



## Rekomendacja nr 62/2019

z dnia 2 sierpnia 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Galafold, (migalastatum) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Galafold, (migalastatum) we wskazaniu: Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2), **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem zastosowania mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na 2 badaniach randomizowanych: FACETS, porównującym zastosowanie migalastatu z placebo oraz ATTRACT, porównującym zastosowanie migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ). Dodatkowo włączono do analizy prospektywne, jednoramienne badanie efektywności praktycznej migalastatu, opisanego w publikacji Muentze 2019 oraz abstraktach Muentze 2017 i Muentze 2018.

Wyniki badania FACETS nie wykazały istotnie 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 inkluzy 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.

W badaniu ATTRAC nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą stosującą migalastat a enzymatyczną terapią zastępczą pod względem jakości życia chorych, nasilenia bólu, funkcji nerek i parametrami dotyczącymi serca czy występowaniem zdarzeń nerkowych, sercowych, lub naczyniowo-mózgowych. Ponadto 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. Jednak aktywność  $\alpha$ -galaktozydazy A badano wyłącznie wśród mężczyzn.

Wyniki obserwacyjnego badania Muentze 2018 po ok. 14-miesięcznym 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.

W badaniach FACETS i ATTRAC nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniach nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą migalastatu (MIG) a grupą placebo (PLC) oraz pomiędzy ramionami MIG a ETZ. Niemniej w badaniu FACETS poważne działania niepożądane występowały częściej w grupie MIG niż w grupie PLC.

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności analizy klinicznej jest fakt, iż wszystkie włączone do analizy badania przeprowadzono na niewielkiej populacji pacjentów. Ponadto warto podkreślić, że w analizie klinicznej wykazano wyższość migalastatu nad placebo jedynie odnośnie dwóch, surogatowych punktów końcowych.

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: agalzydazę alfa (Replagal) oraz agalzydazę beta (Fabrazyme). Jednak nowsze wytyczne wspominają również o terapii chaperonowej, w ramach której obecnie stosowany w tym wskazaniu jest tylko migalastat.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona została techniką użyteczności kosztów (CUA) dla porównania MIG vs PLC, zaś minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania MIG vs ETZ. Wyniki CUA wskazują [redacted] wnioskowanej technologii w stosunku do placebo. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów [redacted] ustawowy próg opłacalności. W przypadku CMA wyniki wskazują, że stosowanie MIG związane jest z kosztem [redacted] w porównaniu do ETZ w rocznym horyzoncie czasowym. [redacted]

Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest [redacted] w zależności od przyjętej liczebności populacji. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, zaś przy wysokich jednostkowych kosztach terapii niedoszacowanie na poziomie kilku osób może mieć znaczące odzwierciedlenie w wydatkach płatnika.

W ocenie Prezesa Agencji konieczne jest zapewnienie udziału wnioskodawcy w ryzyku finansowym wynikającym z ewentualnego objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej, które według deklarowanych warunków spoczywa aktualnie wyłącznie na płatniku publicznym.

Mając na uwadze rzadki charakter choroby oraz niezaspokojone potrzeby medyczne osób z chorobą Fabry'ego, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Galafold (migalastatum) 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk, EAN: 5909991390273, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

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

## Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną mutacją genu kodującego enzym lizosomalny alfa-galaktozydazy A, a w efekcie jego niedoborem. Fizjologicznie, enzym ten łączy się z glikosfingolipidami, głównie z globotriaosyloceramidem (Gb3), powodując ich rozkład. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach (głównie w nerkach, sercu i mózgu) i płynach ustrojowych. Postępująca akumulacja w ścianach drobnych naczyń krwionośnych, nerwów, zwojach korzeni grzbietowych, kłębuszkach i komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych oraz kardiomiocytach niesie ciężkie konsekwencje kliniczne, związane ze stopniowym upośledzaniem czynności poszczególnych narządów, a finalnie prowadzi do ich niewydolności.

Wyróżnia się postać klasyczną choroby oraz postać nie-klasyczną, w której symptomy pojawiają się w późniejszym okresie i dotyczą głównie jednego organu.

Główne objawy pojawiające się w wieku młodzieńczym to:

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

W wieku dorosłym dołączają się:

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

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

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

Najważniejszą i najczęstszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w chorobie Fabry'ego są jednak incydenty sercowo-naczyniowe, które dzieli się na incydenty ostre, takie jak udar mózgu, zawał serca, migotanie komór oraz incydenty przewlekłe pod postacią postępującej niewydolności serca. Są one

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

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według odnalezionych wytycznych, podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Fabry'ego jest obecnie enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ, ang. *enzyme replacement therapy, ERT*), w ramach której zamiennie stosowana jest agalzydaza alfa (Replagal) lub agalzydaza beta (Fabrazyme).

