 kolejnych dniach lub w ciągu miesiąca</li> </ul>	<b>Serce</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertrofia lewej komory wg kryteriów Romhilita-Estesa lub Cornell</li> <li>• izolowane zaburzenia repolaryzacji przy braku innych niż ch. Fabry'ego czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie czy zwężenie zastawki aortalnej</li> <li>• zaburzenia przewodzenia: krótki odstęp PR, blok serca 1., 2., lub 3. stopnia, blok odnogi pęczka Hisa</li> <li>• zwiększona masa lewej komory u pacjentów z remodelingiem koncentrycznym lub hipertrofią wg kryteriów Devereux (1977, 1986)</li> <li>• zwiększona grubość ściany lewej komory (13 mm w którymkolwiek z segmentów)</li> <li>• powiększanie lewego przedsionka</li> <li>• pogrubienie/niewydolność zastawek</li> <li>• zaburzenia skurczu serca (zaburzenia kurczliwości regionalnej ścian lub redukcja frakcji wyrzutowej lewej komory serca <math>&lt; 50\%</math>)</li> <li>• zaburzenia rozkurczu w ocenie metodą Dopplera skorygowane o wiek</li> <li>• arytmia (bradyarytmia, arytmia przedsionkowa, tachykardia komorowa) w EKG</li> <li>• choroba niedokrwienna serca potwierdzona testem wysiłkowym oraz obrazowaniem PET, przy braku istotnej angiograficznie choroby naczyń wieńcowych</li> </ul>	<b>Układ nerwowy</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowany ból prowadzący do zmiany stylu lub jakości życia</li> <li>• udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu przy braku innych niż ChF czynników ryzyka</li> <li>• potwierdzone w obrazowaniu rezonansem magnetycznym postępujące nieprawidłowości w strukturze mózgu</li> </ul>	<b>Układ pokarmowy</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający poniższe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból, wymioty lub zmiany w funkcjonowaniu jelit, które istotnie wpływają na jakość życia po wykluczeniu innych niż ChF przyczyn</li> </ul>
<b>Nerki</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotny klinicznie spadek GFR (<math>&lt; 80</math> ml/min) skorygowany o wiek</li> <li>• proteinuria <math>&gt; 300</math> <math>\mu\text{g}/24</math> h u mężczyzn</li> <li>• mikroa buminuria u mężczyzn, w przypadku gdy zostały stwierdzone zmiany śródłonkowe, naczyniowe lub śródmiąższowe</li> <li>• utrzymująca się mikroa buminuria u dzieci, stwierdzona na podstawie badania próbek porannego moczu w 3 kolejnych dniach lub w ciągu miesiąca</li> </ul>								
<b>Serce</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertrofia lewej komory wg kryteriów Romhilita-Estesa lub Cornell</li> <li>• izolowane zaburzenia repolaryzacji przy braku innych niż ch. Fabry'ego czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie czy zwężenie zastawki aortalnej</li> <li>• zaburzenia przewodzenia: krótki odstęp PR, blok serca 1., 2., lub 3. stopnia, blok odnogi pęczka Hisa</li> <li>• zwiększona masa lewej komory u pacjentów z remodelingiem koncentrycznym lub hipertrofią wg kryteriów Devereux (1977, 1986)</li> <li>• zwiększona grubość ściany lewej komory (13 mm w którymkolwiek z segmentów)</li> <li>• powiększanie lewego przedsionka</li> <li>• pogrubienie/niewydolność zastawek</li> <li>• zaburzenia skurczu serca (zaburzenia kurczliwości regionalnej ścian lub redukcja frakcji wyrzutowej lewej komory serca <math>&lt; 50\%</math>)</li> <li>• zaburzenia rozkurczu w ocenie metodą Dopplera skorygowane o wiek</li> <li>• arytmia (bradyarytmia, arytmia przedsionkowa, tachykardia komorowa) w EKG</li> <li>• choroba niedokrwienna serca potwierdzona testem wysiłkowym oraz obrazowaniem PET, przy braku istotnej angiograficznie choroby naczyń wieńcowych</li> </ul>								
<b>Układ nerwowy</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający $\geq 1$ z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowany ból prowadzący do zmiany stylu lub jakości życia</li> <li>• udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu przy braku innych niż ChF czynników ryzyka</li> <li>• potwierdzone w obrazowaniu rezonansem magnetycznym postępujące nieprawidłowości w strukturze mózgu</li> </ul>								
<b>Układ pokarmowy</b>	Do leczenia <b>kwalfikowani są</b> pacjenci spełniający poniższe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból, wymioty lub zmiany w funkcjonowaniu jelit, które istotnie wpływają na jakość życia po wykluczeniu innych niż ChF przyczyn</li> </ul>								

Skróty: ChF - choroba Fabry'ego, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza (ang. Enzyme Replacement Therapy),

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku przygotowania opracowania otrzymano 3 odpowiedzi od ekspertów klinicznych oraz 1 odpowiedź od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.


Wg ekspertów głównym problemem przy stosowaniu dostępnych opcji leczenia choroby Fabry'ego jest brak ich skuteczności. Obecne leczenie ma jedynie charakter objawowy lub podtrzymujący życie, natomiast jedyną skuteczną terapią (enzymatyczna terapia zastępcza) jest zbyt droga by pacjenci mogli ją kupować we własnym zakresie. Prof. Książyk jako potencjalny problem w związku ze stosowaniem migalastatu widzi wzrastającą liczbę rozpoznań choroby, a jako źródło potencjalnych nadużyć - lobbowanie stowarzyszeń pacjenckich.

Natomiast zdaniem prof. Bazan-Sochy potencjalnym problemem może być dostępność migalastatu tylko dla wybranej grupy pacjentów z mutacjami wrażliwymi na działanie tego leku. Do zalet migalastatu ekspertka zalicza możliwość przyjmowania go doustnie, lepszą penetrację leku do tkanek i narządów oraz potencjalnie stałe stężenie w tkankach. Zdaniem prof. Bazan-Sochy konieczne jest dokładne sprecyzowanie kryteriów włączenia do leczenia, w innym przypadku może nastąpić "nadkwalifikacja" pacjentów do tej terapii.

Zdaniem ekspertów największą korzyść ze stosowania migalastatu odniosą młodzi pacjenci głównie płci męskiej, natomiast nie skorzystają osoby ze schyłkową niewydolnością narządów. Szczegóły opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	Prof. dr hab. n. med. Stanisława Bazan-Socha Oddział Alergii i Immunologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Leczenie ma jedynie charakter objawowy lub podtrzymujący życie	Koszt ERT	Obecnie brak możliwości leczenia enzymatyczną terapią zastępczą lub migalastatem (terapia chaperonowa) w ramach refundacji NFZ. Dostępne są jedynie leki objawowe, które nie są w pełni skuteczne, a przede wszystkim nie zatrzymują istotnej progresji zmian narządowych i nie zapobiegają dalszemu rozwojowi zmian degeneracyjnych w ich obrębie.
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Brak wpływu na postęp choroby i jej powikłań.	Wzrastająca liczba rozpoznań	1) Jest to lek dostępny tylko dla wybranej grupy osób z konkretnym typem mutacji - konieczna wstępna weryfikacja genetyczna typu mutacji. 2) Nie jest to standard postępowania w chorobie Fabry'ego, takim jest enzymatyczna terapia zastępcza, ale: 1) Jest to lek doustny, co stanowi jego największą zaletę, nie wymaga tak jak terapia enzymatyczna wlewów co 2 tygodnie w warunkach hospitalizacji, nie wiąże się z ryzykiem immunizacji, 2) Jako mała cząstka teoretycznie powinien charakteryzować się lepszą penetracją do tkanek i narządów, w tym do mięśnia sercowego i mózgowia, 3) Teoretycznie powinien charakteryzować się też stałym stężeniem w tkankach.
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	Brak	Lobby stowarzyszeń pacjenckich	Nie wszystkie osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby Fabry'ego i obecnością mutacji genu $\alpha$ -galaktozydazy A wrażliwej na migalastat powinny być objęte leczeniem. Jeśli objawy są niewielkie, a funkcja narządów wewnętrznych stabilna, leczenie nie powinno być włączane. Z kolei lek doustny jest łatwy w stosowaniu i obawiam się "nadkwalifikacji" pacjentów do terapii, stąd konieczne jest dokładne sprecyzowanie kryteriów włączenia do leczenia. Program terapeutyczny z migalastatem, podobnie jak w przypadku enzymatycznej terapii zastępczej, powinien być ograniczony do tych osób, które w oparciu o wiedzę medyczną odniosą największą korzyść z terapii - są to przede wszystkim młode osoby płci męskiej, ale również niektóre płci żeńskiej z obecną manifestacją narządową.
<b>Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	Brak danych / doświadczeń.	Pacjenci z odpowiednią mutacją (ok. 30% chorych).	Największą korzyść odniosą młodzi objawowi chorzy - głównie płci męskiej, ale także wybrane osoby płci żeńskiej, z zajęciem narządów wewnętrznych, ale przed rozwojem nieodwracalnych zmian degeneracyjnych i zwłóknienia narządów, tak samo jak w przypadku terapii enzymatycznej.

Ekspert		Prof. dr hab. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	Prof. dr hab. n. med. Stanisława Bazan-Socha Oddział Alergii i Immunologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Brak danych / doświadczeń.	Pozostałe 70%	Nie skorzystają osoby ze schyłkową niewydolnością narządów - musi być to uwzględnione w kryteriach włączenia i wyłączenia z programu. Należy też lepiej sprecyzować kryteria włączenia - nie wszyscy pacjenci z mutacją genu powinni być włączeni do programu, np. jeśli występują tylko objawy polineuropatyczne lub ze strony przewodu pokarmowego, stosunkowo niewielkie, bez cech ewidentnego zajęcia serca, CSN czy nerek, to taki pacjent nie powinien być leczony. Z kolei pierwsze objawy zajęcia narządów wewnętrznych takich jak serce, nerki czy CSN powinny skłaniać do niezwłocznego rozpoczęcia terapii, bo wówczas jest największa szansa na zatrzymanie progresji zmian narządowych. Nie sądzę także, aby wariant late-onset z rozpoznaną chorobą np. w 50-tym czy 60-tym roku życia był zawsze wskazaniem do terapii. Nawet dane literaturowe wskazują, że tacy pacjenci nie odnoszą korzyści z terapii, w sytuacji gdy jedyną manifestacją choroby jest np. stabilna kardiomiopatia przerostowa.

Skróty: CSN - centralny system nerwowy

Wg Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego obecnie opieka nad chorymi sprowadza się jedynie do leczenia objawowego (środki przeciwbólowe), a także zaleczania skutków choroby (dializy, przeszczepy nerek, opieka medyczna po udarze mózgu czy zawale serca). Rozpoczęcie refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego pozwoli na łatwiejszy dostęp do diagnostyki i badań genetycznych. Korzystne, zarówno dla pacjenta jak i płatnika publicznego, będzie również możliwość przyjmowania leku w domu, co pozwoli uniknąć hospitalizacji części pacjentów i ryzyka powstałego w wyniku infuzji dożylnych.

Opinię Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Opinie organizacji pacjenckich**

Pytanie z formularza	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
<b>Ilu pacjentów ma zdiagnozowaną w Polsce chorobę Fabry'ego</b>	Na chwilę obecną Stowarzyszenie posiada wiedzę o chorych w liczbie 80 osób, jednak szacujemy, że w Polsce osób cierpiących na tę chorobę może być około 120-150. Nie posiadamy informacji ilu z tych osób została postawiona diagnoza. Oszacowanie liczby chorych jest częściowo możliwe ze względu na sposób dziedziczenia choroby Fabry'ego i na tym między innymi oparte są powyższe wyliczenia.
<b>Ilu chorych to osoby w wieku przynajmniej 16 lat</b>	Zakładając, że w Polsce cierpiących na chorobę Fabry'ego jest 150 osób, szacujemy, iż 120 z nich to osoby w wieku przynajmniej 16 lat.
<b>Zakładając bezpłatny dostęp zarówno do leczenia ETZ jak i migalastatem, jaki odsetek spośród osób kwalifikujących się do leczenia MIG wybierze mimo to leczenie ETZ</b>	Ze względu na to, że część pacjentów (ok. 25 osób) przyjmuje obecnie ETZ w programach charytatywnych producentów tych leków, możemy zakładać, że nawet w sytuacji kwalifikowania się do leczenia migalastatem nie zdecydowaliby się oni zmienić formy leczenia. Zakładamy, że pacjenci, którzy dobrze znoszą obecne leczenie, nie będą chcieli wprowadzać żadnych zmian w stosowanej terapii. Oczywiście taka decyzja powinna być podjęta każdorazowo w rozmowie pacjenta z lekarzem. Wśród osób, które nigdy nie były leczone (czyli wśród większości chorych), z pewnością leczenie migalastatem będzie cieszyło się większym zainteresowaniem, ze względu na dużo łatwiejszą formę podania leku oraz mniejszą ingerencję terapii w życie pacjenta.
<b>U ilu osób rocznie w Polsce diagnozuje się chorobę Fabry'ego</b>	Ze względu na to, że choroba Fabry'ego jest chorobą rzadką, jej diagnoza może potrwać od kilku do nawet kilkunastu lat. Jako Stowarzyszenie mamy kontakt jedynie z niektórymi z chorych, co znacznie zawęża naszą perspektywę, jednak szacujemy, że rocznie diagnozowane są 2-3 osoby z chorobą Fabry'ego. Zwiększenie świadomości na temat choroby, a także dostęp do leczenia z pewnością będą miały pozytywny wpływ na diagnostykę w tej dziedzinie, co może wiązać się ze zwiększeniem liczby chorych.
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Obecnie żadne z dostępnych w Europie form leczenia nie jest dostępne dla pacjentów w Polsce. Opieka nad chorymi sprowadza się jedynie do leczenia objawowego (środki przeciwbólowe), a także zaleczania skutków choroby (dializy, przeszczepy nerek, opieka medyczna po udarze mózgu czy zawale serca). Jedynie wpisanie terapii dedykowanej chorobie Fabry'ego na listę leków refundowanych może zapewnić pacjentom dostęp do właściwego leczenia.

Pytanie z formularza	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
<b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w chorobie Fabry'ego</b>	Przede wszystkim łatwiejszy dostęp do diagnostyki i badań genetycznych. Wielu pacjentów wie, że choruje na chorobę Fabry'ego, jednak nigdy nie otrzymało takiej diagnozy od lekarza. W przypadku dostępu do refundowanego leczenia, zarówno ETZ, jak i również migalastatem, odpowiednia diagnostyka będzie niezbędna do dobrania właściwej, dedykowanej pacjentowi, terapii. Zwiększenie świadomości i wiedzy na temat chorób rzadkich, takich jak choroba Fabry'ego, pozwoli na to, aby pacjent otrzymał fachową i rzetelną poradę oraz opiekę w gabinecie lekarskim.
<b>Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii</b>	Migalastat jest lekiem podawanym doustnie w związku z czym przyjmowanie terapii może odbywać się w sposób łatwy, w warunkach domowych. Jest to korzystne zarówno dla pacjenta (oszczędność czasu, pieniędzy na dojazd do szpitala, brak konieczności zwolnienia z pracy na czas podania leku, wyeliminowanie ryzyka i skutków płynących z iniekcji dożylnnej), jak również dla NFZ (brak konieczności przyjmowania pacjentów na oddział w odstępach dwóch tygodni, brak konieczności podania infuzji dożylnnej, opieki na czas podania).
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Brak możliwości leczenia wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego ze względu na mutacje genetyczne niekwalifikujące do leczenia migalastatem.
<b>Inne uwagi</b>	Zapewnienie pacjentom z chorobą Fabry'ego właściwego leczenia pozwoli im zachować normalne i aktywne życie zarówno zawodowe jak i prywatne. Wprowadzenie leczenia odpowiednio wcześniej daje szanse na powstrzymanie postępu choroby, a także uniknięcie takich skutków, jak niewydolność nerek, udary mózgu, czy kardiologiczne stany zagrażające życiu. Jako Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego mamy świadomość iż leczenie chorób rzadkich jest zwykle dużo kosztowniejsze, niż leczenie chorób powszechnie występujących w społeczeństwie, jednak refundowanie terapii dla choroby Fabry'ego rozpatrujemy jako inwestycję państwa na przyszłość. Inwestycję, która pozwoli na oszczędności w hospitalizacji, zabiegach chirurgicznych, interwencjach medycznych czy rehabilitacji nieleczonych pacjentów, a także da możliwość na utrzymanie w pełni sprawnego i produktywnego obywatela przyczyniającego się do wzrostu gospodarki w kraju.

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza (ang. Enzyme Replacement Therapy),

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019 poz. 50), obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne produkty lecznicze.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator główny dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał brak aktywnego leczenia (placebo), a jako komparatory dodatkowe agalzydazę alfa i agalzydazę beta. Poniżej przedstawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

**Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak aktywnego leczenia (placebo). Jako komparatory dodatkowe przyjęto agalzydazę alfa i agalzydazę beta.	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. Obecnie w Europie dostępne są dwa preparaty analogu $\alpha$ -galaktozydazy: agalzydaza $\alpha$ i agalzydaza $\beta$ . Żadna z tych substancji nie jest refundowana w Polsce, jednak część pacjentów stosuje tę terapię w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta. 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	Zarówno przegląd odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opinie ekspertów klinicznych wskazują, że wybór komparatorów jest zasadny.

#### Komentarz Agencji:

Pomimo, że agalzydaza alfa (Replagal) jak i agalzydaza beta (Fabrazyme) nie są obecnie refundowane w analizowanym wskazaniu, oba te leki są stosowane przez część pacjentów w ramach programów

charytatywnych. Dodatkowo w 2018 roku zarówno Replagal i Fabrazyme otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT w leczeniu choroby Fabry'ego i obecnie toczy się proces refundacyjny tych leków.



## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Galafold (migalastat) w leczeniu choroby Fabry'ego, w związku z oceną zasadności jego finansowania w ramach proponowanego programu lekowego.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag
Interwencja	Migalastat w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Interwencja inna niż wymieniona lub stosowana niezgodnie z ChPL	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparator główny: placebo + BSC,</li> <li>komparator dodatkowy: enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza <math>\alpha</math> i agalzydaza <math>\beta</math>)</li> </ul>	Komparator inny niż wymienione lub komparator stosowany niezgodnie z zaleceniami ChPL	Brak uwag
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia nerkowe;</li> <li>zdarzenia sercowe;</li> <li>zdarzenia naczyniowo-mózgowe;</li> </ul> </li> <li>czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>współczynnik przesączania kłębuszkowego;</li> <li>stężenia białka w dobowej dawce moczu;</li> </ul> </li> <li>czynność serca: <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik masy lewej komory;</li> <li>frakcja wyrzutowa lewej komory;</li> <li>inne parametry sercowe;</li> </ul> </li> <li>wyniki zgłaszane przez pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia;</li> <li>ból;</li> <li>objawy żołądkowo-jelitowe;</li> </ul> </li> <li>parametry biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie lizo-Gb3 w osoczu;</li> <li>stężenie GL-3 w dobowej dawce moczu;</li> <li>aktywność <math>\alpha</math>-galaktozydazy A;</li> </ul> </li> </ul> <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Punkty końcowe niezgodne z założonymi</li> <li>Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki</li> </ul>	Zdaniem analityków Agencji punkty końcowe zostały wybrane prawidłowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne,</li> <li>z randomizacją,</li> <li>z grupą kontrolną.</li> </ul> Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA.	Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w języku polskim, niemiecki, francuskim lub angielskim</li> </ul>	Publikacje w innych językach niż w kryteriach włączenia	Brak uwag

Skróty: BSC - najlepsze leczenie wspomagające; RCT – badanie kliniczne z randomizacją, HTA - ocena technologii medycznych (health technology assessment)

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w trzech bazach informacji medycznych: MEDLINE przez PubMed, Embase przez Elsevier oraz The Cochrane Library oraz Center for Reviews and Dissemination. Jako datę odcięcia wyszukiwania podano 6 września 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, natomiast nieprawidłowo w zakresie kwalifikacji odnalezionych badań (do analizy nie włączono abstraktu Muentze 2018, które zostało odnalezione w ramach kontrolnego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji). Abstrakt Muentze 2018, podobnie jak i pełną publikację Muentze 2019, włączono do analizy w ramach uzupełnień analizy klinicznej zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przesłanych przez wnioskodawcę.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (migalastat, Galafold) oraz jednostki chorobowej (choroba Fabry'ego). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 24 maja 2019, a selekcja abstraktów została dokonana przez dwóch analityków Agencji.

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

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawca włączył 2 badania randomizowane:

- badanie FACETS oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu z placebo (opisane w publikacjach Germain 2016, Schiffmann 2018, Mauer 2017 oraz Germain 2019),
- badanie ATTRACT porównujące stosowanie migalastatu z komparatorem dodatkowym czyli enzymatyczną terapią zastępczą (opisane w publikacjach Hughes 2017, Hughes 2019).

Ponadto w analizie zaprezentowano wyniki prospektywnego, jednoramiennego badania efektywności praktycznej migalastatu opisanego w publikacji Muentze 2019 oraz w abstraktach Muentze 2017 i Muentze 2018.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę 2 badań RCT włączonych do analizy klinicznej (FACETS oraz ATTRACT).

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>FACETS</b> <u>Źródło finansowania:</u>	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku od 16 do 74 lat, u których rozpoznano chorobę Fabry'ego</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w 6 miesiącu w</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Amicus Therapeutics	<p>kliniczne III fazy, hipoteza <i>superiority</i>.</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa migalastat: 150 mg co 2 dzień; Grupa PLC: 150 mg co 2 dzień;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy, dodatkowo 18-miesięczny okres obserwacji open-label w czasie którego pacjenci mogli przejść na leczenie migalastatem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona mutacja GLA, wrażliwa na migalastat w badaniach in vitro;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia ETZ na min 6 miesięcy przed wizytą kontrolną do badania;</li> <li>pacjenci przyjmujący inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) musieli przyjmować stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą kontrolną do badania.</li> <li>od kobiet mogących zająć w ciąży oraz wszystkich mężczyzn wymagana abstynencja seksualna lub stosowanie medycznie akceptowanych metod kontroli urodzeń podczas badania i przez 30 dni po ukończeniu badania</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy przeszli lub planują poddać się przeszczepieniu nerki lub są obecnie poddawani dializie;</li> <li>pacjenci z eGFR &lt;30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;</li> <li>pacjentki w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>pacjenci z historią alergii lub wrażliwości na badane leki lub inne iminocukry (np. miglustat, miglitol);</li> <li>pacjenci, którzy są lub kiedykolwiek byli leczeni migalastatem;</li> <li>pacjenci z dowolnymi współistniejącymi chorobami lub jednocześnie stosowanymi lekami, uważane za bezwzględne przeciwwskazanie do biopsji nerki lub mogące uniemożliwić dokładną interpretację danych z badań;</li> <li>pacjenci w opinii badacza nie kwalifikujący się do badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa migalastat: 34 Grupa PLC: 33</p>	<p>stosunku do wartości początkowych*;</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana szacowanego GFR w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>zmiana zmierzonego GFR w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>zmiana stężenia białka w dobowej zbiorce moczu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVMI) w porównaniu do wartości początkowych;</li> <li>zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w porównaniu do wartości początkowych**;</li> <li>zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT) w porównaniu do wartości początkowych**;</li> <li>jakość życia**;</li> <li>zmiany w ocenie objawów żołądkowo-jelitowych w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>ocena bólu**;</li> <li>procentowa zmiana ilości inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek;</li> <li>odsetek śródmiąższowych naczyń włosowatych nerek bez inkluzji GL-3*;</li> <li>średnia zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>średnia zmiana stężenia GL-3 w dobowej zbiorce moczu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>
<p><b>ATTRACT</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amicus Therapeutics</p>	<p>Międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, hipoteza: <i>non-inferiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa migalastat: 150 mg co 2 dzień; Grupa ETZ: agalzydaza alfa - 0,2 mg/kg co 2 tygodnie, agalzydaza beta - 1 mg/kg co 2 tygodnie,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 miesięcy, a następnie 12-mies. open-label follow-up, w czasie którego pacjenci mogli zmienić leczenie z ETZ na migalastat.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku od 16 do 74 lat, u których rozpoznano chorobę Fabry'ego;</li> <li>potwierdzona mutacja GLA, wrażliwa na migalastat w badaniach in vitro;</li> <li>pacjenci leczeni ETZ od ponad 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>pacjenci przyjmujący ETZ w stabilnej dawce w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, która odpowiada co najmniej 80% normalnej dawki leku;</li> <li>GFR ≥ 30mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>pacjenci przyjmujący inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) musieli przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą pierwszą;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana szacowanego GFR<sub>CKD-EPI</sub> w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>zmiana zmierzonego GFR<sub>iohexol</sub> w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia nerkowego (spadek oszacowanego GFR<sub>CKDE</sub> ≥15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> przy zmniejszeniu oszacowanego GFR &lt;90mL/min/1,73m<sup>2</sup> w stosunku do wartości początkowych; wzrost stężenia dobowego wydalania białka w moczu ≥33%, przy zwiększonym stężeniu białka ≥ 300 mg w stosunku do wartości początkowych);</li> <li>odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia sercowego (zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• od kobiet mogących zajść w ciążę oraz wszystkich mężczyzn wymagana abstynencja seksualna lub stosowanie medycznie akceptowanych metod kontroli urodzeń podczas badania i przez 30 dni po ukończeniu badania;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci, którzy przeszli lub planują poddać się przeszczepieniu nerki lub jakimkolwiek innym przeszczepom narządów stałych;</li> <li>• pacjenci w trakcie regularnych dializ podczas leczenia przewlekłej choroby nerek;</li> <li>• pacjenci z udokumentowanym przejściowym atakiem niedokrwinnym, udarem, niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą;</li> <li>• pacjenci z klinicznie znaczącą niestabilną chorobą serca w opinii badacza (np. choroba serca wymagająca aktywnego leczenia, taka jak objawowa arytmia, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca NYHA klasy III lub IV);</li> <li>• pacjentki w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• pacjenci z historią alergii lub wrażliwości na badane leki lub inne iminocukry (np. miglustat, miglitol);</li> <li>• pacjenci z bezwzględnym przeciwwskazaniem do joheksolu i/lub niemożnością poddania się testowi GFR w kierunku joheksolu;</li> <li>• pacjenci wymagający leczenia przy użyciu miglitolu lub miglustatu;</li> <li>• pacjenci, którzy otrzymali badany lek w ciągu 30 dni od pierwszej wizyty;</li> <li>• pacjenci z dowolnymi współistniejącymi chorobami lub stanami, które mogły uniemożliwić spełnienie wymagań protokołu lub sugerować badaczowi, że pacjent może doświadczyć niedopuszczalnego ryzyka poprzez uczestnictwo w badaniu;</li> <li>• pacjenci w opinii badacza nie kwalifikujący się do badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa migalastat: 36</p> <p>Grupa ETZ: 24 (w tym AGA-<math>\alpha</math> 10, AGA-<math>\beta</math> 14)</p>	<p>piersiowa, objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar, przejściowy atak niedokrwienny);</li> <li>• zmiana szacowanego GFR MDRD w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVMI) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• zmiana masy lewej komory (LVM) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych***;</li> <li>• zmiana grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• zmiana grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej (IVSWT) w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory w 18 miesiącu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• zmiana frakcji skracania lewej komory***;</li> <li>• odsetek pacjentów z oceną funkcji rozkurczowej po 18 miesiącach;</li> <li>• odsetek pacjentów z oceną funkcji skurczowej po 18 miesiącach;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• ocena bólu;</li> <li>• zmiana stężenia lizo-Gb3 w osoczu w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• aktywność <math>\alpha</math>-galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>

Skróty: ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza, PLC – placebo, ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB antagoniści receptora angiotensynowego, Gb3 – globotriaosylceramid, GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego, AGA- $\alpha$  - agalzydaza alfa, AGA- $\beta$  - agalzydaza beta, NYHA - skala klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, LVMI - wskaźnik masy lewej komory serca, IVSWT - wskaźnik grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej, LVPWT - wskaźnik grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej,

\* punkty końcowe oceniane jedynie w populacji ITT lub mITT, nie uwzględnione w niniejszej analizie. Wyjaśnienie: do obu badań kwalifikowano pacjentów z mutacjami wrażliwymi na działanie migalastatu wg testu laboratoryjnego in-vitro. Test ten, już w trakcie trwania badań, został zwalidowany pod kątem Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, a mutacje GLA osób biorących udział w badaniach, przebadane ponownie. Część pacjentów (17 z 67 z badania FACETS i 4 z 60 z badania ATTRACT) nie spełniała nowych kryteriów wrażliwości i została wyłączona z analizy skuteczności obu badań.

\*\* punkty końcowe nie oceniane w pierwszym, podwójnie zaślepionym etapie badania FACETS,;

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

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

Wnioskodawca dokonał oceny badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego.

Zarówno w badaniu FACETS jak i ATTRACT brak jest dokładnego opisu wyników części punktów końcowych, co wg wnioskodawcy jak i analityków skutkuje wysokim ryzykiem w domenie "selektywne raportowanie". Dodatkowo wnioskodawca ocenił ryzyko w badaniu FACETS jako wysokie w domenie "niekompletność wyników", z powodu dużej liczby pacjentów wyłączonych z analizy ze względu na niespełnienie kryteriów mutacji wrażliwej na działanie migalastatu. Wg analityków Agencji z tego samego powodu ryzyko błędu w badaniu ATTRACT w tej domenie powinno być ocenione również jako wysokie. Dodatkowo z analizy skuteczności badania FACETS wyłączono pacjenta, który powinien zostać do niej włączony, gdyż wg informacji zawartych w ChPL Galafold posiadał mutację wrażliwą na działanie tego leku. W publikacjach dotyczących badania ATTRACT nie odnaleziono informacji na temat mutacji, które występowały u wyłączonych z analizy pacjentów. W pozostałych domenach, w obu ocenianych badaniach, zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji, ocenili ryzyko popełnienia błędu systematycznego jako niskie.

Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki, dla których ocena analityków Agencji różniła się od oceny wnioskodawcy.

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration**

Oceniany element	FACETS	ATTRACT
<b>Metoda randomizacji</b>	niskie	niskie
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	niskie	niskie
<b>Zaślepienie badaczy i pacjentów</b>	niskie	niskie
<b>Zaślepienie oceny efektów</b>	niskie	niskie
<b>Niekompletne dane nt. efektów</b>	wysokie	<b>wysokie</b>
<b>Selektywne raportowanie</b>	wysokie	wysokie
<b>Inny czynnik</b>	niskie	niskie

Dodatkowo przedstawiono ocenę jakości badania bez grupy kontrolnej (Muentze 2019) wg skali NICE. Badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością (5/8 pkt).

**Tabela 13. Ocena jakości badania Muentze 2019 wg skali NICE**

Pytanie	Muentze 2019
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Nie
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 10 AKL wnioskodawcy):

- *Włączone do analizy badania kliniczne zostały przeprowadzone w niewielkiej populacji pacjentów, co utrudnia statystyczną ocenę poszczególnych punktów końcowych w zakresie skuteczności;*
- *Część pacjentów zakwalifikowanych do badań (17 w badaniu FACETS i 4 w badaniu ATTRACT) nie została objęta analizą skuteczności w zakresie wielu ocenianych punktów końcowych z uwagi na brak mutacji wrażliwych na działanie migalastatu ustalonych na podstawie wyżej opisanego testu laboratoryjnego.*

- Z uwagi na sposób raportowania wyników w badaniach (brak przedstawionych odchyłeń standardowych dla poszczególnych wartości ocenianych punktów końcowych), w celu porównania ramion badania przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu wyznaczenie odchyłeń standardowych odpowiednich wartości, będących wynikami badania na podstawie podanych błędów standardowych (SE), 95% przedziału ufności (95%CI) lub wartości początkowych i końcowych danego punktu końcowego oraz ich odchyłeń standardowych. Obliczenia dodatkowe nie zostały przedstawione w analizie klinicznej.
- W badaniu FACETS nie podano miar zmienności wyników zmian oceny objawów żołądkowo-jelitowych mierzonych przy pomocy kwestionariusza GSRS, a w badaniu ATTRACT nie podano miar zmienności wyników zmiany stężenia białka w dobowej dawce moczu, co uniemożliwia analizę skuteczności w zakresie tych punktów końcowych.
- Badanie ATTRACT było przeprowadzone bez zaślepienia próby.

#### **Dodatkowe ograniczenia dotyczące badań zidentyfikowane przez analityków**

- Badania dla migalastatu przeprowadzone zostały na stosunkowo niewielkiej populacji pacjentów w krótkim okresie czasu, podczas gdy planowane jest dożywnie przyjmowanie leku, w związku z tym odległe działania niepożądane terapii są nieznanne.
- 79% pacjentów (11/14) włączonych do analizy skuteczności w badaniu Muentze 2019 stanowili mężczyźni. Wg jednego z największych rejestrów pacjentów z chorobą Fabry'ego (FOS z 2016 roku) rozkład w populacji leczonych dorosłych pacjentów wynosi 54% mężczyzn i 46% kobiet. W opinii ekspertów, z uwagi na fakt, że u mężczyzn objawy choroby Fabry'ego są bardziej nasilone niż u kobiet, odnoszą oni większą korzyść ze stosowania leku.

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

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

- Ograniczeniem analizy są istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych porównywanych ramion w obydwu badaniach włączonych do analizy pomimo zastosowania randomizacji. Różnice te związane są ze średnim wiekiem pacjentów, średnim czasem od diagnozy choroby Fabry'ego oraz średnią zawartością białka w dobowej dawce moczu.
- Poszczególne parametry, jak np. stężenie lizo-Gb3 w badaniu ATTRACT, pomimo braku istotnych statystycznie różnic między ramionami badania, wykazywały numeryczną przewagę na korzyść danego ramienia, co może mieć wpływ na wyniki porównania.
- Dla pierwszorzędnego punktu końcowego ocenianego w badaniu FACETS (odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w 6 miesiącu w stosunku do wartości początkowych) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania. Jednakże, ten punkt końcowy został oceniany jedynie w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy, czyli także chorzy z mutacją nie wrażliwą na działanie migalastatu, a więc populacji szerszej niż wnioskowana. Z uwagi na ten fakt, nie włączono tego punktu końcowego do niniejszej analizy. Z podobnych przyczyn nie włączono drugorzędowego punktu końcowego z badania FACETS - odsetka śródmiąższowych naczyń włosowatych nerek bez inkluzji GL-3.
- W obydwu włączonych do analizy badaniach wyniki poszczególnych punktów końcowych w zakresie skuteczności zostały podane dla populacji mniejszej niż opisana populacja analizy skuteczności.

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

- Z analizy skuteczności badania FACETS wyłączono pacjenta, który powinien zostać do niej włączony, ponieważ wg informacji podanych w ChPL Galafold posiadał mutację GLA wrażliwą na działanie leku.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Zarówno do badania FACETS jak i ATTRACT kwalifikowano pacjentów z mutacjami wrażliwymi na działanie migalastatu wg testu laboratoryjnego in-vitro. Test ten, już w trakcie trwania badań, został zwalidowany pod kątem Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, a mutacje GLA osób biorących udział w badaniach, przebadane ponownie. Część pacjentów (17 z 67 z badania FACETS i 4 z 60 z badania ATTRACT) nie spełniała nowych kryteriów wrażliwości i została wyłączona z analizy skuteczności. Poniższe wyniki analizy przedstawiono dla populacji z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu zawężonych wg nowego, zwalidowanego testu.

W poniższej tabeli przedstawiono skrócony opis poszczególnych punktów końcowych istotnych w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 14. Opis punktów końcowych istotnych w analizowanym wskazaniu**

Punkt końcowy	Poprawa
<b>Ocena czynności nerek</b>	
<b>Współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR)</b>	U osób zdrowych, które nie mają chorych nerek, wartość wskaźnika GFR powinna być większa od 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . Im niższa wartość GFR, tym bardziej zaawansowana postać niewydolności nerek.
<b>Ocena parametrów sercowych</b>	
<b>Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI)</b>	Jednym z pow kłań ChF jest przerost lewej komory serca (LVH). Spadek wskaźnika LVMI wskazuje na zmniejszenie przerostu i poprawę stanu pacjentów.
<b>Ocena bólu</b>	
<b>Ocena bólu neuropatycznego wg kwestionariusza BPI (Brief Pain Inventory, skrócony inwentarz bólu)</b>	Ocena w skali od 0 do 10, gdzie wyższa wartość oznacza silniejszy ból.
<b>Pozostałe punkty końcowe</b>	
<b>Zmiana stężenia globotriaosyloceramidu (Gb3) w osoczu lub w osadzie moczu</b>	Stężenie Gb3 wyraźnie wzrasta w przypadku choroby Fabry'ego. Obniżenie parametru oznacza poprawę.
<b>Zmiany w ocenie objawów żołądkowo-jelitowych za pomocą GSRS</b>	Pacjenci po 6 mies. leczenia oceniali zmiany objawów żołądkowo-jelitowych przy pomocy Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), w pięciu domenach (biegunka, refluks, niestrawność, zaparcia, ból brzucha).

### **Skuteczność kliniczna - porównanie migalastatu (MIG) z placebo (PLC)**

#### **Przeżycie całkowite**

W badaniu FACETS nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

#### **Jakość życia**

Punkty końcowe związane z jakością życia nie były oceniane w pierwszym, podwójnie zaślepionym etapie badania FACETS i w związku z tym nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

W trakcie drugiego etapu open-label, w którym wszyscy pacjenci przyjmowali migalastat, poprawę względem początku leczenia MIG, mierzoną kwestionariuszem SF-36, zanotowano w skalach vitalności i ogólnego zdrowia (odpowiednio o 4,0 (95% CI: 0,1; 8,0) i 4,5 (95% CI: 0,2; 8,9)).

#### **Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby**

##### Ocena czynności nerek

Po 6 miesiącach leczenia w badaniu FACETS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych MIG, a grupą PLC w zakresie zmiany wskaźnika GFR mierzonego zarówno metodą CKD-EPI jak i przy użyciu iohexolu oraz w zakresie zmiany stężenia białka w dobowej zbiorce moczu w odniesieniu do wartości początkowych.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - ocena czynności nerek (MIG vs PLC)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	MIG (SD) N=28	PLC (SD) N=22	MD (95% CI)
Zmiana względem wartości początkowej eGFR <sub>CKD-EPI</sub>	6	1,8 (7,94)	-0,3 (6,57)	2,10 (-1,92; 6,12) p=ns
Zmiana względem wartości początkowej eGFR <sub>iohexol</sub>		-1,19 (17,99)	0,41 (9,38)	-1,60 (-9,33; 6,13) p=ns
Zmiana stężenia białka w dobowej zbiórce moczu względem wartości początkowej		2,2 (252)	-12,9 (224)	15,10 (-117,09; 147,29) p=ns

Skróty: MIG - migalastat, PLC - placebo, SD - odchylenie standardowe

#### Ocena parametrów sercowych

W badaniu FACETS nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie zmiany wskaźnika masy lewej komory serca po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - wskaźnik LVMI (MIG vs PLC)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	MIG (SD) N=27	PLC (SD) N=16	MD (95% CI)
Zmiana wskaźnika LVMI względem wartości początkowej	6	-0,4 (42,58)	6,3 (61,27)	-6,70 (-40,75; 27,35) p=ns

Skróty: LVMI - wskaźnik masy lewej komory serca, MIG - migalastat, PLC - placebo

Wg danych przedstawionych w raporcie EMA 2016 po 24 miesiącach przedłużonej fazy badania FACETS wśród pacjentów leczonych migalastatem stwierdzono istotny statystycznie spadek wskaźnika LVMI o 7,69 g/m<sup>2</sup> (95% CI: -15,4; -0,009) względem początku leczenia.