Aktualnie nie ma w Polsce technologii finansowanych ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Agalzydaza beta (lek Fabrazyme) oraz agalzydaza alfa (Replagal) zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej w leczeniu choroby Fabry'ego, są obecnie stosowane w Polsce w ramach programów charytatywnych. Oba produkty lecznicze podlegały już ocenie Agencji w 2018 r. i otrzymały pozytywne rekomendacje (trwa proces refundacyjny).

W związku z powyższym, wnioskodawca jako komparator główny wybrał brak aktywnego leczenia (placebo). Natomiast jako komparatory dodatkowe wskazano terapię agalzydazą alfa oraz agalzydazą beta.

Uwzględnienie dodatkowych komparatorów uzasadniają wytyczne kliniczne, które jako technologie alternatywne do terapii chaperonowej (terapia migalastatem) wskazują terapię agalzydazą alfa lub agalzydazą beta w ramach ETZ.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Galafold, zawiera substancję czynną migalastat (MIG).

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.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), 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.

Wnioskowane wskazanie „leczenie choroby Fabry'ego” odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu produktu leczniczego Galafold.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),*

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa migalastatu oparto o 2 randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized clinical trial*):

- FACETS (opisane w publikacjach: Germain 2016, Schiffmann 2018, Mauer 2017 oraz Germain 2019) – międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójne zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu z placebo. Typ hipotezy: *superiority*. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, a następnie 18-miesięczny okres obserwacji open-label, w czasie którego pacjenci mogli przejść na leczenie migalastatem. Do badania włączono 34 pacjentów do grupy MIG (150 mg co 2 dzień) oraz 33 pacjentów do grupy PLC (150 mg co 2 dzień). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało oceniane na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, inny czynnik oraz wysokie dla domen: niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie;
- ATTRACT (opisane w publikacjach: Hughes 2017, Hughes 2019) – międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące stosowanie migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą. Typ hipotezy: *non-inferiority*. Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy, a następnie 12-miesięczny okres obserwacji open-label w czasie którego pacjenci mogli zmienić leczenie z ETZ na migalastat. Do badania włączono 36 pacjentów do grupy MIG (150 mg co 2 dzień) oraz 24 pacjentów do grupy ETZ, w tym 10 do grupy AGA- $\alpha$  (0,2 mg/kg co 2 tygodnie) i 14 do grupy AGA- $\beta$  (1 mg/kg co 2 tygodnie). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało oceniane na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, inny czynnik oraz wysokie dla domen: niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie.

Do badania FACETS i ATTRACT kwalifikowano pacjentów z mutacjami wrażliwymi na działanie migalastatu wg testu laboratoryjnego *in-vitro*. W trakcie trwania badań ww. test został zwalidowany pod kątem Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, a mutacje GLA osób biorących udział w badaniach ponownie przebadane. Po ponownych badaniach 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. Wyniki zostały przedstawione dla populacji z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu zawężonej wg zwalidowanego testu.

Do oceny skuteczności w badaniach FACETS oraz ATTRACT wykorzystano punkty końcowe odnoszące się do:

- oceny czynności nerek – współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) – im niższa wartość GFR, tym bardziej zaawansowana postać niewydolności nerek;
- oceny parametrów sercowych – wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI) – spadek wskaźnika LVMI wskazuje na zmniejszenie przerostu i poprawę stanu pacjentów;
- oceny bólu wg kwestionariusza BPI (ang. *Brief Pain Inventory*, skrócony inwentarz bólu), służącego do pomiaru stopnia nasilenia dolegliwości bólowych i jego wpływu na życie pacjenta, gdzie wyższy wynik oznacza silniejszy ból;
- zmiany stężenia globotriaosyloceramidu (Gb3) w osoczu lub w osadzie moczu – obniżenie stężenia Gb3 oznacza poprawę;
- zmiany w ocenie objawów żołądkowo-jelitowych za pomocą skali GSRS (ang. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*), oceniająca zmiany objawów w pięciu domenach (biegunka, refluks, niestrawność, zaparcia, ból brzucha);

- oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF-36 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*), składającego się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Wyższy wynik świadczy o lepszym stanie zdrowia chorego.