#### Ocena objawów żołądkowo-jelitowych

Wśród chorych leczonych migalastatem w badaniu FACETS objawy zmniejszyły się w porównaniu do początku leczenia w 3 spośród 5 domen (biegunka, refluks, niestrawność). Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki o min. 0,33 pkt był istotnie statystycznie większy w grupie MIG w porównaniu do grupy PLC. W przypadku innych domen zmiany nie uzyskały istotności statystycznej.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - kwestionariusz GSRS (MIG vs PLC)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	MIG n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
Odsetek pacjentów z poprawą w domenie biegunki wg. kwestionariusza GSRS o min. 0,33 pkt	6	12/28 (43)	2/19 (11)	6,38 (1,23; 33,04) p=0,027	4,07 (1,03; 16,17) p=0,046

Skróty: GSRS - kwestionariusz Gastrointestinal Symptom Rating Scale, MIG - migalastat, PLC - placebo

#### Ocena parametrów biochemicznych

W badaniu FACETS po 6 miesiącach leczenia, wśród chorych stosujących migalastat wykazano istotną statystycznie przewagę odnośnie zmniejszenia liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w porównaniu do grupy stosującej placebo. Natomiast w zakresie zmniejszania stężenia lizo-Gb3 w osoczu oraz w przypadku zmiany stężenia GL-3 w dobowej zbiórce moczu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - parametry biochemiczne (MIG vs PLC)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD)				MD (95% CI)
		N	MIG	N	PLC	
Liczba inkluzji GL-3 w śródmiąższowych	6	25	-0,26 (0,5)	20	0,072 (0,58)	-0,33 (-0,65; -0,02) p=0,04



Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD)				MD (95% CI)
		N	MIG	N	PLC	
naczyniach włosowatych nerek						
Stężenie lizo-Gb3 w osoczu		18	-11,2 (20,36)	13	0,58 (8,65)	-11,78 (-23,59; 0,03) p=0,051*
Stężenie GL-3 w dobowej zbiórce moczu		27	-361 (878,15)	20	-147 (970,45)	-214 (-753,08; 325,08) p=ns

\* Wartość obliczona przez AOTMiT różna od wyników wnioskodawcy (wg wnioskodawcy wynik k w zakresie tego punktu końcowego jest istotny statystycznie; p=0,03)

Skróty: MIG - migalastat, PLC - placebo, SD - odchylenie standardowe

### **Skuteczność kliniczna - porównanie migalastatu (MIG) z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ)**

#### **Przeżycie całkowite**

W badaniu ATTRACT nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

#### **Jakość życia**

W badaniu ATTRACT jakość życia oceniano za pomocą skróconego kwestionariusza SF-36v2 w dwóch domenach: fizycznej i mentalnej. Wyższa wartość w poszczególnych domenach wskazuje na korzystniejszy wynik.

W badaniu tym po 18 miesiącach obserwacji, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą MIG, a grupą ETZ, pod względem zmiany jakości życia w żadnej z badanych domen.

**Tabela 19. Wyniki skuteczności klinicznej - jakość życia (MIG vs ETZ)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD)				MD (95% CI)
		N	MIG	N	ETZ	
Domena fizyczna	18	33	0,96 (5,54)	16	-1,92 (9,69)	2,88 (-2,25; 8,01) p=ns
Domena mentalna		33	0,08 (9,52)	17	-0,41 (7,96)	0,49 (-4,56; 5,54) p=ns

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza, SD - odchylenie standardowe

#### **Ocena natężenia bólu**

W badaniu ATTRACT oceniano poziom bólu neuropatycznego za pomocą skróconego kwestionariusza BPI. Po 18-mies. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych migalastatem a grupą ETZ.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - ocena natężenia bólu wg BPI-SF (MIG vs ETZ)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej (SD)		MD (95% CI)
		MIG (N=34)	ETZ (N=17)	
BPI, ocena najsilniejszego natężenia bólu bez stosowania leków przeciwbólowych	18	0,15 (2,14)	-0,19 (1,65)	0,34 (-0,82; 1,50) p = ns

Skróty: BPI - krótki inwentarz bólu (mierzy stopień nasilenia dolegliwości bólowych), MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza

#### **Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby**

##### **Ocena zdarzeń nerkowych, sercowych lub mózgowo-naczyniowych**

W badaniu ATTRACT w 18-mies. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną MIG, a grupą ETZ odnośnie odsetka zdarzeń nerkowych, sercowych lub mózgowo-naczyniowych.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności - zdarzenia nerkowe, sercowe lub naczyniowo-mózgowe (MIG vs ETZ)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	MIG (%) N=34	ETZ (%) N=18	OR [95% CI]	RR (95% CI)
Zdarzenia łącznie (nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe)	18	10 (29)	8 (44)	0,52 (0,16; 1,71) p=0,28	0,66 (0,32; 1,38) p=0,27
Zdarzenia nerkowe		8 (24)	6 (33)	0,62 (0,17; 2,17) p=0,45	0,71 (0,29; 1,72) p=0,44
Zdarzenia sercowe		2 (6)	3 (17)	0,31 (0,05; 2,07) p=0,23	0,35 (0,06; 1,92) p=0,23
Zdarzenia mózgowo naczyniowe		0 (0)	1 (6)	0,17 (0,01; 4,37) p=0,28	0,18 (0,01; 4,23) p=0,29

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza

#### Ocena czynności nerek

Po 18 miesiącach leczenia w badaniu ATTRACT nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych MIG, a grupą ETZ w zakresie zmiany wskaźnika GFR mierzonego zarówno metodą CKD-EPI, MDRD, jak i przy użyciu iohexolu, w odniesieniu do wartości początkowych.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności - ocena czynności nerek (MIG vs PLC)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	MIG (SD) N=34	ETZ (SD) N=18	MD (95% CI)
Zmiana względem wartości początkowej eGFR <sub>CKD-EPI</sub>	18	-0,4 (5,42)	-1,03 (5,47)	0,63 (-2,49; 3,75) p=ns
Zmiana względem wartości początkowej eGFR <sub>iohexol</sub>		-1,51 (5,54)	-1,53 (5,6)	0,02 (-3,17; 3,21) p=ns
Zmiana względem wartości początkowej eGFR <sub>MDRD</sub>		-4,35 (9,56)	-3,24 (9,63)	-1,11 (-6,60; 4,38) p=ns

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza, SD - odchylenie standardowe

#### Ocena parametrów sercowych

W badaniu ATTRACT po 18 miesiącach nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do wartości początkowych odnośnie zmiany wskaźników: masy lewej komory serca, grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca, grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej serca oraz frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności - parametry sercowe (MIG vs ETZ)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD)				MD (95% CI)
		N	MIG	N	ETZ	
Zmiana LVMi	18	33	-6,6 (12,1)	16	-2 (14,9)	-4,60 [-12,99; 3,79] p=ns
Zmiana LVPWT		33	-0,035 (0,12)	16	0,029 (0,13)	-0,06 [-0,14; 0,01] p=ns
Zmiana IVSWT		33	0,058 (0,5)	16	0,037 (0,16)	0,02 [-0,17; 0,21] p=ns
Zmiana LVEF		33	-1,07 (3,04)	17	-0,49 (4,54)	-0,58 [-2,97; 1,81] p=ns

Skróty: LVMi - wskaźnik masy lewej komory serca, LVPWT - wskaźnik grubości rozkurczowej tylnej ściany lewej komory serca, IVSWT - wskaźnik grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej serca, LVEF - wskaźnik frakcji wyrzutowej lewej komory serca, MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza, SD - odchylenie standardowe

W badaniu ATTRACT po 18 miesiącach obserwacji brak było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MIG i ETZ w zakresie odsetków pacjentów z objawami sercowymi odnośnie: prawidłowej funkcji rozkurczowej, upośledzonej relaksacji, restrykcyjnym profilem napełnienia, prawidłowej funkcji skurczowej oraz łagodnej i umiarkowanej dysfunkcji skurczowej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności - parametry sercowe (MIG vs ETZ)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Liczba pacjentów (odsetek)				OR [95% CI]	RR (95% CI)
		N	MIG	N	ETZ		
Prawidłowa funkcja rozkurczowa	18	31	20 (65)	15	10 (67)	0,91 (0,25; 3,34) p=ns	0,97 (0,62; 1,51) p=ns
Upośledzona relaksacja		31	4 (24)	15	0 (0)	5,07 (0,26; 100,6) p=ns	4,5 (0,26; 78,53) p=ns
Restrykcyjny profil napełnienia		31	7 (47)	15	5 (33)	0,58 (0,15; 2,28) p=ns	0,68 (0,26; 1,78) p=ns
Prawidłowa funkcja skurczowa		34	33 (97)	14	11 (79)	9 (0,85; 95,68) p=ns	1,24 (0,93; 1,63) p=ns
Łagodna dysfunkcja skurczowa		34	1 (0,3)	14	2 (14)	0,18 (0,02; 2,19) p=ns	0,21 (0,02; 2,09) p=ns
Umiarkowana dysfunkcja skurczowa		34	0 (0)	14	1 (7)	0,13 (0; 3,4) p=ns	0,14 (0,01; 3,31) p=ns

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza

### Ocena parametrów biochemicznych

W badaniu ATTRACT wykazano, że stosowanie migalastatu powoduje istotnie statystycznie mniejszą redukcję stężenia lizo-Gb3 w osoczu w porównaniu do grupy stosującej ETZ oraz istotnie statystycznie zwiększenie aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi. Należy zauważyć, że aktywność  $\alpha$ -galaktozydazy A we krwi badano jedynie u mężczyzn ze względu na trudność w powiązaniu aktywności tego enzymu z chorobą Fabry'ego u kobiet.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności - parametry biochemiczne (MIG vs ETZ)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD)				MD (95% CI)
		N	MIG	N	ETZ	
Stężenie lizo-Gb3 w osoczu	18	31	1,73 (5,53)	15	-1,93 (4,89)	<b>3,65 (0,37; 6,95)</b> p=0,03
Aktywność $\alpha$ -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi*		14	5,39 (4,60)	7	-0,44 (1,43)	<b>5,83 (2,3; 9,36)</b> p=0,001

\* punkt końcowy badany jedynie w populacji mężczyzn

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza

### Skuteczność praktyczna

W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki jednoramiennego, prospektywnego badania Muentze 2018, w którym oceniano skuteczność migalastatu w populacji dorosłych pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego i z mutacjami wrażliwymi na działanie migalastatu. U 11 z 21 chorych (52%) występowała nieklasyczna postać choroby, charakteryzująca się późnym wystąpieniem objawów (tzw. late-onset), a część chorych (29%) była wcześniej leczona ETZ.

W badaniu Muentze 2018 wśród pacjentów, którzy byli poddani obserwacji minimum 1 rok (średni okres obserwacji 14,1 mies.) wykazano:

- istotny statystycznie wzrost aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy (wzrost mediany z 0,06 do 0,2 nmol/min/mg; p=001; N=14),
- istotny statystycznie wzrost stężenia kreatyniny (wzrost mediany z 0,94 do 1,0 mg/dl; p = 0,021; N=13)
- istotny statystycznie spadek masy mięśnia sercowego (spadek z 137 do 130 g/m<sup>2</sup>; p=0,012; N=13)

oraz:

- istotne statystycznie pogorszenie współczynnika GFR<sub>CKD-EPI</sub> (spadek z 87 do 78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p=0,012; N=13)

W pozostałych parametrach nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany w porównaniu do wartości wyjściowych w ogólnej populacji badania.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie migalastatu (MIG) z placebo (PLC)

###### Zgony

W badaniu FACETS nie raportowano zgonu żadnego z pacjentów.

###### Zdarzenia niepożądane

W badaniu FACETS po 6-mies. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych migalastatem a grupą stosującą placebo. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych MIG były bóle głowy (35%) oraz zapalenia jamy nosowo-gardłowej (18%). Żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie było związane z przyjmowanym leczeniem.

**Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (MIG vs PLC)**

Zdarzenie niepożądane	MIG n/N (%)	PLC n/N (%)	RR (95% CI)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów danego ramienia)			
Zdarzenia niepożądane łącznie	31/34 (91)	30/33 (91)	1 (0,86; 1,17) p=ns
Ból głowy	12/34 (35)	7/33 (21)	1,66 (0,75; 3,7) p=ns
Ból kończyn	0/34 (0)	4/33 (12)	0,11 (0,01; 1,93) p=ns
Nudności	4/34 (12)	2/33 (6)	1,94 (0,38; 9,89) p=ns
Parestezja	4/34 (12)	4/33 (12)	0,97 (0,26; 3,56) p=ns
Pyreksja	4/34 (12)	1/33 (3)	3,88 (0,46; 32,94) p=ns
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	6/34 (18)	2/33 (6)	2,91 (0,63; 13,41) p=ns
Zmęczenie	4/34 (12)	4/33 (12)	0,97 (0,26; 3,56) p=ns
Poważne zdarzenia niepożądane			
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	5/34 (15)	2/33 (6)	2,43 (0,51; 11,64) p=ns
Ból głowy	2/34 (6)	0/33 (0)	4,86 (0,24; 97,51) p=ns
Hematuria	1/34 (3)	0/33 (0)	2,91 (0,12; 69,08) p=ns
Menorrhagia	1/34 (3)	0/33 (0)	2,91 (0,12; 69,08) p=ns
Przedawkowanie leków	0/34 (0)	1/33 (3)	0,32 (0,01; 7,68) p=ns
Wirusowe zapalenie opon mózgowych	0/34 (0)	1/33 (3)	0,32 (0,01; 7,68) p=ns
Wodonercze	1/34 (3)	0/33 (0)	2,91 (0,12; 69,08) p=ns

Skróty: MIG - migalastat, PLC - placebo,

##### Porównanie migalastatu (MIG) z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ)

###### Zgony

W badaniu ATTRACT nie raportowano zgonu żadnego z pacjentów.

###### Zdarzenia niepożądane

W badaniu ATTRACT po 18-mies. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych MIG a grupą ETZ. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych MIG były zapalenia jamy nosowo-gardłowej (33%), bóle głowy (25%) oraz zawroty głowy (19%). Żaden z pacjentów przyjmujących migalastat nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, a żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie było związane z przyjmowanym leczeniem.

**Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (MIG vs ETZ)**

Zdarzenie niepożądane	MIG n/N (%)	ETZ n/N (%)	RR (95% CI)
Poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq$ 10% pacjentów danego ramienia)			
Zdarzenia niepożądane łącznie	34/36 (94)	20/21 (95)	0,99 (0,88; 1,12); p=ns
Artralgia	3/36 (8)	2/21 (10)	0,88 (0,16; 4,82); p=ns
Biegunka	5/36 (14)	2/21 (10)	1,46 (0,31; 6,86); p=ns
Ból brzucha	5/36 (14)	2/21 (10)	1,46 (0,31; 6,86); p=ns
Ból głowy	9/36 (25)	5/21 (24)	1,05 (0,41; 2,72); p=ns
Ból kończyn	1/36 (3)	2/21 (10)	0,29 (0,03; 3,03); p=ns
Ból pleców	4/36 (11)	3/21 (14)	0,78 (0,19; 3,14); p=ns
Ból związany z zabiegiem	0/36 (0)	2/21 (10)	0,12 (0,01; 2,37); p=ns
Duszności	1/36 (3)	2/21 (10)	0,29 (0,03; 3,03); p=ns
Grypa	5/36 (14)	4/21 (19)	0,73 (0,22; 2,42); p=ns
Kaszel	3/36 (8)	5/21 (24)	0,35 (0,09; 1,32); p=ns
Nieżyt żołądka	1/36 (3)	2/21 (10)	0,29 (0,03; 3,03); p=ns
Nudności	5/36 (14)	2/21 (10)	1,46 (0,31; 6,86); p=ns
Obrzęk obwodowy	2/36 (6)	2/21 (10)	0,58 (0,09; 3,84); p=ns
Obwodowe zawroty głowy	1/36 (3)	2/21 (10)	0,29 (0,03; 3,03); p=ns
Suchość w ustach	1/36 (3)	2/21 (10)	0,29 (0,03; 3,03); p=ns
Wymioty	3/36 (8)	3/21 (14)	0,58 (0,13; 2,63); p=ns
Zakażenie dróg moczowych	4/36 (11)	1/21 (5)	2,33 (0,28; 19,52); p=ns
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4/36 (11)	1/21 (5)	2,33 (0,28; 19,52); p=ns
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	12/36 (33)	7/21 (33)	1 (0,47; 2,14); p=ns
Zapalenie oskrzeli	2/36 (6)	3/21 (14)	0,39 (0,07; 2,14); p=ns
Zapalenie zatok	3/36 (8)	3/21 (14)	0,58 (0,13; 2,63); p=ns
Zawroty głowy	6/36 (17)	2/21 (10)	1,75 (0,39; 7,9); p=ns
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	7/36 (19)	7/21 (33)	0,58 (0,24; 1,43); p=ns

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza,

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ani zastosowanych komparatorów.

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

Informacje na podstawie ChPL Galafold:

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

Działania niepożądane występujące często [ $\geq$ 1/100 do  $<$ 1/10] to: depresja, parestezja, zawroty głowy, niedoczulica, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, duszność, krwawienie z nosa, biegunka,

nudności, bóle brzucha, zaparcia, suchość w ustach, parcie na stolec, niestrawność, wysypka, świąd, skurcze mięśni, bóle mięśniowe, kręczy szyi, bóle kończyn, białkomocz, zmęczenie, wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi oraz zwiększenie masy ciała.

W ChPL Galafold w ramach części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania migalastatu poruszano następujące kwestie:

- Zalecane jest okresowe monitorowanie czynności nerek, parametrów echokardiograficznych i markerów biochemicznych (co 6 miesięcy) u pacjentów, u których wdrożono leczenie produktem Galafold lub zmieniono leczenie na produkt Galafold. W przypadku znaczącego pogorszenia klinicznego należy rozważyć dodatkową ocenę kliniczną lub przerwanie leczenia produktem Galafold.
- U pacjentów leczonych produktem Galafold nie obserwowano zmniejszenia białkomoczu.
- Galafold nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, które zdefiniowano jako szacowaną wartość GFR poniżej 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
- Galafold nie jest przeznaczony do jednoczesnego stosowania z enzymatyczną terapią zastępczą. Ograniczone dane wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki produktu Galafold i standardowej enzymatycznej terapii zastępczej w postaci wlewu powoduje zwiększenie ekspozycji na agalzydazę wynoszące do 5 razy. Badanie wykazało również, że agalzydaza nie ma wpływu na farmakokinetykę migalastatu.
- Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu Galafold u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Zgodnie z ChPL nie zaleca się stosowania leku Galafold w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. W przypadku kobiet karmiących piersią należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Galafold, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Nie badano wpływu produktu Galafold na płodność u ludzi. Przemijająca i całkowicie odwracalna niepłodność u samców szczurów była związana z leczeniem migalastatem we wszystkich ocenianych dawkach. Pełną odwracalność obserwowano po 4 tygodniach od odstawienia leczenia.

#### URPL

Nie odnaleziono informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPL.

#### EMA

Nie odnaleziono informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

#### FDA

Nie odnaleziono informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronach internetowych FDA.

#### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Galafold (migalastat) z podziałem na typy przedstawione poniżej. Najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

**Tabela 28. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Galafold wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42
Zaburzenia układu nerwowego	35
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	19
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	12
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	11
Zakażenia i zarażenia	11
Zaburzenia psychiczne	11

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Badania	10
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	9
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9
Zaburzenia serca	8
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia naczyń	2
Choroby oczu	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	1
Zaburzenia ucha i błędnika	1

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 05.07.2019

### Baza ADRR

Analicyści Agencji dokonali również wyszukiwania zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 92 zgłoszeniach. Najczęstsze zgłoszenia dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (38); zaburzeń układu nerwowego (30) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (19).

## 4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę efektywności klinicznej i praktycznej stosowania leku Galafold (migalastat) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego oraz mutacjami wrażliwymi na działanie migalastatu. Obecnie w Polsce żadna z dostępnych opcji leczenia przyczynowego tej choroby nie jest refundowana, z tego względu jako komparator główny w analizie klinicznej wnioskodawcy przyjęto brak leczenia przyczynowego/placebo. Jako dodatkowy komparator uwzględniono enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ), w ramach której leczenie prowadzi się dwoma lekami: agalzydazą alfa i agalzydazą beta. Oba leki, choć do tej pory nierefundowane w Polsce, otrzymały w 2018 roku pozytywne rekomendacje AOTMiT w leczeniu choroby Fabry'ego i obecnie toczy się ich proces refundacyjny. Dodatkowo oba te leki są stosowane przez część pacjentów w ramach producenckich programów charytatywnych.

W wyniku wyszukiwania do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 badania randomizowane: FACETS (MIG vs PLC) i ATTRACT (MIG vs ETZ) oraz 1 badanie jednoramienne, dotyczące skuteczności praktycznej migalastatu w populacji osób dorosłych z chorobą Fabry'ego. W badaniach włączonych do AKL pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły parametrów biochemicznych w zakresie funkcji nerek. Co więcej, wyników pierwszorzędowego punktu końcowego z badania FACETS (odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek w 6 miesięcy w stosunku do wartości początkowych) nie przedstawiono w analizie wnioskodawcy ze względu, iż oceny dokonano jedynie w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy, w tym także chorzy z mutacją niewrażliwą na działanie migalastatu, a więc populacji szerszej niż wnioskowana. Warto jednak zauważyć, że nie wykazano istotnej statystycznej różnicy między MIG a PLC pod tym względem.

### Porównanie MIG vs PLC

Podczas 6 miesięcznego okresu obserwacji w badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną migalastatem a placebo w zakresie czynności nerek ani przerostu lewej komory serca. Wśród chorych stosujących migalastat wykazano istotną statystycznie przewagę odnośnie zmniejszenia liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki wg kwestionariusza GSRs, w porównaniu do grupy stosującej placebo. Dodatkowo wg raportu EMA 2016 w przedłużonej fazie badania FACETS (po 24 miesiącach) stwierdzono istotny statystycznie spadek wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) wśród pacjentów leczonych migalastatem. W trakcie etapu open-label badania, w którym wszyscy pacjenci przyjmowali migalastat, poprawę pod względem jakości życia pacjentów względem początku badania zanotowano w skalach witalności i ogólnego zdrowia.

W badaniu FACETS nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem migalastatem. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą MIG a grupą PLC, jednak poważne działania niepożądane występowały częściej w grupie MIG (15%) niż w grupie PLC (6%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych migalastatem były: bóle głowy (35%) oraz zapalenia jamy nosowo-gardłowej (18%).

#### Porównanie MIG vs ETZ

W badaniu ATTRACT, po 18-mies. okresie obserwacji wykazano, że stosowanie migalastatu powoduje istotnie statystycznie mniejszą redukcję stężenia lizo-Gb3 w osoczu w porównaniu do grupy stosującej ETZ oraz istotnie statystycznie zwiększenie aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi, aczkolwiek miarę aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A badano jedynie wśród mężczyzn włączonych do tego badania. W ramach pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą MIG, a grupą ETZ, tj. nie stwierdzono różnic pod względem jakości życia chorych, nasilenia bólu, funkcji nerek i parametrami dotyczącymi serca czy występowaniem zdarzeń nerkowych, serowych, lub naczyniowo-mózgowych.

W badaniu ATTRACT nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem migalastatem. Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy ramionami MIG a ETZ. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych MIG w badaniu ATTRACT były zapalenia jamy nosowo-gardłowej (33%), bóle głowy (25%) oraz zawroty głowy (19%). U pacjentów otrzymujących ETZ występowały podobne działania niepożądane: zapalenia jamy nosowo-gardłowej (33%), bóle głowy (24%), kaszel (24%) oraz grypa (19%).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki prospektywnego, jednoramiennego badania Muentze 2018, oceniającego skuteczność praktyczną migalastatu wśród pacjentów z chorobą Fabry'ego. Wyniki tego badania po 14,1-mies. okresie obserwacji, wskazują na istotny statystycznie: wzrost aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy, stężenia kreatyniny, spadek masy mięśnia sercowego, ale także pogorszenie współczynnika eGFR u pacjentów leczonych migalastatem.

Wszystkie włączone do analizy klinicznej badania przeprowadzono na niewielkiej populacji pacjentów co jest głównym ograniczeniem analizy ponieważ utrudnia statystyczną ocenę poszczególnych punktów końcowych. Dodatkowo już w trakcie przeprowadzania badań randomizowanych, część pacjentów (25% z badania FACETS i 7% z badania ATTRACT) zakwalifikowanych do nich, została wyłączona z analizy skuteczności ze względu na zmianę testu oceniającego wrażliwość mutacji GLA na migalastat. Wątpliwości analityków budzi również wyłączenie z analizy jednego z pacjentów pomimo stwierdzenia u niego mutacji, która wg informacji zawartych w aktualnej ChPL Galafold jest wrażliwa na działanie tego leku. Wnioskodawca nie był w stanie wyjaśnić tego faktu.

Ograniczeniem analizy klinicznej są również różnice w wyjściowych charakterystykach populacji w poszczególnych ramionach badań, takie jak: średni wiek pacjentów, średni czas od diagnozy czy średnia zawartość białka w dobowej dawce moczu. Dodatkowo w publikacjach z badań nie wyjaśniono dlaczego wyniki niektórych punktów końcowych podane są dla populacji mniejszej niż włączona do analizy skuteczności.

Wg rekomendacji klinicznych (rozdział 3.4) terapia migalastatem jest rekomendowana w drugiej kolejności po enzymatycznej terapii zastępczej, która stanowi standard leczenia choroby Fabry'ego. Ponadto francuska rekomendacja Prescrire wskazuje, że wyniki przedstawionych badań klinicznych nie dowiodły znaczącej poprawy w zakresie objawów choroby, a niewielka populacja chorych i krótki okres leczenia w badaniach nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie toksyczności podczas długotrwałej terapii migalastatem.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Galafold (migalastat) w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego w ramach wnioskowanego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) względem braku aktywnego leczenia oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą.

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. migalastat porównano z komparatorem głównym, czyli brakiem aktywnego leczenia oraz z komparatorem dodatkowym - enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ).

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz, w ramach scenariusza analizy wrażliwości, perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W ramach CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy (57 lat w scenariuszu podstawowym), natomiast w ramach CMA przyjęto roczny horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych dla CUA.

##### Model

W AE wykorzystano model globalny wnioskodawcy wykonany w programie Microsoft Excel i dostosowany do warunków polskich. Założenia modelu bazują na analizie opłacalności kosztowej enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) w porównaniu ze standardową opieką medyczną, Rombach 2013, w której wykorzystano dane z holenderskiego rejestru pacjentek i pacjentów z chorobą Fabry'ego. W strukturze modelu odzwierciedlono postępujący charakter choroby poprzez przyjęcie założenia, że w każdym cyklu (trwającym 1 rok) pacjent może pozostać w danym stanie zdrowia, przejść do stanu odpowiadającego postępującej chorobie lub umrzeć.

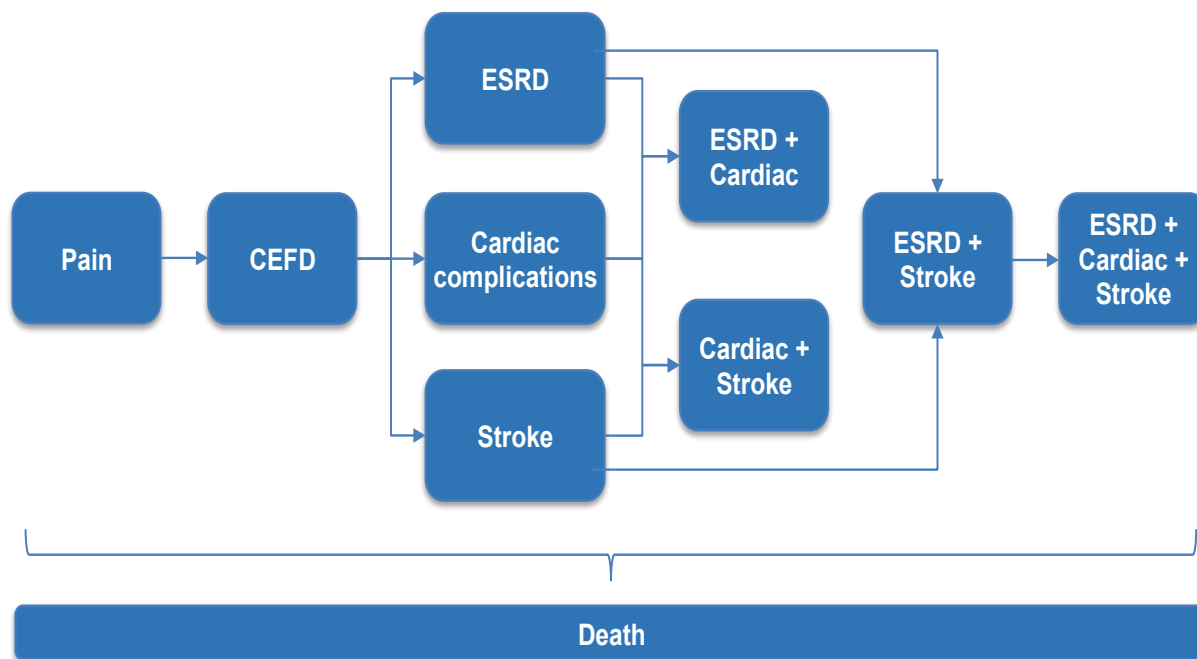
Główne założenia modelu to przewaga w skuteczności stosowania migalastatu w porównaniu z placebo oraz podobna skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu z ETZ. W ramach ETZ przyjęto jednakową skuteczność i bezpieczeństwo agalzydazy alfa i agalzydazy beta.

W modelu uwzględniono 6 „prostych” stanów zdrowia (ból, CEFD czyli klinicznie widoczna choroba Fabry'ego, ESRD czyli schyłkowa niewydolność nerek, powikłania sercowe, udar oraz śmierć) i 4 stany „złożone” – powikłania wielorakie obejmujące jednocześnie 2 lub 3 powikłania „proste”. Pacjenci mogą wejść do modelu w dowolnym stanie zdrowia za wyjątkiem śmierci, aczkolwiek w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w jednym ze stanów „prostych”. Założono, że leczenie nie może poprawić stanu zdrowia, a jedynie spowolnić jego pogarszanie.

Wszystkie stany zdrowia podzielono na zdarzenia ostre (występujące po raz pierwszy) i ich rozpowszechnienie (kolejny rok w tym stanie zdrowia). Dla zdarzeń ostrych i ich rozpowszechnień uwzględniono w modelu różny koszt i wynik zdrowotny. W ramach CUA zastosowano korektę połowy cyklu, natomiast nie stosowano korekty w przypadku CMA, ze względu na krótki horyzont czasowy.

Przejście pomiędzy stanami możliwe jest zgodnie ze schematem przedstawionym na rysunku poniżej, a dokładny opis modelu znajduje się w rozdz. 6.1.1 AE wnioskodawcy na str. 25-26.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 26]



Wyjaśnienie: Pain - ból, CEFD – widoczna choroba Fabry’ego (ang. clinically evident Fabry disease), ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease), Cardiac Complications – komplikacje sercowe, Stroke - udar, Death - śmierć

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nie zostały zaczerpnięte z analizy klinicznej, natomiast wykorzystano do tego celu dane dotyczące stosowania ETZ z holenderskiego rejestru pacjentek i pacjentów z chorobą Fabry’ego, opisane w analizie Rombach 2013. Przyjęto, że prawdopodobieństwa są stałe w czasie (tj. nie zmieniają się wraz ze starzeniem się chorego). Założono, że prawdopodobieństwo przejścia do następnego stanu zależy od czasu trwania leczenia, które nie poprawia stanu zdrowia, a jedynie spowalnia pogorszenie, czyli zmniejsza prawdopodobieństwo przejścia do następnego stanu. W tym celu obliczono średni czas leczenia w każdym stanie zdrowia i iloraz szans dla czasu leczenia, który posłużył wyznaczeniu redukcji ryzyka w każdym ze stanów w porównaniu ze stanem chorych nieleczonych. W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto średnie wartości prawdopodobieństw przejścia, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości dolnego i górnego przedziału ufności.

W modelu zastosowano standaryzowany współczynnik umieralności (stosunek śmiertelności chorych nieleczonych do leczonych), aby uwzględnić wyższe prawdopodobieństwo zgonu w populacji nielezionej. Wartość tego współczynnika została wyznaczona tak, aby różnica w długości życia pomiędzy chorymi leczonymi, a nieleczonymi wyniosła 17 lat (zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę danymi literaturowymi).

Przyjęto również założenie, że w scenariuszu podstawowym żaden chory nie przerwie leczenia zarówno migalastatem jak i ETZ. Założenie to oparto na opiniach brytyjskich ekspertów w ramach przeprowadzania analizy dla agencji NICE w 2016 roku. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym rocznie 0,05% chorych będzie przerywało leczenie MIG i ETZ.

Uwzględniono także prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie badań FACETS (MIG vs PLC) i ATTRACT (MIG vs ETZ) takich jak: ból głowy, grypa, duszność, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych czy zapalenie błony śluzowej żołądka. Prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych skorygowano o czas trwania ekspozycji w obu badaniach.

#### Założenia populacyjne

W modelu założono, że dane wejściowe dla mężczyzn odpowiadają pacjentom z klasyczną postacią choroby Fabry’ego, a dane wejściowe dla kobiet odpowiadają pacjentom z późną postacią choroby Fabry’ego. Przyjęto również, za założeniami autorów modelu przygotowanego dla agencji NICE 2016, że kobiety będą stanowić 50% populacji. Średnią masę ciała pacjentów dla porównania MIG vs ETZ ( ) przyjęto z badania ATTRACT.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości masy ciała przyjęte w zależności od wieku i płci wg angielskiej ankiety Health Survey for England 2014.

Wiek rozpoczęcia leczenia chorych w modelu dla porównania MIG vs PLC (43 lata) przyjęto z badania FACETS, natomiast dla porównania MIG vs ETZ (48 lat) przyjęto z badania ATTRACT. W ramach analizy wrażliwości testowano wiek początkowy w oparciu o publikację Beck 2018 (38 lat). Rozkład pomiędzy stanami zdrowia na początku leczenia przyjęto wg badania ATTRACT (Clinical Study Report).

### **Uwzględnione koszty**

Przedstawiając wyniki porównania MIG z ETZ założono, że obie terapii refundowane są w Polsce w ramach programów lekowych, a ich koszt ponosi NFZ. W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

#### Koszt migalastatu

Koszt leku przyjęto na podstawie danych z wniosku refundacyjnego, a dawkowanie na podstawie ChPL Galafold (jedną tabletkę, tj. 150 mg, co 2 dzień). Jedno opakowanie leku (14 tabletek) wystarcza na 28 dni. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

#### Koszt podania migalastatu

Produkt leczniczy Galafold dostępny jest w postaci tabletek do podania doustnego. Przyjęto, że jednostkowy koszt przepisania leku (w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu) wyniesie 108,16 zł, zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. W związku z tym, że jednorazowo mogą zostać przepisane leki na maksymalnie 120 dni, w modelu przyjęto 3 takie wizyty rocznie.

#### Koszt ETZ

Ze względu na to, iż ani agalzydaza alfa ani agalzydaza beta nie są obecnie dostępne w Polsce, w niniejszej analizie przyjęto ceny tych leków z innego kraju o PKB zbliżonym do Polski, mianowicie z Chorwacji. Cenę leków wg chorwackiej listy refundacyjnej przemnożono przez średni kurs wymiany chorwackiej kuny (1 HRK = 0,5774 PLN) oraz uwzględniono podatek VAT (8%) i marżę hurtową (5%). Ostatecznie w modelu przyjęto ceny:

- agalzydazy alfa (produkt leczniczy Replagal, fiołka 3,5 mg) [redacted];
- agalzydazy beta (produkt leczniczy Fabrazyme) fiołka 5 mg [redacted] oraz fiołka 35 mg [redacted]

#### Koszt podania ETZ

Przyjęto, że zarówno AGA- $\alpha$  jak i AGA- $\beta$  będą podawane w ramach hospitalizacji (jednodniowej) związanej z wykonaniem programu lekowego. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe koszt jednej takiej hospitalizacji wynosi 486,72 zł. Liczbę podań przyjęto na poziomie 26 rocznie. Jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano wariant gdy ETZ podawana jest w ramach wizyty ambulatoryjnej.

#### Koszt monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego

Przyjęto, że przy kwalifikacji do programu lekowego oraz przy każdorazowej ocenie skuteczności leczenia agalzydazą alfa rozliczana zostaje procedura „kwalifikacja do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacja jego skuteczności”, której jednostkowy koszt świadczenia wynosi 338 zł.

Zgodnie z treścią wnioskowanego PL przyjęto, że przy kwalifikacji, a następnie co 12 miesięcy przeprowadzane będzie badanie lyso-Gb3. [redacted]

Roczny koszt standardowego monitorowania (1 717,04 zł) przyjęto jako średnią z kosztów monitorowania leczenia dla pacjentów chorych na choroby Pompego i Gauchera, ze względu na podobne badania diagnostyczne. Koszy monitorowania w tych programach lekowych przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Koszt roczny monitorowania pacjentów nieleczonych w programie lekowym (w ramieniu PLC) oszacowano wg opinii eksperta klinicznego.

#### Koszt leczenia powikłań

Koszty leczenia powikłań podzielono na koszty stanów ostrych (naliczane tylko w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia) oraz koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia (naliczane co roku w kolejnych latach).

Koszty leczenia powikłań (za wyjątkiem kosztu klinicznie widocznej choroby Fabry'ego - CEFD) oszacowano na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Trulicity 2017 nr OT.4350.11.2017 uwzględniając wskaźnik inflacji za rok 2017 (2%). Koszt CEFD obliczono jako średnią arytmetyczną kosztów jego składowych (zmiany chorobowe istoty białej, przerost lewej komory i przewlekła choroba nerek), których koszt przyjęto wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Oszacowane koszty leczenia powikłań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29. Koszty leczenia powikłań (wg AE wnioskodawcy)**

Kategoria kosztu	Łączny koszt [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>Powikłania ostre</b>		
CEFD	2 685,87	
ESRD	71 714,63	
Powikłania sercowe	7 034,09	7 087,49
Udar	15 030,65	15 046,00
Zmiany w istocie białej	2 785,53	
Przerost lewej komory serca	3 133,00	
Przewlekła choroba nerek	2 139,07	
<b>Powikłania w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia</b>		
ESRD	69 048,71	
Powikłania sercowe	3 700,94	3 754,33
Udar	581,29	596,64

Skróty: CEFD - klinicznie widoczna choroba Fabry'ego, ESRD - schyłkowa niewydolność nerek

#### Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu przyjęto koszty leczenia takich zdarzeń jak: ból głowy, grypa, duszność, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zapalenia błony śluzowej żołądka. Koszty paracetamolu, oksymetazoliny i omeprazolu przyjęto na podstawie Indeksu Leków MP (leki nierefundowane lub nierefundowane w analizowanych wskazaniach; Indeks Leków MP), a w przypadku amoksycyliny przyjęto niższą z cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 29 sierpnia 2018 roku lub komunikatu DGL. Założenia odnośnie przyjętych kosztów zostały zweryfikowane przez polskiego eksperta klinicznego.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Ze względu na brak wiarygodnych danych, w modelu przyjęto założenie o braku wpływu infuzji dożylnych (w przypadku ETZ) na utratę użyteczności.

Użyteczności w modelu przyjęto na podstawie publikacji Arends 2018. Opisuje ona połączoną bazę danych 286 holenderskich i brytyjskich pacjentów z chorobą Fabry'ego, których jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wg Arends 2018 wymieniono poniżej (dolną i górną granicę przedziału ufności użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości):

- Ból neuropatyczny: 0,725 (0,630; 0,820)
- Kliniczne objawy choroby Fabry'ego (CEFD): 0,783 (0,750; 0,810)
- Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD): 0,828 (0,670; 0,990)
- Powikłania sercowe: 0,732 (0,670; 0,800)

- Udar: 0,705 (0,600; 0,810)
- Kilka powikłań: 0,530 (0,420; 0,640)
- Zgon: 0

Przedstawiona analiza uwzględnia również obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych na podstawie publikacji Turner 2003 (grypa) oraz Sullivan 2011 (pozostałe zdarzenia niepożądane).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), ze względu na małe różnice, przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie migalastat vs placebo (CUA)

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej CUA (MIG vs PLC)

Parametr	Wariant bez RSS	
	MIG	PLC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie migalastatu zamiast braku aktywnego leczenia jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania MIG vs PLC wyniósł ok. [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (139 953 zł/QALY).

Porównanie migalastat vs enzymatyczna terapia zastępcza (CMA)

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej CMA (MIG vs ETZ)

Parametr	MIG	ETZ
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza

Zakładając, że zarówno migalastat jak i enzymatyczna terapia zastępcza będą stosowane w ramach programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego, stosowanie MIG związane jest z kosztem [redacted] w porównaniu do ETZ w horyzoncie rocznym.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie migalastat vs placebo (CUA)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Porównanie migalastat vs enzymatyczna terapia zastępcza (CMA)

Ceny zbytu netto opakowania produktu Galafold, dla której koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora (ETZ) jest równy 0,00 zł, wynosi [redacted] od wnioskowanej.

W związku z faktem, że brak jest aktualnie w Polsce refundowanego komparatora dla MIG, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza jednokierunkowa

##### Porównanie migalastat vs placebo

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 21 scenariuszy CUA. Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Pozostałe założenia pozostawiono takie jak w przypadku analizy podstawowej.

**Tabela 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości CMA – koszty inkrementalne (MIG vs PLC)**

Wariant	ICUR (zł/QALY)	% różnicy
Analiza podstawowa		
Stopa dyskontowa kosztów i efektów zdrowotnych: 0%		
Użyteczności stanów zdrowia (górne granice przedziału ufności)		
Koszty (poza kosztami nabycia i podania MIG) - 20%		
Alternatywne wartości kosztów leczenia powikłań		
Wartości minimalne czasu trwania zdarzeń niepożądanych		
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych - 20%		
Wartości maksymalne utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		
Perspektywa wspólna NFZ + pacjenta		
Alternatywne wartości kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych		
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych + 20%		
Wartości minimalne utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		
Wartości maksymalne czasu trwania zdarzeń niepożądanych		
Koszty (poza kosztami nabycia i podania MIG) + 20%		
Odsetek pacjentów przerywających leczenie 0,05%		
Odmienny rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu wg opinii eksperta z Polski		
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (dolne granice przedziału ufności)		
Użyteczności stanów zdrowia (dolne granice przedziału ufności)		
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (górne granice przedziału ufności)		
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (wartości nieskorygowane)		
Wiek wejściowy wg rejestru FOS (38 lat)		

Skróty: MIG - migalastat, FOS - badanie Fabry Outcome Survey

Największa rozpiętość wartości ICUR przy uwzględnieniu RSS następową przy:

- zmianie wieku wejściowego pacjentów w modelu (na 38 lat) –
- przyjęciu nieskorygowanych wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami -
- przyjęciu górnych granic przedziałów ufności wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami -

- braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych - [REDACTED],
- przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia na poziomie górnych granic przedziałów ufności - [REDACTED].

### Porównanie migalastat vs enzymatyczna terapia zastępcza (CMA)

Wnioskodawca przeprowadził również deterministyczną analizę wrażliwości dla 14 scenariuszy CMA. Poza testowanymi parametrami, przedstawionymi w tabeli poniżej, pozostałe założenia pozostawiono takie jak w przypadku analizy podstawowej.

**Tabela 33. Jednokierunkowa analiza wrażliwości CMA – koszty inkrementalne (MIG vs PLC)**

Wariant	Koszty inkrementalne (zł)	% różnicy
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia waga pacjentów wg Health Survey for England 2014	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek wejściowy wg rejestru FOS (38 lat)	[REDACTED]	[REDACTED]
Odmienny rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu wg opinii eksperta z Polski	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (dolne granice przedziału ufności)	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (górne granice przedziału ufności)	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych - 20%	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych + 20%	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty (poza kosztami nabycia i podania MIG) - 20%	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty (poza kosztami nabycia i podania MIG) + 20%	[REDACTED]	[REDACTED]
Uwzględniony koszt badania poziomu lyso-Gb3	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów przerywających leczenie 0,05%	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (wartości nieskorygowane)	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie ETZ w ramach wizyty ambulatoryjnej	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: MIG - migalastat, FOS - badanie Fabry Outcome Survey

Największa różnica w kosztach obu porównywanych terapii następowała przy przyjęciu niższej średniej wagi pacjentów w modelu wg ankiety przeprowadzonej w Anglii (Health Survey for England 2014) – [REDACTED]. Natomiast przy założeniu, że podanie ETZ odbędzie się w ramach wizyty ambulatoryjnej inkrementalne koszty [REDACTED].

### Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (1000 symulacji) można stwierdzić, że prawdopodobieństwo, że stosowanie migalastatu w miejsce komparatora (PLC) wiązać się będzie z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych wynosi [REDACTED].

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie z kosztami wyższymi od komparatora wynosi [REDACTED]. Wszystkie wyniki przeprowadzonych symulacji znalazły się [REDACTED] progu opłacalności, niezależnie od rozpatrywanego efektu zdrowotnego lub perspektywy.

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

## Rysunek 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości CUA (MIG vs PLC)



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator główny przyjęto brak aktywnego leczenia, dodatkowo przeprowadzono porównanie z enzymatyczną terapią zastępczą, która nie jest aktualnie refundowana w Polsce.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Jako technikę analityczną dla porównania MIG vs PLC wnioskodawca wybrał CUA, a dodatkowo sporządził CMA dla porównania MIG vs ETZ.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, którą z uwagi na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta w trakcie leczenia należy uznać za tożsamą z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach AKL w porównaniu MIG vs PLC wykazano jedynie istotną statystycznie przewagę odnośnie zmniejszenia liczby inkluzy GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki. Skuteczność wnioskowanego leku w AE oparto na skuteczności ETZ vs PLC (Rombach 2013), ze względu na wykazaną w analizie klinicznej nie gorszą skuteczność MIG od ETZ.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy dla CUA oraz 1-roczy dla CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag odnośnie CUA. W CMA ze względu na wybór techniki analitycznej oszacowano jedynie koszty.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA w ramach CUA. Nie uwzględniono dyskontowania w CMA (horyzont roczny).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag odnośnie CUA. W CMA ze względu na wybór techniki analitycznej nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 119-121 analizy ekonomicznej):

- *Ograniczeniem przyjętej struktury modelu jest brak rozróżnienia prawdopodobieństw przejść z 2 lub 3 powikłań do stanu zgon (w związku z małą liczbą chorych w rejestrze, na podstawie którego uzyskano wyniki).*
- *W publikacji Rombach 2013 analizę dla chorych nieleczonych oparto o okres sprzed wprowadzenia do leczenia ETZ, a dla chorych leczonych z okresu po wprowadzeniu ETZ – okresy te różnią się pod względem diagnozy i opieki nad pacjentem z chorobą Fabry’ego (w związku z tym wartości prawdopodobieństw przejść w niniejszej analizie skorygowano o stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych oszacowany na podstawie różnicy długości życia w grupie leczonych i nieleczonych wg danych literaturowych).*

#### Komentarz analityków Agencji:

Analiza dla porównania migalastatu z placebo została wykonana techniką użyteczności kosztów, ponieważ w AKL wykazano przewagę skuteczności stosowania MIG nad PLC. Dla porównania MIG vs ETZ zastosowano technikę minimalizacji kosztów. Analitycy akceptują przyjęte techniki analityczne, aczkolwiek należy zwrócić uwagę iż w przedstawionej przez wnioskodawcę AKL wykazano wyższość MIG nad PLC jedynie odnośnie dwóch, surogatowych punktów końcowych, a dane te nie zostały wykorzystane w modelu AE.

Ograniczeniem założeń analizy jest oparcie struktury modelu oraz prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia na analizie opłacalności kosztowej Rombach 2013, dotyczącej enzymatycznej terapii zastępczej, którą porównywano ze standardową opieką medyczną. W analizie tej wykorzystano dane z holenderskiego rejestru pacjentek i pacjentów z chorobą Fabry’ego. Przedstawione podejście analityczne oparte jest na wykazanej w analizie klinicznej nie gorszą skuteczność migalastatu od ETZ. W grupie PLC wnioskodawca przyjął dane dla chorych nieleczonych z okresu wcześniejszego niż dla chorych leczonych, a następnie skorygował te dane o stosunek umieralności. Wiarygodność tak oszacowanych wyników należy uznać za niską a zaproponowane podejście analityczne stanowi istotne ograniczenie analizy.

Wybór dożywnego horyzontu czasowego w ramach CUA należy uznać za właściwy ponieważ koszty terapii będą ponoszone do końca życia pacjenta. Jednak w związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywnym horyzoncie czasowym są obciążone niepewnością, zwłaszcza odnośnie zdarzeń niepożądanych występujących podczas długotrwałej terapii migalastatem.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu dla porównania MIG vs ETZ przyjęto            jako średnią wagę pacjentów z badania ATTRACT. Wg analizy NICE 2016 średnia waga pacjentów w tym badaniu wynosiła 74,1 kg. Warto zwrócić uwagę, że mniejsza waga pacjentów wpływa na mniejsze koszty enzymatycznej terapii zastępczej. Ponieważ wnioskodawca w analizie wrażliwości testował jedynie wyższe wartości średniej wagi pacjentów w modelu, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia alternatywnego scenariusza z niższą wagą, a wyniki zaprezentowano w rozdziale 5.3.4.

Przyjęta w modelu śmiertelność została skalibrowana w taki sposób aby różnica przeżycia między leczonymi i nieleczonymi pacjentami wyniosła 17 lat. Różnicę tę oparto na danych literaturowych (publikacje Waldek 2009 i Beck 2015). Autorzy tych publikacji podają taką różnicę, ale dla leczonych i nieleczonych mężczyzn do 60 r. ż. Zgodnie z założeniami modelu wnioskodawcy mężczyźni stanowią 50% modelowanej populacji. W związku z tym,

że u kobiet różnica przeżycia pomiędzy chorymi leczonymi i nieleczonymi jest mniejsza (4,6 lat wg Waldek 2009) niż u mężczyzn, w modelu należało założyć mniejszą różnicę przeżycia w populacji całkowitej między leczonymi i nieleczonymi pacjentami. Warto zwrócić uwagę, że zmniejszenie tej różnicy skutkuje zwiększeniem wartości ICUR dla migalastatu w porównaniu z PLC. Należy znać to za znaczące ograniczenie analizy, istotnie wpływające na wyniki.

Również, przyjęty w scenariuszu podstawowym analizy, wiek początkowy pacjentów (43 lata) budzi wątpliwości analityków, ponieważ aż o 5 lat różni się od wieku rozpoczęcia leczenia w dużo szerszej populacji wg rejestru FOS (38 lat), którą badano w publikacji Beck 2018. Wiek początkowy wg FOS był testowany w ramach analizy wrażliwości przez wnioskodawcę, co skutkowało [REDAKTOWANE]. Warto zauważyć, że młodszy wiek pacjentów w modelu ekonomicznym przekłada się na dłuższy czas leczenia MIG, a tym samym znaczący wzrost kosztów leczenia w perspektywie dożywotniej. Przyjęcie początkowego wieku chorych na poziomie 43 lat zamiast 38 stanowi podejście nie konserwatywne i zaniża wyniki analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Wg wnioskodawcy walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona przez komitet ERG (Evidence Review Group) NICE przy okazji oceny przez tę agencję analizy efektywności kosztowej migalastatu w 2016 roku. Model przygotowany dla NICE był podstawą dla modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.

Również walidacja zewnętrzna modelu była przedmiotem analizy ERG NICE w 2016 roku. Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania wyników końcowych z modelem Rombach 2013 ze względu na różnice w założeniach wejściowych obu analiz. Przedstawiono jedynie różnice w strukturach obu modeli:

- stan objawy z analizy Rombach 2013 został zamieniony na CEFD w celu reprezentowania pacjentów z objawami choroby Fabry'ego, którzy nie przeszli jeszcze do stanu ESRD, powikłań sercowych lub udaru;
- stan akroparestezji został dla uproszczenia nazwany stanem ból, a stan zdarzenie mózgowo-naczyniowe (ang. cerebrovascular accident) udarem;
- w niniejszym modelu nie może nastąpić regresja choroby (tj. przejścia wstecz), podczas gdy w Rombach 2013 w modelu możliwe było po transplantacji nerki przejście z ESRD do stanu CEFD;
- w przeciwieństwie do Rombach 2013 nie stwierdza się bezobjawowego stanu zdrowia, ponieważ modelowana kohorta została zdiagnozowana i zostało u niej rozpoczęte leczenie (u chorych bezobjawowych brak jest leczenia);
- w związku z tym, że w analizie Rombach 2013 użyteczności nie są różnicowane według typu powikłania, w niniejszej analizie przyjęto wartości użyteczności na podstawie niedawno opublikowanej analizy Arends 2018 (średnie wartości użyteczności z analizy Rombach 2013 mieszczą się w zakresie zmienności wartości użyteczności z publikacji Arends 2018);

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania MIG w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego. W ramach przeglądu odnaleziono 1 analizę ekonomiczną spełniającą kryteria włączenia do analizy (NICE 2016). Główną różnicą między modelami był fakt, iż w modelu NICE dla porównania MIG vs ETZ przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) zamiast analizy minimalizacji kosztów. W ramach danych wejściowych różnice pomiędzy modelami dotyczyły: prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami (które zostały skorygowane przez wnioskodawcę w niniejszej analizie), uwzględnionej w modelu NICE stracie użyteczności w związku z drogą podania ETZ, odmiennych odsetek przerywania leczenia dla MIG i ETZ, innych stóp dyskontowych oraz udziałów agalzydazy alfa i beta w ETZ.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przeprowadzili porównanie kosztów stosowania migalastatu w porównaniu do komparatora dodatkowego (ETZ), przyjmując ceny agalzydazy alfa i agalzydazy beta, uwzględniające RSS, podane w 2018 roku przez wnioskodawców przy ocenach analiz dla produktów leczniczych Replagal i Fabrazyme ([REDAKTOWANE]). Dodatkowo przedstawiono wyniki scenariusza, w którym przyjęto niższą średnią wagę pacjentów w modelu (74,1 kg)

wg badania ATTRACT (źródło: analiza NICE 2016). Pozostałe parametry założone w modelu wnioskodawcy pozostawiono bez zmian. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Wyniki analizy CMA analityków Agencji (MIG vs ETZ)**

Parametr	MIG [zł]		Koszt ETZ [zł]		Koszt inkrementalny [zł]
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt leku	Koszt podania	
Ceny ETZ wg AWA Replagal i AWA Fabrazyme	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie średniej wagi pacjentów wg badania ATTRACT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: MIG - migalastat, ETZ - enzymatyczna terapia zastępcza

Zakładając, że zarówno migalastat jak i enzymatyczna terapia zastępcza będą stosowane w ramach programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego oraz przyjmując w ramieniu komparatora ceny AGA- $\alpha$  i AGA- $\beta$  podane przez wnioskodawców w 2018 przy weryfikacji wniosków refundacyjnych dla leków Replagal i Fabrazyme, stosowanie migalastatu związane jest z kosztem [redacted] w porównaniu do ETZ w horyzoncie rocznym. W przypadku przyjęcia średniej wagi pacjentów wg badania ATTRACT stosowanie migalastatu związane jest z kosztem rocznym [redacted] w porównaniu do ETZ.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Galafold (migalastat) w ramach programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego. Jako główny komparator przyjęto brak aktywnego leczenia ze względu na brak obecnie refundacji jakichkolwiek leków w Polsce w tym wskazaniu. Jako komparator dodatkowy przyjęto enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ), którą leczonych jest część chorych w ramach producenckich programów charytatywnych. Ze względu na wykazaną w AKL wyższą skuteczność migalastatu względem placebo porównanie to przeprowadzono poprzez analizę użyteczności kosztów (CUA) natomiast wobec brak dowodów na przewagę MIG nad ETZ, techniką porównania była analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na [redacted] wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora głównego czyli placebo. ICUR w scenariuszu podstawowym analizy dla porównania MIG vs PLC wyniósł ok. [redacted].

W przypadku porównania MIG vs ETZ wyniki CMA zaprezentowane przez wnioskodawcę wskazują, że stosowanie MIG związane jest z kosztem [redacted] w porównaniu do ETZ w rocznym horyzoncie czasowym.

Wyniki testowanych w ramach analizy wrażliwości scenariuszy wykazały, że największy wpływ na zmiany ICUR dla porównania MIG vs PLC ma zmniejszenie wieku wejściowego pacjentów w modelu do 38 lat ([redacted]), przyjęcie nieskorygowanych wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami ([redacted] oraz brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych ([redacted])). Wyniki probabilistycznej analizy wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii lekowej względem PLC wynosi [redacted]. Natomiast w przypadku porównania MIG vs ETZ jedyny wpływ na wyniki CMA miało przyjęcie niższej średniej wagi pacjentów w modelu ([redacted]) oraz założenie, że ETZ będzie podawana w ramach wizyty ambulatoryjnej ([redacted]).

Ponieważ leki wchodzące w skład ETZ (agalzydaza alfa i agalzydaza beta) nie są obecnie dostępne na rynku polskim, wnioskodawca przyjął ceny tych leków wg chorwackiej listy refundacyjnej. Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych przedstawili wyniki scenariusza, w którym przyjęto ceny tych leków według wniosków refundacyjnych z 2018 roku dla leków Replagal (AGA- $\alpha$ ) i Fabrazyme (AGA- $\beta$ ). [redacted]

[redacted] Wyniki obliczeń własnych Agencji zakładające finansowanie zarówno migalastatu jak i EZT w ramach programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego, wykazały, że stosowanie migalastatu związane jest z rocznym kosztem [redacted]

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się szeregiem ograniczeń. Podstawowym jest oparcie jej założeń nie na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, a na podstawie danych wykorzystanych w holenderskiej analizie efektywności kosztowej enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) Rombach 2013, która nie została opisana w analizie klinicznej. Również w ramach ekstrakcji

danych z analizy Rombach 2013 zidentyfikowano ograniczenia, takie jak przyjęcie danych dla chorych nieleczonych z wcześniejszego okresu niż dla chorych leczonych.

Poważnym ograniczeniem CUA jest przyjęcie różnicy w śmiertelności populacji leczonej i nieleczonej na poziomie 17 lat. Różnica taka jest przedstawiana w publikacjach Waldek 2009 i Beck 2015, ale dla populacji mężczyzn do 60 r.ż. Ponieważ w modelu wnioskodawcy mężczyźni stanowią 50% całkowitej populacji, a różnica w śmiertelności leczonych i nieleczonych kobiet jest znacznie mniejsza niż u mężczyzn (4,6 lat wg Waldek 2009), w modelowanej populacji całkowitej również należałoby przyjąć mniejszą różnicę. W konsekwencji znacznie zwiększyłyby to wartość ICUR migalastatu w porównaniu z PLC.

Zwiększenie wartości ICUR powoduje również przyjęcie niższego wieku początkowego pacjentów niż założony w modelu (43 lata). Testowana w ramach analizy wrażliwości, niższa o 5 lat wartość tego parametru jest w opinii analityków odpowiednia dla scenariusza podstawowego analizy, biorąc pod uwagę, że część pacjentów włączonych do badania FACETS była już wcześniej leczona ETZ, czyli dla nich nie był to de facto wiek rozpoczęcia pierwszego leczenia.

Do ograniczeń AE należy zaliczyć również przyjęcie [redacted] jako średniej masy ciała pacjentów z badania ATTRACT, podczas gdy wg analizy NICE 2016 średnia masa ciała pacjentów w tym badaniu wynosiła 74,1 kg. Wyniki obliczeń analityków Agencji wskazują, że przyjęcie niższej wagi pacjentów również skutkuje [redacted].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem niniejszej analizy jest oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku ustalenia urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Galafold (migalastat), stosowanego w leczeniu pacjentów powyżej 16 roku życia ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego oraz potwierdzoną mutacją wrażliwą na migalastat.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną, perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest zbliżona do perspektywy NFZ i z tego powodu została pominięta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy począwszy od roku 2019.

##### Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym produkt leczniczy Galafold nie jest finansowany z budżetu NFZ w leczeniu choroby Fabry'ego;
- nowy, który zakłada pozytywną decyzję Ministra Zdrowia o objęciu refundacją leku Galafold zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją leku Galafold przejmie on udziały wyłącznie od BSC (ang. *Best Supportive Care*, brak aktywnego leczenia) w grupie pacjentów nieleczonych, spełniających warunki rozpoczęcia terapii. Przyjęto, że leczenie MIG rozpocznie 42,5% pacjentów z tej grupy, co odpowiada średniemu rozpowszechnieniu mutacji wrażliwej na migalastat (35 – 50%, Hughes 2017). Jako wariant minimalny przyjęto, że leczenie MIG rozpocznie 35% pacjentów otrzymujących BSC, natomiast w wariacie maksymalnym 50% pacjentów otrzymujących BSC rozpocznie leczenie MIG.

Dodatkowo testowano drugi wariant podstawowy analizy, w którym 42,5% pacjentów leczonych ETZ zmieni dotychczasową terapię na migalastat. Warianty: minimalny i maksymalny zostały oszacowane analogicznie, tj. w wariacie minimalnym przyjęto zmianę terapii z ETZ na MIG przez 35% pacjentów, a w maksymalnym – 50%.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wielkość populacji oszacowano w oparciu o raport Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego (SRChF 2018) oraz opinię eksperta zaprezentowaną na Senackiej Komisji Zdrowia. Zgodnie z powyższymi źródłami, populację ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego oszacowano na 73 osoby. Według opinii eksperta, na którą powołuje się wnioskodawca (Komisja Senacka), około 50 osób kwalifikuje się do aktywnego leczenia, z czego na dzień złożenia wniosku 26 chorych otrzymuje enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ) na koszt producenta w ramach charytatywnego leczenia po zakończonym badaniu klinicznym, a 24 pacjentów nie jest leczonych przyczynowo. Zgodnie z danymi literaturowymi (Hughes 2017), rozpowszechnienie mutacji wrażliwej na leczenie MIG sięga od 35% do 50% (średnio 42,5%). W związku z powyższym, wśród grupy 24 pacjentów nieleczonych, szacuje się, że 10 osób spełnia kryteria włączenia do programu lekowego, tj. powyżej 16 r.ż. z mutacją w genie kodującym enzym alfa-galaktozydazę wrażliwą na działanie migalastatu.

Wnioskodawca założył niezmienną wielkość populacji docelowej w każdym roku przedłożonej AWB.

## Koszty

Uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj.:

- koszt nabycia migalastatu (na podstawie wniosku refundacyjnego);
- koszt podania leku (świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”);
- koszt monitorowania leczenia (średnia arytmetyczna kosztu diagnostyki w programie leczenia choroby Pompego i diagnostyki w programie leczenia choroby Gaucher’a);
- koszt leczenia powikłań w pierwszym roku i w kolejnych latach,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- w przypadku zastosowania migalastatu uwzględniono również koszt kwalifikacji do programu lekowego odpowiadający kosztowi kwalifikacji do leczenia oraz weryfikacji jego skuteczności.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Wariant bez przejęcia udziałów od ETZ		Wariant uwzględniający przejęcie udziałów od nierefundowanej ETZ	
	I rok (min – max)	II rok (min – max)	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	21* (17-25)	21* (17-25)	21* (17-25)	21* (17-25)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	10 (8-12)	10 (8-12)	21* (17-25)	21* (17-25)

Skróty: ETZ – enzymatyczna terapia zastępcza

\*Z grupy pacjentów otrzymujących ETZ i pacjentów nieleczonych.

W odpowiedzi na prośbę AOTMiT o przedstawienie analizy, w której chorzy przyjmujący ETZ na koszt producenta (tj. bez ponoszenia wydatków przez płatnika publicznego) zmieniają leczenie na migalastat, wnioskodawca przedstawił drugi wariant analizy podstawowej, który zakłada średnie rozpowszechnienie mutacji MIG+ (42,5%) zarówno w grupie pacjentów nieleczonych, jak i w grupie przyjmującej ETZ. Wielkość docelowej populacji wynosi w tym przypadku 21 osób (10 osób nieleczonych i 11 osób z grupy ETZ). W obliczeniach przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci stosujący ETZ w formie infuzji dożylnych skorzystają z możliwości przejścia na doustny migalastat, jeżeli tylko będą kwalifikowali się do leczenia na podstawie obecności mutacji MIG+.

Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku objęcia leku Galafold refundacją, inkrementalne wydatki z perspektywy NFZ wyniosą ■ w pierwszym roku i ■ w drugim roku refundacji przy założeniu, że MIG nie przejmie udziałów od ETZ. W przypadku przejęcia udziałów od ETZ, wydatki inkrementalne ponoszone przez NFZ wyniosą ■ w pierwszym roku i ■ w drugim roku.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w dwóch wariantach podstawowych

Kategoria kosztów	Wariant bez przejęcia udziałów od ETZ		Wariant uwzględniający przejęcie udziałów od nierefundowanej ETZ	
	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Wariant bez przejęcia udziałów od ETZ		Wariant uwzględniający przejęcie udziałów od nierefundowanej ETZ	
	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

Skróty: ETZ – enzymatyczna terapia zastępcza

\*Obejmują koszty podania wnioskowanego leku, koszty kwalifikacji do programu, koszty monitorowania, koszty powikłań, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	W pierwotnej wersji AWB w ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że MIG nie przejmie udziałów od ETZ. Dodatkowym wariantem analizy była sytuacja, gdy MIG przejmie udziały od ETZ, zakładając że ta jest finansowana ze środków publicznych. W odpowiedzi na uwagi Agencji, wnioskodawca przedłożył analizę, w której MIG przejmuje udziały od ETZ finansowanej przez producenta (zatem bez ponoszenia wydatków przez NFZ na tę terapię), tak jak ma to miejsce obecnie.  Wnioskodawca określił, że spośród 73 osób z chorobą Fabry'ego w Polsce, 23 nie kwalifikują się do leczenia przyczynowego. Powołuje się przy tym na opinię eksperta zaprezentowaną na Senackiej Komisji Zdrowia, przy czym wspomniany ekspert nie wyjaśnia, na jakiej podstawie dokonano takiej oceny.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz jak wyżej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	Dane populacyjne NFZ dotyczą kodu ICD-10: E75.2, który obejmuje również inne schorzenia oprócz choroby Fabry'ego. W związku z powyższym nie występowało do NFZ z prośbą o dane na temat wielkości populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wskazana we wniosku roczna wielkość dostaw jest niższa niż wynika z założeń wnioskodawcy w AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono drugi wariant podstawowy analizy zakładający, że część pacjentów zmieni dotychczasowe leczenie ETZ na MIG. Przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości obejmującą korektę obliczeń o zwiększone i zmniejszone prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami w modelu oraz uwzględniające większą średnią masę ciała pacjenta.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Największą niepewność związaną z modelem wnioskodawcy i wynikami AWB stanowi niejednoznaczne oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia choroby Fabry'ego migalastatem. Wnioskodawca założył w analizie podstawowej, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanego leku przejmie on udziały od BSC w wymiarze, na jaki pozwala rozpowszechnienie mutacji MIG+ (35–50%). W ramach dodatkowej analizy podstawowej przyjęto, że w związku z pozytywnymi rekomendacjami AOTMiT dla ETZ (Rekomendacje nr: 97/2018, 128/2018) leki te są finansowane ze środków publicznych, a lek Galafold przejmie udziały od ETZ. Sytuacja ta nie znajduje odbicia w stanie faktycznym, dlatego w odpowiedzi na prośbę AOTMiT, wnioskodawca przeprowadził drugi wariant analizy podstawowej, w której lek Galafold, w przypadku objęcia refundacją, przejmie udziały także od ETZ w sytuacji, gdy ETZ nie jest terapią refundowaną. W opinii Agencji założenie takie jest najbardziej prawdopodobne ze względu na brak uzasadnienia dla finansowania ETZ przez producentów w sytuacji, gdy pacjenci zyskują dostęp do leczenia finansowanego ze środków publicznych. Choć w takim scenariuszu NFZ nie ponosi wydatków związanych z nabyciem i podaniem ETZ, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i monitorowania leczenia pozostają po stronie płatnika publicznego, co znalazło odzwierciedlenie w modelu.

W opinii analityków nie jest jasne dlaczego w scenariuszu zakładającym przejście udziałów od nier refundowanej ETZ koszt migalastatu w II roku analizy jest niższy niż w pierwszym, pomimo wskazania przez wnioskodawcę, że w wariantcie tym przyjęto koszty z analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w 1-rocznym horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia skuteczności terapii, co wskazywałoby na zasadność uwzględnienia kosztu migalastatu w drugim roku na poziomie kosztu migalastatu z pierwszego roku. Dodatkowo koszt migalastatu w II roku analizy zakładającej przejście udziałów od nier refundowanej ETZ jest niższy od kosztu migalastatu w II roku analizy zakładającej brak przejścia udziałów od ETZ, który oparto na wynikach modelu ekonomicznego CUA. Wątpliwości analityków budzi również uwzględnienie w pierwszym roku analizy kosztów leczenia powikłań w kolejnych latach, podczas gdy w roku tym nie uwzględniono kosztów leczenia powikłań w pierwszym roku. Biorąc jednak pod uwagę, że różnice w kosztach, o których mowa powyżej stanowią            kosztu samego leku uznano, że nie wpływa to na wnioskowanie z analizy i w konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

W modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci z mutacją wrażliwą na migalastat zmieniają leczenie z ETZ na MIG, jeżeli tylko pojawi się taka możliwość. Według opinii Stanisławy Bazan-Sochy, zaledwie 20–30% leczonych ETZ zmieni sposób leczenia. Na podobnym stanowisku stoi Michał Moskal, przedstawiciel Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego (SRChF), sugerując, że pacjenci przyzwyczajeni do ETZ raczej nie będą chętni do przejścia na MIG.

Jak omówiono szczegółowo w rozdz. 6.1.2., wnioskodawca przyjął, że 73 osoby w Polsce cierpią na chorobę Fabry'ego. Zgodnie ze stanowiskiem nadesłanym do Agencji przez SRChF dnia 18.06.2019, obecnie w Polsce jest 80 osób z potwierdzoną chorobą Fabry'ego, tj. o 7 osób więcej niż przyjęto w modelu wnioskodawcy. Eksperci kliniczni w opiniach nadesłanych do Agencji oceniają populację osób z chorobą Fabry'ego na 75–90 osób. Jak podkreśla przedstawiciel SRChF w nadesłanej opinii, osób chorych może być od 120 do 150. Oszacowanie to jest oparte na wiedzy o sposobie dziedziczenia choroby i dostępnych danych epidemiologicznych.



W kontekście bardzo wysokich kosztów leczenia lekiem Galafold, wyniki AWB są obciążone wyjątkowo dużą niepewnością związaną z niemożliwą do jednoznacznego oszacowania wielkością populacji. Włączenie do programu lekowego dodatkowych kilku pacjentów zwiększyłoby znacząco obciążenie budżetu płatnika publicznego (roczny koszt leczenia jednego pacjenta to [redacted]).

Wnioskodawca w toku analizowania wpływu na budżet płatnika publicznego przyjął założenie, że liczba chorych kwalifikujących się do udziału w programie będzie stała w czasie. Według szacunków SRChF (opinia z dnia 18.06.2019), liczba nowozdiagnozowanych przypadków w ciągu roku to 2–3, podczas gdy rzeczywisty przyrost populacji chorych wyniósł 7 osób w okresie czerwiec 2018 – czerwiec 2019 (SRChF 2018, stanowisko SRChF 2019). Dodatkowo należy podkreślić, że według przedstawicieli SRChF, dostęp do leczenia może mieć wpływ na rozwój diagnostyki w tej dziedzinie, co może wiązać się ze zwiększeniem liczby postawionych diagnoz i wzrostem obciążenia budżetu płatnika. Z opinii nadesłanych do Agencji przez ekspertów klinicznych wynika, że rocznie należy spodziewać się od 0 do 2 osób z nowozdiagnozowaną chorobą Fabry'ego. W związku z powyższym, założenie o stałości wnioskowanej populacji wydaje się niezasadne.

Wnioskodawca przyjął założenie, że w przypadku objęcia refundacją leku Galafold, pacjenci będą włączani do leczenia stopniowo (liniowo). Przy tak niewielkiej populacji docelowej oraz w świetle oczekiwania pacjentów ze schorzeniem Fabry'ego na refundowane leczenie (SRChF 2018), prawdopodobne jest, że większość pacjentów skorzysta z tej opcji leczenia, gdy tylko pojawi się taka możliwość. Sytuacja ta może spowodować wzrost obciążenia budżetu płatnika już w początkowym okresie refundacji.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza podstawowa: wariant bez przejęcia udziałów od ETZ i wariant uwzględniający przejęcie udziałów od nier refundowanej ETZ – scenariusze skrajne

Poniżej przedstawiono wyniki skrajnych scenariuszy analizy podstawowej w wariantach: nieuwzględniającym przejęcia udziałów od ETZ oraz uwzględniającym przejęcie udziałów od nier refundowanej ETZ.

Wariant minimalny w przypadku nieuwzględnienia przejęcia udziałów od ETZ obliczono zakładając niższą wartość graniczną rozpowszechnienia mutacji MIG+ w populacji ogólnej (35%). Osiągnięta w ten sposób wielkość docelowej populacji to 8 osób. Wariant maksymalny obliczono przyjmując górną wartość graniczną (50%), osiągając liczebność populacji równą 12 osób.

W scenariuszu, gdy MIG przejmuje udziały od ETZ, wariant minimalny obliczono zakładając niższą wartość graniczną rozpowszechnienia mutacji MIG+ (35%) zarówno w grupie pacjentów nieleczonych i leczonych ETZ. Osiągnięta w ten sposób wielkość docelowej populacji to 17 osób (8 nieleczonych i 9 otrzymujących ETZ). Wariant maksymalny obliczono przyjmując górną wartość graniczną (50%), osiągając liczebność populacji równą 25 osób (12 nieleczonych i 13 otrzymujących ETZ).

**Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne w skrajnych scenariuszach analizy podstawowej z perspektywy NFZ**

Scenariusz	Wariant bez przejęcia udziałów od ETZ		Wariant uwzględniający przejęcie udziałów od nier refundowanej ETZ	
	Wydatki inkrementalne NFZ [PLN]		Wydatki inkrementalne NFZ [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wrażliwości – zmniejszone i zwiększone prawdopodobieństwo przejść między stanami

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany przyjętego prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu na obciążenie budżetu płatnika. Przyjęto prawdopodobieństwa przejść między stanami jako wartości górnej oraz dolnej granicy przedziału ufności z publikacji Rombach 2013. Wpływ zmiany parametru na wyniki analizy podstawowej okazał się zaniedbywalny, a największa niepewność wyników analizy pozostaje związana z wielkością populacji. Ponadto analiza wrażliwości została przeprowadzona wyłącznie dla wariantu, w którym MIG przejmuje udziały od ETZ, gdy ta jest refundowana, co nie jest zgodne ze stanem faktycznym. W związku z powyższym odstąpiono od opisu wyników analizy wrażliwości.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej omówioną szczegółowo w rozdziałach 6.1.2. i 6.3.1., analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia, w których przyjęto wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia MIG jako średnią arytmetyczną liczby osób cierpiących na chorobę Fabry'ego wskazanych przez ankietowanych ekspertów oraz SRChF.

W toku analizy podstawowej wnioskodawca przyjął, że spośród 73 osób z chorobą Fabry'ego w Polsce, 50 osób (68%) może być aktywnie leczona. Oszacowanie to zostało dokonane na podstawie opinii eksperckiej zaprezentowanej podczas Senackiej Komisji Zdrowia (Komisja Senacka) i w obliczu braku wiarygodnych statystyk ma niepewny charakter. Niemniej jednak precyzyjne dane na temat polskich pacjentów z chorobą Fabry'ego nie są na dzień dzisiejszy dostępne, w związku z czym analitycy Agencji również przyjęli, że 68% spośród wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego będzie się kwalifikowała do aktywnego leczenia. Sposób oszacowania wielkości populacji wraz ze wskazaniem źródeł danych znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Oszacowanie liczby osób z chorobą Fabry'ego w Polsce w ramach obliczeń własnych Agencji**

Szacowana wielkość	Szacowana liczba przypadków	Źródło danych
Osoby z chorobą Fabry'ego w Polsce	80	SRChF 2019
	75	Ekspert 1: prof. Stanisława Bazan-Socha
	90	Ekspert 2: ██████████
	50-90 (średnia: 70)	Ekspert 3: prof. Janusz Książyk
	79	Średnia z powyższych
Osoby kwalifikujące się do aktywnego leczenia	54	Obliczenia własne Agencji (68% ze średniej wskazanej przez ekspertów)
Osoby otrzymujące ETZ na koszt producenta	26	Materiały wnioskodawcy
Osoby kwalifikujące się do leczenia, nieleczone przyczynowo	28	Obliczenia własne Agencji (liczba osób kwalifikujących się do leczenia pomniejszona o liczbę osób otrzymujących ETZ)
Osoby kwalifikujące się do leczenia migalastatem, nieleczone przyczynowo	12 (min: 10, max: 14)	Obliczenia własne Agencji (42,5% z osób kwalifikujących się do aktywnego leczenia, nieleczonych, min. 35%, max. 50%)
Osoby kwalifikujące się do leczenia migalastatem, otrzymujące ETZ na koszt producenta	11 (min. 9, max. 13)	Obliczenia własne Agencji (42,5% z osób kwalifikujących się do aktywnego leczenia, otrzymujących ETZ, min. 35%, max. 50%)
Wszyscy pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku kwalifikujący się do leczenia migalastatem	23 (min. 19, max. 27)	Obliczenia własne Agencji (42,5% z osób kwalifikujących się do aktywnego leczenia w grupie nieleczonej oraz leczonej ETZ; min. 35%, max. 50%)

Skróty: ETZ – enzymatyczna terapia zastępcza; SRChF – Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego

Na podstawie powyższych oszacowań określono docelową populację dla leku Galafold wśród pacjentów nieleczonych na 12 osób, co odpowiada scenariuszowi maksymalnemu wariantu podstawowego wnioskodawcy, który zakłada, że migalastat nie przejmie udziałów od ETZ. Zaprezentowane rozważania nie wpływają na liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia MIG w grupie otrzymującej obecnie ETZ, ponieważ grupa pacjentów otrzymujących ETZ na koszt producenta jest znana i dokładnie określona (SRChF 2018). W związku z powyższym, oszacowania docelowej populacji dla leku Galafold wykazują, że w scenariuszu podstawowym liczba osób kwalifikujących się do leczenia wynosi 23 osoby w wariacie podstawowym, tj. 12 osób w grupie nieleczonej i 11 osób w grupie leczonej ETZ.

Jak wynika z przedstawionych oszacowań, liczebność wnioskowanej populacji w scenariuszu podstawowym obliczeń własnych Agencji (zakładającym przejęcie udziałów od ETZ) nie wykracza poza liczebność populacji w scenariuszu maksymalnym wnioskodawcy, dlatego przedstawiono wyniki maksymalnego oszacowania Agencji (zakładającego, że populacja docelowa wyniesie 27 osób). Obliczenia analityków wskazują, że inkrementalne wydatki NFZ ponoszone na leczenie zgodne z wnioskowanym programem wzrosną o ██████████ w pierwszym roku i o ██████████ w drugim roku refundacji. Wyniki obliczeń w zestawieniu z wynikami analizy wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Wyniki obliczeń własnych – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ w scenariuszu maksymalnym**

Wariant		Wariant uwzględniający przejęcie udziałów od nierefundowanej ETZ	
		Perspektywa NFZ [PLN]	
		I rok	II rok
Scenariusz maksymalny	Obliczenia własne Agencji		
	Różnica między obliczeniami Agencji a obliczeniami wnioskodawcy		

Zdaniem analityków Agencji, wariant uwzględniający przejęcie udziałów od ETZ przy założeniu wielkości populacji na podstawie aktualnych danych jest najbardziej prawdopodobny.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Galafold (migalastat) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku refundacji przy założeniu, że leczenie obejmie zarówno pacjentów dotąd nieleczonych jak i leczonych dotychczas ETZ, a wielkość populacji zostanie przyjęta na podstawie analizy wnioskodawcy. Uwzględniając przejście pacjentów z leczenia ETZ na MIG oraz najbardziej aktualne dane dotyczące liczby osób z chorobą Fabry'ego (na podstawie opinii ekspertów Agencji jak i SRChF) oraz zakładając wariant maksymalny analizy, wydatki inkrementalne NFZ wzrastają o [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku refundacji.

Największym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem docelowej populacji. Dane pochodzące od ekspertów klinicznych oraz od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego nie są spójne, co z uwagi na wysoki roczny koszt leczenia ([redacted]) przekłada się na dużą niepewność oszacowania wpływu na budżet płatnika. W związku z trudnością w oszacowaniu wpływu na budżet płatnika, zasadne wydaje się rozważanie wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka w postaci pokrycia kosztów zakupu leku przez producenta przy przekroczeniu ustalonego progu.

Trudnym do oszacowania jest czas, w którym wszyscy kwalifikujący się pacjenci zostaną włączeni do terapii. Założenie o liniowym włączaniu do leczenia może okazać się niesłuszne, ponieważ refundowane leczenie przyczynowe choroby Fabry'ego jest oczekiwane przez zrzeszone w stowarzyszeniu osoby dotknięte chorobą (SRChF 2018). Może to skutkować szybszym niż założono osiągnięciem docelowej populacji i bardziej gwałtownym obciążeniem budżetu NFZ już w pierwszym roku refundacji.

Jak wskazują eksperci i przedstawiciele SRChF, liczba osób z chorobą Fabry'ego będzie wzrastała rocznie o 1 do 3 osób, chociaż od czerwca 2018 r. do czerwca 2019 r. potwierdzono 7 dodatkowych przypadków choroby. Warto zaznaczyć, że w chwili obecnej diagnostyka ukierunkowana na chorobę Fabry'ego opiera się na rozpoznaniu przez lekarza na podstawie wywiadu, a specyficzne dla choroby badania biochemiczne są dostępne wyłącznie poza granicami kraju. W przypadku dostępności leczenia przyczynowego można spodziewać się rozwoju diagnostyki i – co za tym idzie – wzrostu liczby potwierdzonych przypadków choroby, co podkreślają eksperci. O takiej możliwości może świadczyć także niski odsetek osób zdiagnozowanych w polskiej populacji na tle krajów Europy zachodniej i północnej (SRChF 2018).

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, że objęcie refundacją leku Galafold we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze wzrostem wydatków z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną, proponowane źródło oszczędności z perspektywy NFZ wynikać ma z wprowadzenia do refundacji odpowiedników biopodobnych dla leku MabThera (rytuksymab). W związku z zapisami ustawy refundacyjnej, urzędowa cena zbytu limitowej dawki dobowej (LDD) odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny za LDD jedyne go leku refundowanego w danym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Galafold we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej dla drugiego wariantu podstawowego (po przejęciu udziałów od nierefundowanej ETZ). Z analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez wnioskodawcę wynika, że oszczędności wygenerowane w ramach przedstawionego rozwiązania wystarczyły na pokrycie kosztów związanych z leczeniem migalastatem także w wariancie maksymalnym.

**Tabela 42. Wyniki analizy racjonalizacyjnej**

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [PLN]		
	I rok	II rok	Łącznie
Dodatkowe wydatki – wariant podstawowy			
Oszczędności			
Różnica			

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego w formie tabelarycznej w podziale na poszczególne części tego programu. Tabela zawiera uwagi ekspertów oraz analityków AOTMiT. Uwagi ekspertów dotyczą głównie doprecyzowania kryteriów włączenia pacjentów do programu oraz uproszczenia procedury monitorowania leczenia, natomiast komentarz analityków odnosi się do wpływu na budżet płatnika publicznego.

**Tabela 43. Uwagi do programu lekowego**

Część programu (nazwiska ekspertów zgłaszających uwagi)	Uwagi ekspertów
<b>Kryteria kwalifikacji</b> (Prof. Stanisława Bazan-Socha)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nie wszyscy pacjenci z dodatnim wywiadem rodzinnym i mutacją wrażliwą na leczenie migalastatem powinni być leczeni. Jeżeli objawy są niewielkie, a funkcja narządów wewnętrznych stabilna, leczenie nie powinno być włączone.</li> <li>2. Osoby ze schyłkową niewydolnością narządów nie skorzystają z leczenia – należy uwzględnić to w kryteriach włączenia i wyłączenia.</li> <li>3. Rozpoznanie choroby <i>late-onset</i> w wieku 50-60 lat nie powinno stanowić bezpośredniego wskazania do rozpoczęcia terapii. W przypadku, gdy jedyną manifestacją choroby jest stabilna kardiomiopatia przerostowa, pacjenci ci nie odnoszą korzyści z terapii.</li> <li>4. Z uwagi na fakt, że Galafold jest lekiem doustnym, istnieje ryzyko nadkwalifikacji pacjentów do programu, dlatego konieczne jest doprecyzowanie kryteriów włączenia.</li> <li>5. Kryterium „głębokiego nieodobru alfa-galaktozydazy” u mężczyzn wymaga doprecyzowania, np. „aktywność alfa-galaktozydazy nie większa niż 5% średniej wartości normy”.</li> <li>6. Konieczna jest precyzyjna definicja wytycznych, w oparciu o które dokonuje się kwalifikacji do programu.</li> </ol>
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b> (Prof. Stanisława Bazan-Socha)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 24- lub 48-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera powinno być uwzględnione w wymogach programu przy kwalifikacji.</li> <li>2. Konsultacje dermatologiczne, nefrologiczne, neurologiczne, kardiologiczne i okulistyczne nie powinny być obligatoryjne w czasie kwalifikacji do programu.</li> <li>3. Zasadne jest oznaczanie jednego enzymu cholestatycznego wątroby, np. fosfatazy alkalicznej, oraz troponiny sercowej podczas kwalifikacji. Warto rozważyć także oznaczanie stężenia glukozy oraz wykonanie pełnego lipidogramu podczas kwalifikacji w celu identyfikacji innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b> (Prof. Stanisława Bazan-Socha, Prof. Janusz Książyk)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oznaczenie Gb-3 i lyso-Gb3 nie jest obecnie wykonywane w Polsce. Zdaniem eksperta, Centrum Zdrowia Dziecka ma potencjał do wykonywania tych badań.</li> <li>2. 24- lub 48-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera powinno być uwzględnione także w ramach wizyt monitorujących co 12 miesięcy.</li> <li>3. Konsultacje dermatologiczne, nefrologiczne, neurologiczne, kardiologiczne i okulistyczne odbywające się co 12 miesięcy nie powinny być traktowane obligatoryjnie, podobnie jak konsultacja nefrologiczna po 6 miesiącach leczenia. Ocena skuteczności leczenia powinna należeć do lekarza prowadzącego, przy ewentualnym wsparciu specjalistów. Obowiązkowe konsultacje komplikują przebieg terapii, jednocześnie nie będąc kluczowymi dla oceny jej skuteczności.</li> <li>4. Zasadne jest oznaczanie jednego enzymu cholestatycznego wątroby, np. fosfatazy alkalicznej, oraz troponiny sercowej w każdym punkcie monitorowania leczenia. Warto rozważyć także oznaczanie stężenia glukozy oraz wykonanie pełnego lipidogramu w każdym punkcie monitorowania leczenia w celu identyfikacji innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.</li> <li>5. Określenie „wydalanie białka z moczem” wymaga doprecyzowania.</li> <li>6. Oznaczanie poziomu lyso-Gb3 wykonuje się najczęściej z krwi pełnej (badanie „suchej kropki krwi”), zatem określenie „poziom lyso-Gb3 w surowicy” nie jest prawidłowe.</li> </ol>
<b>Czas leczenia w programie</b> (Prof. Janusz Książyk)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Decyzję o wyłączeniu pacjenta z programu powinien podejmować lekarz prowadzący. Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich może wnioskować do lekarza prowadzącego o zakończenie leczenia (np. w przypadku postępu niewydolności nerek), ale decyzja powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia</b> (Prof. Stanisława Bazan-Socha)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Określenie „postęp choroby pomimo leczenia” wymaga doprecyzowania. Jednocześnie może stanowić to przesłankę do rozpoczęcia terapii enzymatycznej.</li> </ol>

<b>Część programu</b> (nazwiska ekspertów zgłaszających uwagi)	<b>Uwagi ekspertów</b>
<b>Inne uwagi</b> (Prof. Stanisława Bazan-Socha)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć utworzenie wspólnego programu lekowego dla leku Galafold oraz leków Replagal i Fabrazyme z tymi samymi kryteriami włączenia, z zastrzeżeniem że leczenie migalastatem jest zastrzeżone dla pacjentów z wrażliwą mutacją i z wykluczoną niewydolnością nerek (eGFR &gt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>U pacjentów spełniających kryteria, migalastat mógłby być lekiem pierwszego wyboru jako lek doustny (łatwiejszy w stosowaniu, nie powodujący potencjalnej immunizacji). U pacjentów kwalifikujących się do leczenia bez mutacji wrażliwej na migalastat, a także w razie nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, można sięgnąć po terapię enzymatyczną. Powyższy punkt nie powinien dotyczyć pacjentów skutecznie leczonych skutecznie ETZ w chwili obecnej.</li> <li>Polskie Towarzystwa: Nefrologiczne, Neurologiczne, Internistyczne i Kardiologiczne przygotowują wspólne stanowisko zaleceń dot. wdrożenia terapii enzymatycznej, opierając się w dużej mierze na wytycznych kanadyjskich. Opracowane zalecenia mogłyby posłużyć jako wsparcie dla kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia migalastatem.</li> </ol>
<b>Część programu</b>	<b>Uwagi analityków Agencji</b>
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zapis „kwalifikacja do leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi” jest niejednoznaczny i pozwala powoływać się na wytyczne obowiązujące w różnych krajach, które różnią się między sobą. Warto doprecyzować, które rekomendacje będą uważane jako wiążące w kontekście omawianego programu.</li> </ol>
<b>Schemat dawkowania leków w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zapis „dawkowanie preparatu migalastat zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji refundacyjnej Charakterystyką Produktu Leczniczego” z jednej strony ogranicza ryzyko wzrostu wydatków NFZ w razie zwiększenia zalecanego w ChPL dawkowania, z drugiej jednak powoduje, że w razie zmian w dawkowaniu spowodowanych nowymi danymi o skuteczności lub bezpieczeństwie, podawanie leku w programie nie zostanie automatycznie dostosowane do aktualnej wiedzy medycznej.</li> </ol>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Galafold (migalastat) we wskazaniu: leczenie choroby Fabry'ego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.06.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Galafold, migalastat. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji – australijską TGA 2018, walijską AWMSG 2017, angielską NICE 2017, irlandzką NCPE 2017, niemiecką G-Ba 2016, francuską HAS Sante 2016 oraz szkocką SMC 2016. Odnaleziono również 1 rekomendację pozytywną pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia migalastatem do poziomu kosztów najtańszej enzymatycznej terapii zastępczej (EZT) oraz 1 rekomendację negatywną – nowozelandzką PTAC 2018.

W pozytywnych rekomendacjach podkreślano podobną skuteczność terapii migalastatem i ETZ, aczkolwiek wskazywano iż dowody dotyczą drugorzędowych punktów końcowych. Zauważano również poprawę odnośnie objawów żołądkowo-jelitowych oraz korzystniejszy dla pacjenta sposób podania leku. Negatywną rekomendację PTAC 2018 uzasadniono brakiem długoterminowych danych potwierdzających skuteczność migalastatu oraz niskiej jakości materiałem dowodowym. Podkreślono również wysoką cenę leku oraz jego niewystarczającą efektywność kosztową.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Galafold (migalastat)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>PTAC 2018 (Nowa Zelandia)</b>	Komitet zalecił <b>odrzuć</b> wniosek dotyczącego migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego na podstawie niewystarczających dowodów długoterminowego korzystnego wpływu na zachorowalność i śmiertelność. Komitet zwrócił uwagę na wysoką proponowaną cenę migalastatu i uznał, że chociaż wyniki badań klinicznych są obiecujące, dowody ograniczają się do dwóch badań, z których jedno nie wykazało różnicy w odpowiedzi między pacjentami, którzy otrzymali migalastat a pacjentami, którzy otrzymali placebo. Ogólnie rzecz biorąc, komitet uznał, że materiał dowodowy dotyczący migalastatu był niskiej jakości. Zwrócono uwagę na brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności migalastatu. Uznano również, że ERT może być skuteczna u wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego, podczas gdy migalastat jest skuteczny tylko u osób z wrażliwymi mutacjami.
<b>TGA 2018 (Australia)</b>	Biorąc pod uwagę dowody jakości, skuteczności i bezpieczeństwa leku Galafold (migalastat) komisja TGA <b>zaaprobowała</b> rejestrację u pacjentów $\geq 16$ r. ż. z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu. Korzyści płynące ze stosowania migalastatu w badaniach fazy III obejmują stabilizację czynności nerek, zmniejszenie LVMi, zmniejszenie lizo-Gb3 w osoczu i poprawę objawów żołądkowo-jelitowych, biegunki, refluksu i niestrawności. Badania nie wykazały, że leczenie migalastatem zmniejsza śmiertelność.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>CADTH 2018</b> (Kanada)</p>	<p>Kanadyjski Komitet <b>zaleca refundację</b> migalastatu w długotrwałym leczeniu dorosłych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego (ChF), <b>pod warunkiem</b> spełnienia następujących kryteriów i warunków:</p> <p>Kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do stosowania u pacjentów z wrażliwą mutacją, którzy jednocześnie kwalifikują się do enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) w leczeniu ChF;</li> <li>• Migalastat nie może być stosowany jednocześnie z ERT.</li> </ul> <p>Warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Migalastat powinien być refundowany zgodnie z tymi samymi kryteriami, które obowiązują ERT;</li> <li>• Pacjenci muszą być pod opieką lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu ChF;</li> <li>• Koszty refundacji migalastatu powinny być niższe niż koszty leczenia najtańszą ERT.</li> </ul>
<p><b>AWMSG 2017</b> (Walia)</p>	<p>AWMSG <b>poparło przyjęcie</b> i wdrożenie terapii migalastatem u pacjentów <math>\geq 16</math> r. ż. z potwierdzoną chorobą Fabry'ego i mutacją wrażliwą na działanie migalastatu. Rząd walijski zgodził się, że zalecenia NICE dla migalastatu (Galafold) powinny zostać wdrożone w ramach Narodowego Systemu Zdrowia. Pełne wskazówki, w tym wszelkie szczególne ograniczenia dotyczące korzystania z technologii, można znaleźć na stronie internetowej NICE.</p>
<p><b>NICE 2017</b> (Anglia)</p>	<p>Migalastat <b>jest rekomendowany</b> jako opcja leczenia choroby Fabry'ego u osób <math>\geq 16</math> r. ż. z mutacją wrażliwą, o ile lek będzie sprzedawany zgodnie z rabatem uzgodnionym w ramach Patient Access Scheme (PAS) i tylko u pacjentów, których w innym przypadku leczono by enzymatyczną terapią zastępczą (ERT).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Z rabatem przewidzianym w PAS migalastat zapewnia niższy koszt terapii niż ERT oraz potencjalnie większe korzyści zdrowotne niż ERT. Komitet zauważył, że istnieją istotne ograniczenia i niepewności w dowodach przedstawionych dla migalastatu i że NICE nie ocenił ERT (agalzydazy alfa i agalzydazy beta) w leczeniu choroby Fabry'ego. NICE postuluje aby producent, Narodowy System Zdrowia oraz ośrodki leczenia zebrały większą liczbę dowodów, w szczególności na temat długoterminowych korzyści płynących ze stosowania migalastatu i ERT w leczeniu choroby Fabry'ego. Pozwoliły to na przeprowadzenie oceny kosztów i korzyści wszystkich opcji leczenia tej choroby.</p>
<p><b>NCPE 2017</b> (Irlandia)</p>	<p>Migalastat <b>jest rekomendowany</b> w leczeniu choroby Fabry'ego u osób w wieku <math>\geq 16</math> r. ż. z wrażliwą mutacją. Około 30% pacjentów obecnie otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą (ERT) kwalifikuje się do leczenia migalastatem, a dane kliniczne sugerują, że migalastat ma podobną skuteczność do ERT. Producent zaproponował schemat dostępu dla pacjentów, który spełnia obecne progi opłacalności. W związku z tym NCPE jest w stanie zalecić refundację migalastatu do leczenia pacjentów z potwierdzoną diagnozą choroby Fabry'ego, którzy mają podatną mutację.</p>
<p><b>HAS Sante 2016</b> (Francja)</p>	<p>Galafold (migalastat) <b>jest rekomendowany</b> w długoterminowym leczeniu pacjentów <math>\geq 16</math> r. ż. Jego skuteczność w porównaniu z placebo wykazano w kategorii stabilizacji czynności nerek, w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu, po 6 miesiącach leczenia. W związku z tym, że jest to jednak drugorzędowy punkt końcowy wnioski na temat skuteczności migalastatu należy traktować z ostrożnością.</p> <p>Wyniki innego badania klinicznego nie pozwoliły na potwierdzenie różnicy lub równoważności pod względem zmienności wskaźnika filtracji kłębuszkowej między Galafoldem a enzymatyczną terapią zastępczą</p>
<p><b>G-Ba 2016</b> (Niemcy)</p>	<p>Migalastat został <b>zaakceptowany</b> w leczeniu choroby Fabry'ego u pacjentów w wieku od 16 lat, z wrażliwą mutacją.</p>
<p><b>SMC 2016</b> (Szkocja)</p>	<p>Migalastat został <b>zaakceptowany</b> w leczeniu choroby Fabry'ego u pacjentów <math>\geq 16</math> r. ż., z wrażliwą mutacją. Rekomendacja SMC uwzględni korzyści wynikające z włączenia leku do Patient Access Scheme (PAS), które poprawiają jego efektywność kosztową.</p> <p>Źródłem dowodów klinicznych było badanie ATTRACT, w którym porównywalna skuteczność pomiędzy migalastatem a ERT została wykazana na podstawie wcześniej określonych kryteriów.</p>



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Galafold 123 mg, 14 kapsułek twardych

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA\*

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Grecja</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Portugalia</b>	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Rumunia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Węgry</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 28.06.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Galafold 123 mg jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych, w tym w 3 krajach (Portugalii, Chorwacji i Grecji) o PKB zbliżonym do Polski. We wszystkich przypadkach Galafold jest refundowany na poziomie 100% i bez instrumentów dzielenia ryzyka.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.05.2019 r. znak PLR.4600.26.2019.10.PB Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Galafold (migalastat) 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk, EAN 5909991390273.

w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Fabry'ego".

Produkt leczniczy Galafold nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W Agencji oceniano natomiast inne terapie w leczeniu choroby Fabry'ego. W 2009 i 2013 roku oceniany był produkt leczniczy Fabrazyme i otrzymał negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości. Uzasadniano je brakiem wystarczających dowodów klinicznych oraz bardzo wysoką ceną leku, wielokrotnie przewyższającą próg efektywności kosztowej w Polsce. Natomiast w 2018 roku produkty lecznicze Replagal (agalzydaza alfa) oraz Fabrazyme (agalzydaza beta) zostały ponownie ocenione przez Agencję. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Zalecono rozważenie wdrożenia RSS w postaci cappingu.

### Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych.

Rozpoznanie potwierdza się lub wyklucza przez oznaczenie stężenia alfa galaktozydazy A w osoczu bądź w surowicy lub pomiar aktywności tego enzymu w leukocytach. Pomocne jest także oznaczenie stężenia Gb3 w surowicy, które wyraźnie wzrasta w przypadku tego schorzenia. Wiarygodną metodą diagnostyczną jest wykrycie mutacji odpowiedzialnej za niedobór aktywności alfa galaktozydazy A. Najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są incydenty sercowo-naczyniowe, które dzieli się na incydenty ostre, takie jak udar mózgu, zawał serca, migotanie komór oraz incydenty przewlekłe pod postacią postępującej niewydolności serca. Powikłania te stają się przyczyną znaczącego skrócenia czasu przeżycia chorych. Badania wskazują, że czas życia mężczyzn z chorobą Fabry'ego jest krótszy od 15 do nawet 20 lat zaś kobiet od 6 do 10 lat w stosunku do przeciętnej długości życia w populacji.

Szacowana częstość występowania choroby Fabry'ego w populacji ogólnej wynosi 1:100 000. Rozpowszechnienie choroby podawane w polskich opracowaniach wynosi 2,5/100 tys. (1/40 tys.) u mężczyzn oraz 0,85/100 tys. (1/117 tys.) w całej populacji. Według danych Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego w Polsce zidentyfikowanych zostało około 70 chorych.

Obecnie standardem leczenia choroby Fabry'ego jest enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy, ETZ/ERT), czyli podawaniu rekombinowanego analogu naturalnego enzymu we wlewie dożylnym, co dwa tygodnie. Leczenie pozwala przede wszystkim na spowolnienie postępowania choroby, a w części przypadków prowadzi do ustępowania niektórych objawów. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu  $\alpha$ -galaktozydazy: agalzydaza alfa (Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme). Dostępna jest również terapia chaperonowa. Pierwszym zatwierdzonym w Unii Europejskiej białkiem opiekuńczym przeznaczonym do leczenia chorych  $\geq 16$  r.  $\dot{z}$ . z chorobą Fabry'ego jest migalastat (lek Galafold). Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form AGA  $\alpha$ , których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe.

### Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Europie dostępne są dwa preparaty analogu  $\alpha$ -galaktozydazy: agalzydaza  $\alpha$  i agalzydaza  $\beta$ . Żadna z tych substancji nie jest refundowana w Polsce, jednak część pacjentów stosuje tę terapię w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta.

Wnioskodawca jako komparator główny przyjął brak aktywnego leczenia, natomiast jako komparator dodatkowy enzymatyczną terapię zastępczą. Zarówno przegląd odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opinie ekspertów klinicznych wskazują, że wybór komparatorów jest zasadny.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 badania randomizowane: FACETS (MIG vs PLC) i ATTRACT (MIG vs ETZ) oraz 1 badanie jednoramienne, dotyczące skuteczności praktycznej migalastatu w populacji osób dorosłych z chorobą Fabry'ego.

### Porównanie MIG vs PLC

Podczas 6 miesięcznego okresu obserwacji w badaniu FACETS nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną migalastatem a placebo w zakresie czynności nerek ani przerostu lewej komory serca. Wśród chorych stosujących migalastat wykazano istotną statystycznie przewagę odnośnie zmniejszenia liczby inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyniach włosowatych nerek oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy doświadczyli poprawy w domenie biegunki wg kwestionariusza GSRS, w porównaniu do grupy stosującej placebo.

### Porównanie MIG vs ETZ

W badaniu ATTRACT, po 18-mies. okresie obserwacji wykazano, że stosowanie migalastatu powoduje istotnie statystycznie mniejszą redukcję stężenia lizo-Gb3 w osoczu w porównaniu do grupy stosującej ETZ oraz istotnie statystycznie zwiększenie aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi, aczkolwiek miarę aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A badano jedynie wśród mężczyzn włączonych do tego badania. W ramach pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą MIG, a grupą ETZ, tj. nie stwierdzono różnic pod względem jakości życia chorych, nasilenia bólu, funkcji nerek i parametrami dotyczącymi serca czy występowaniem zdarzeń nerkowych, serowych, lub naczyniowo-mózgowych.

Wyniki obserwacyjnego badania Muentze 2018 po 14,1-mies. okresie obserwacji, wskazują na istotny statystycznie: wzrost aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy, stężenia kreatyniny, spadek masy mięśnia sercowego, ale także pogorszenie współczynnika eGFR u pacjentów leczonych migalastatem.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest przede wszystkim niewielka populacja pacjentów włączonych do badań. Dodatkowo już w trakcie przeprowadzania badań randomizowanych, część pacjentów (25% z badania FACETS i 7% z badania ATTRACT) zakwalifikowanych do nich, została wyłączona z analizy skuteczności ze względu na zmianę testu oceniającego wrażliwość mutacji GLA na migalastat. Wątpliwości analityków budzi również wyłączenie z analizy jednego z pacjentów pomimo stwierdzenia u niego mutacji, która wg informacji zawartych w aktualnej ChPL Galafold jest wrażliwa na działanie tego leku. Wnioskodawca nie był w stanie wyjaśnić tego faktu. Różnice w wyjściowych charakterystykach populacji w poszczególnych ramionach badań budzą wątpliwości analityków. Dodatkowo w publikacjach z badań nie wyjaśniono dlaczego wyniki niektórych punktów końcowych podane są dla populacji mniejszej niż włączona do analizy skuteczności. Wg odnalezionych rekomendacji klinicznych terapia migalastatem jest rekomendowana w drugiej kolejności po enzymatycznej terapii zastępczej, a brak danych w dłuższym okresie nie pozwala na wnioskowanie odnośnie długoterminowego bezpieczeństwa terapii migalastatem.

## Analiza bezpieczeństwa

W badaniu FACETS nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem migalastatem. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą MIG a grupą PLC, jednak poważne działania niepożądane występowały częściej w grupie MIG (15%) niż w grupie PLC (6%).

W badaniu ATTRACT nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem migalastatem. Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy ramionami MIG a ETZ.

Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych były: zapalenia jamy nosowo-gardłowej, bóle głowy oraz zawroty głowy.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę minimalizacji kosztów (CMA) w porównaniu MIG vs ETZ oraz analizę kosztów-użyteczności (CUA) w porównaniu MIG vs PLC. Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na [redacted] wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora głównego czyli placebo. ICUR w scenariuszu podstawowym analizy dla porównania MIG vs PLC wyniósł ok. [redacted]. W przypadku porównania MIG vs ETZ wyniki CMA zaprezentowane przez wnioskodawcę wskazują, że stosowanie MIG związane jest z kosztem [redacted] w porównaniu do ETZ w rocznym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na zmiany ICUR dla porównania MIG vs PLC ma zmniejszenie wieku wejściowego pacjentów w modelu do 38 lat ( ), przyjęcie nieskorygowanych wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami ( ) oraz brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych ( ). Wyniki probabilistycznej analizy wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii lekowej względem PLC wynosi . Natomiast w przypadku porównania MIG vs ETZ jedyny wpływ na wyniki CMA miało przyjęcie niższej średniej wagi pacjentów w modelu ( ) oraz założenie, że ETZ będzie podawana w ramach wizyty ambulatoryjnej ( ).

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne scenariusza, w którym uwzględniono ceny podane przez wnioskodawców w ramach postępowania refundacyjnego dla agalzydazy alfa (wg AWA Replagal 2018) oraz agalzydazy beta (wg AWA Fabrazyme 2018).

Wyniki obliczeń własnych Agencji wykazały, że stosowanie migalastatu związane jest z rocznym kosztem

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się szeregiem ograniczeń. Głównie ograniczenie AE to przyjęcie założeń nie na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, a na podstawie danych wykorzystanych w holenderskiej analizie efektywności kosztowej enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) Rombach 2013. Poważnym ograniczeniem CUA jest przyjęcie różnicy w śmiertelności populacji leczonej i nieleczonej na poziomie 17 lat. Różnica taka jest przedstawiana w publikacjach Waldek 2009 i Beck 2015, ale dla populacji mężczyzn do 60 r.ż. Ponieważ w modelu wnioskodawcy mężczyźni stanowią 50% całkowitej populacji, a różnica w śmiertelności leczonych i nieleczonych kobiet jest znacznie mniejsza niż u mężczyzn (4,6 lat wg Waldek 2009), w modelowanej populacji całkowitej również należałoby przyjąć mniejszą różnicę. W konsekwencji znacznie zwiększyłoby to wartość ICUR migalastatu w porównaniu z PLC.

Dodatkowym ograniczeniem jest przyjęcie danych dla chorych nieleczonych z innego okresu niż dla chorych leczonych. Również założenie niższego o 5 lat wieku początkowego pacjentów w modelu jest w opinii analityków odpowiednie dla scenariusza podstawowego analizy, a nie dla wariantu analizy wrażliwości.

Do ograniczeń AE należy zaliczyć również przyjęcie jako średniej masy ciała pacjentów z badania ATTRACT, podczas gdy wg analizy NICE 2016 średnia masa ciała pacjentów w tym badaniu wynosiła 74,1 kg. Wyniki obliczeń analityków Agencji wskazują, że przyjęcie niższej wagi pacjentów również skutkuje

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku objęcia refundacją leku Galafold, wydatki z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o ok. w pierwszym roku i o w drugim roku refundacji, przy założeniu, że terapia migalastatem nie przejmie udziałów od enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ). Należy podkreślić, że zdaniem analityków Agencji taki wariant jest mało prawdopodobny i oszacowania wpływu na budżet należy dokonać z uwzględnieniem przejęcia części udziałów od ETZ. W takim przypadku obliczenia wskazują, że wzrost wydatków inkrementalnych NFZ wynosi w pierwszym roku i w drugim roku refundacji. Analitycy AOTMiT przeprowadzili własne obliczenia z uwzględnieniem wielkości populacji na podstawie aktualnych danych pochodzących od ekspertów klinicznych i Stowarzyszenia Rodzin z Choroba Fabry'ego. W scenariuszu maksymalnym wyniki tych obliczeń wykazały wzrost wydatków płatnika o i odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

Głównym ograniczeniem analizy jest duża niepewność w oszacowaniu populacji, która w zestawieniu z wysokim rocznym kosztem terapii ( ) nie pozwala na dokładne oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego.

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

Większość uwag do treści programu lekowego została zgłoszona przez ekspertów klinicznych. Główne uwagi dotyczyły doprecyzowania kryteriów kwalifikacji do programu oraz konieczności jednoznacznej definicji wytycznych, w oparciu o które dokonuje się kwalifikacji do programu. Eksperti wskazali też na ryzyko nadkwalifikacji pacjentów do programu z uwagi na doustną postać leku, której stosowanie nie jest uciążliwe dla pacjenta. W uwagach podkreślono również, że pacjenci, którzy mogą odnieść niewielką korzyść terapeutyczną (np. ze schyłkową niewydolnością narządów lub ze skąpym w objawy rozpoznaniem *late-onset* po 50 r.ż.) powinni zostać wykluczeni z udziału w programie. Eksperti skomentowali także zasadność wykonywania niektórych badań diagnostycznych i procedur w czasie kwalifikacji i/lub monitorowania programu, a także zaproponowali nowe możliwości w tym zakresie.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji – australijską TGA 2018, walijską AWMSG 2017, angielską NICE 2017, irlandzką NCPE 2017, niemiecką G-Ba 2016, francuską HAS Sante 2016 oraz szkocką SMC 2016. Odnaleziono również 1 rekomendację pozytywną pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia migalastatem do poziomu kosztów najtańszej enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) oraz 1 rekomendację negatywną – nowozelandzką PTAC 2018. W pozytywnych rekomendacjach podkreślano podobną skuteczność terapii migalastatem i ETZ, aczkolwiek wskazywano iż dowody dotyczą drugorzędowych punktów końcowych. Zauważano również poprawę odnośnie objawów żołądkowo-jelitowych oraz korzystniejszy dla pacjenta sposób podania leku. Negatywną rekomendację PTAC 2018 uzasadniono brakiem długoterminowych danych potwierdzających skuteczność migalastatu oraz niskiej jakości materiałem dowodowym. Podkreślono również wysoką cenę leku oraz jego niewystarczającą efektywność kosztową.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia) oraz informacje zawarte we analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2. Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy klinicznej nie uwzględniono opublikowanego w sierpniu 2018 roku abstraktu Muentze 2018. W abstrakcie tym, a także w opublikowanej w grudniu publikacji Muentze 2018 zaprezentowano dalsze wyniki prospektywnego badania opisanego w abstrakcie Muentze 2017, który został uwzględniony w analizie klinicznej.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego nie są zgodne z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analizę kliniczną dla porównania skuteczności migalastatu z placebo przeprowadzono na podstawie badania FACETS, z którego wyłączony został pacjent z mutacją G271S. Wg autorów badania FACETS mutacja ta została uznana jako niespełniająca kryteriów wrażliwości na migalastat, natomiast obecnie wg ChPL Galafold oraz strony internetowej <a href="http://www.galafoldamenabilitytable.com">http://www.galafoldamenabilitytable.com</a> mutacja ta jest oceniana jako wrażliwa na działanie migalastatu. W analizie klinicznej nie wyjaśniono dlaczego pacjent z tą mutacją nie został włączony do populacji ITT-suitable tego badania.</p>	NIE	Wyjaśniono iż w momencie przeprowadzania badania FACETS oraz publikacji jego wyników, mutacja ta uznawana była jako niewrażliwa na działanie migalastatu.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	NIE	
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4, (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) oraz brak wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) Nie wyjaśniono w jaki sposób obliczono standaryzowany współczynnik umieralności. W AWA Replagal 2018 przyjęto zdecydowanie niższe współczynniki kalibrujące (2,25 w ramieniu ERT i 1,21 w ramieniu BSC), które zapewniają, że obliczona w modelu przewidywana dalsza długość życia pacjentów z chorobą Fabry'ego (przy uwzględnieniu prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych komplikacji oraz prawdopodobieństwa zgonu) nie będzie wyższa niż to wynika z danych epidemiologicznych.</p> <p>b) Jako źródło danych w zakresie m.in. koszt leczenia pow kłar, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, podano opublikowane Analizy Weryfikacyjne AOTMIT, co nie stanowi pierwotnego źródła ww. danych.</p> <p>c) Nie uzasadniono dlaczego w modelu analizy ekonomicznej naliczane są koszty w kolejnych latach od wystąpienia danego</p>	TAK/NIE	Wątpliwości wyjaśniono w rozdziale 6 AWA.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
powikłania, natomiast nie są one naliczane w pierwszym roku wystąpienia powikłania.		
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do oszacowania (<b>§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wrażliwości nie testowano przyjęcia alternatywnych założeń dotyczących: sposobu podania ETZ (w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu), kosztów leczenia działań niepożądanych i powikłań (np. zgodnie z oszacowaniem dokonany w AWA Replagal 2018).</p>	TAK	Uzupełniono
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oraz oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami. (<b>§ 6. ust. 1 pkt. 5-6 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przeprowadził wariantu analizy, w którym część pacjentów przyjmujących ETZ zmienia leczenie na migalastat, a komparator (ETZ) nie jest w tym czasie finansowany ze środków publicznych. Wg analityków taki wariant powinien być zawarty w scenariuszu podstawowym analizy, [REDACTED]</p>	TAK	Uzupełniono
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (<b>§ 6. ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie uzasadnia wykluczenia 23 osób jako niekwalifikujących się do leczenia spośród 73 ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w Polsce. Ponadto w opinii analityków Agencji, liczbę osób kwalifikujących się do leczenia migalastatem powinno określić się jako 35-50% ze wszystkich osób kwalifikujących się do leczenia, tj. z 50 osób. W wyniku przeprowadzonych przez Wnioskodawcę obliczeń populacji docelowej pominiętych/wykluczonych z terapii zostało dodatkowo 14 chorych, co w opinii analityków Agencji nie znajduje uzasadnienia.</p>	TAK/NIE	Częściowo uzupełniono (powołano się opinię eksperta z Komisji Senackiej, jednak nie wyjaśniono powodów wykluczenia osób niekwalifikujących się do leczenia).
<p>Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (<b>§ 8. pkt. 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Podczas szacowania kosztów leczenia powikłań powstałych w wyniku leczenia oraz kosztów monitorowania w analizie wpływu na budżet, Wnioskodawca powołuje się na opinię eksperta, jednak nie przedstawia treści tej opinii oraz nie załącza jego konfliktu interesów.</p>	TAK	Uzupełniono

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

### Informacje wstępne:

- Nie załączono informacji o konflikcie interesów eksperta, na którego opinię powołuje się wnioskodawca przy założeniach do AE i BIA.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- brak

### Analiza kliniczna:

- Z oceny skuteczności AKL wyłączono pacjenta, który wg informacji z ChPL Galafold powinien zostać do niej włączony.
- Nie przedstawiono wyników oceny jakości życia przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D.

### Analiza ekonomiczna:

- Założeń modelu AE nie oparto na wynikach analizy klinicznej

### Analiza wpływu na budżet:

- Wnioskodawca przyjmując założenie o stałej populacji docelowej dla leku Galafold, nie uwzględnił w AWB możliwego zwiększenia liczebności populacji indukowanego dostępnością migalastatu.



## 14. Źródła

### Badania pierwotne

Arends 2018	Arends M, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2018 Jan;41(1):141-149.
Beck 2018	Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, Giugliani R. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2018:31-35.
Germain 2016	Germain D.P, Hughes D.A, Nicholls K. et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat; <i>N Engl J Med.</i> ; 2016; 375 (6): 545-555.
Germain 2019	Dominique P. Germain et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. <i>American College of Medical Genetics and Genomics.</i>
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; <i>J Med Genet</i> ; 2017; 54: 288 – 296.
Hughes 2019	Derralyne A. Hughes. Safety of switching to Migalastat from enzyme replacement therapy in Fabry disease: Experience from the Phase 3 ATTRACT study. <i>Am J Med Genet.</i> 2019;179A:1069–1073
Mauer 2017	Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, et al. <i>J Med Genet</i> 2017;54:781–786. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment.
McCafferty 2019	Emma H. McCafferty, Lesley J. Scott. Migalastat: A Review in Fabry Disease. <a href="https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4">https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4</a>
Muentze 2018	Jonas Müntze Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. doi:10.1002/cpt.1321
Muentze 2019	Müntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, Hu K, Lorenz K, Frantz S, Wanner C, Nordbeck P. Oral chaperone therapy migalastat for treating Fabry disease: enzymatic response and serum biomarker changes after one year, <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 May;105(5):1224-1233. doi: 10.1002/cpt.1321. Epub 2019 Jan 13.
Rombach 2013	Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2013 Feb 19;8:29. doi: 10.1186/1750-1172-8-29.
Schiffmann 2018	Raphael Schiffmann. Effects of long-term migalastat treatment on renal function by baseline proteinuria in patients (pts) with fabry disease.
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; <i>Genetics in Medicine</i> ; 2009; 11 (11): 790 – 796.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group; Reference No. 2003; <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2003">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2003</a>
CADTH 2018	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Canadian Drug Expert Committee Recommendation; Migalastat (Galafold); <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0522_Galafold_complete_Jan-26-18.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0522_Galafold_complete_Jan-26-18.pdf</a>
EFWG 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. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2015) 10:36.
G-BA 2016	Germeinsamer Bundesausschuss; Migalastat; <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_BAnz.pdf</a>
HAS 2016	Haute Autorite De Sante; Galafold (Migalastat); <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir71/galafold_summary_ct15262.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir71/galafold_summary_ct15262.pdf</a>
LSD Expert Advisory Group 2013	Hughes D., Brown D., Chakrapani A. et al. Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures; 2013
NCPE 2017	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland; Migalastat (Galafold®); <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Migalastat-web-summary.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Migalastat-web-summary.pdf</a>
NHCI 2017	National Health Care Institute; Migalastat (Galafold®) for the treatment of Fabry's disease; <a href="https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2017/04/25/migalastat-galafold-for-the-treatment-of-fabrys-disease">https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2017/04/25/migalastat-galafold-for-the-treatment-of-fabrys-disease</a>

NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]; Evaluation Report; <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers</a>
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease; <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/resources/migalastat-for-treating-fabry-disease-pdf-1394900887237">https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/resources/migalastat-for-treating-fabry-disease-pdf-1394900887237</a>
Politei 2016	Juan M. Politei et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. doi: 10.1111/cns.12542
Prescrire 2018	Migalastat (Galafold) and Fabry disease. Prescrire International. July/August 2018. Volume 27 No 195.
PTAC 2018	Record of the Rare Disorders Subcommittee meeting held at PHARMAC on 5 and 6 November 2018
PTN 2019	Michał Nowicki, Marcin Adamczak, Kazimierz Ciechanowski, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik, Ryszard Gellert, Magdalena Krajewska, Jolanta Małyszko, Anna Masajtis-Zagajewska, Andrzej Oko, Bolesław Rutkowski, Władysław Sułowicz Małgorzata Wajdlich. Postępowanie w chorobie Fabry'ego – stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Sirrs 2017	Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017 Sandra Sirrs, Daniel G. Bichet, R. Mark Iwanochko, Aneal Khan, David Moore, Gavin Oudit and Michael L. West. Toronto Ontario September 22, 2017
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium; SMC No. (1196/16); <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2007/migalastat__galafold__final_oct_2016revised031116_for_w_bsite.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2007/migalastat__galafold__final_oct_2016revised031116_for_w_bsite.pdf</a>
TGA 2018	Australian Public Assessment Report for migalastat. Therapeutic Goods Administration. August 2018
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.

#### Pozostałe publikacje

AWA Fabrazyme 2018	Analiza weryfikacyjna leku Fabrazyme (agalzydaza beta) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)” Nr: OT.4331.39.2018
AWA Replagal 2018	Analiza weryfikacyjna leku Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)” Nr: OT.4331.30.2018
Chorwacka lista refundacyjna	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. <a href="http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/">http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/</a>
ChPL Fabrazyme	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme
ChPL Galafold	Charakterystyka Produktu Leczniczego Galafold
ChPL Replagal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Replagal
EMA 2016	European Medicine Agency; Assessment report. Galafold; EMA/272226/2016 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf</a>
FOS 2016	Fabry Outcome Survey. Annual Report 2016. Reporting Period: 17-04-2001 to 05-01-2017; <a href="http://www.fabrynetwork.org/wp-content/uploads/2017/11/FOS-Patient-Report-2016-Final.pdf">http://www.fabrynetwork.org/wp-content/uploads/2017/11/FOS-Patient-Report-2016-Final.pdf</a>
Komisja Senacka	Stenogram z 73. posiedzenia senackiej Komisji Zdrowie z dnia 26 czerwca 2018 r.; <a href="https://www.senat.gov.pl/prace/komisje-senackie/przebieg,7789,1.html">https://www.senat.gov.pl/prace/komisje-senackie/przebieg,7789,1.html</a> (dostęp: 17.07.2019)
SRChF 2018	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce; Warszawa; 2018; <a href="http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport__Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf">http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport__Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf</a>

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600, [REDACTED], Kraków 2019