Ponadto przedstawiono wyniki prospektywnego, jednoramiennego badania efektywności praktycznej migalastatu, opisanego w publikacji Muentze 2019 oraz w abstraktach Muentze 2017 i Muentze 2018. Badanie oceniało skuteczność migalastatu w populacji dorosłych pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego i z mutacjami wrażliwymi na działanie migalastatu. Do badania włączono 21 pacjentów, w tym 11 z nieklasyczną postacią choroby, charakteryzującą się późnym wystąpieniem objawów (tzw. late-onset). Dodatkowo 6 pacjentów było wcześniej leczona ETZ. Średni okres obserwacji wynosił 14,1 miesiący. Jakość badania została oceniona na 5/8 pkt wg skali NICE.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- MD (ang. *mean difference*) – średnia różnic;
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans;
- RR (ang. *rate ratio*) – ryzyko względne.

#### *Skuteczność kliniczna*

#### Badanie FACETS - porównanie migalastatu (MIG) z placebo (PLC)

##### *Jakość życia*

W trakcie etapu open-label badania FACETS, w którym wszyscy pacjenci przyjmowali migalastat, odnotowano poprawę jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza SF-36, względem początku leczenia MIG. Zanostrowano poprawę w domenach witalność i ogólne zdrowie, odpowiednio o 4,0 pkt (95%CI: 0,1; 8,0) i o 4,5 pkt (95%CI: 0,2; 8,9).

##### *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.

##### *Ocena parametrów sercowych*

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

Według 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*

Wyniki badania FACETS wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść MIG w porównaniu do PLC względem początku leczenia w zakresie odsetka pacjentów z poprawą w domenie biegunki wg kwestionariusza GSRS:

- ponad 6-krotnie wyższa szansa uzyskania poprawy w domenie biegunki w grupie MIG - OR=6,38 (95%CI: 1,23; 33,04);

- ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w domenie biegunki w grupie MIG - RR=4,07 (95%CI: 1,03; 16,17).

#### *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 (MD=-0,33 (95%CI: -0,65; -0,02)).

Natomiast w zakresie zmniejszania stężenia lizo-Gb3 w osoczu oraz w przypadku zmiany stężenia GL-3 w dobowej zbiorce moczu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### Badanie ATTRACT - porównanie migalastatu (MIG) z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ)

#### *Jakość życia*

W badaniu ATTRACT 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.

#### *Ocena natężenia bólu*

Po 18-mies. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych migalastatem a grupą ETZ.

#### *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.

#### *Ocena czynności nerek*

Po 18 miesiącach leczenia w badaniu ATTRACT nie zaobserwowano 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.

#### *Ocena parametrów sercowych*

W badaniu ATTRACT po 18 miesiącach nie zaobserwowano 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.

Ponadto nie odnotowano 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.

#### *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 (MD=3,65 (95%CI: 0,37; 6,95) oraz istotne statystycznie zwiększenie aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi (MD=5,83 (95%CI: 2,3; 9,36)). 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.

#### *Skuteczność praktyczna*

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);
- wzrost stężenia kreatyniny (wzrost mediany z 0,94 do 1,0 mg/dl; p = 0,021; N=13);
- spadek masy mięśnia sercowego (spadek z 137 do 130 g/m<sup>2</sup>; p=0,012; N=13);

oraz:

- pogorszenie współczynnika GFR CKD-EPI (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.

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

##### Badanie FACETS - porównanie migalastatu (MIG) z placebo (PLC)

W badaniu nie raportowano zgonu żadnego z pacjentów.

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.

##### Badanie ATTRACT - porównanie migalastatu (MIG) z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ)

W badaniu nie raportowano zgonu żadnego z pacjentów.

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.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Galafold, najczęstszą reakcją niepożądaną, występującą u około 10% pacjentów otrzymujących Galafold był ból głowy.

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, kręcz 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.

Nie odnaleziono materiałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Galafold (migalastat). Najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Dokonano również wyszukiwania zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR (*adverse drug reactions reports*). 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).

#### Ograniczenia

Na wiarygodność analizy wpływają następujące aspekty:

- włączone badania zostały przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej populacji pacjentów w krótkim okresie czasu, w związku z czym przedstawione wyniki nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie toksyczności podczas długotrwałej terapii migalastatem. Należy jednak zauważyć, że z uwagi na rzadki charakter schorzenia przeprowadzenie prób klinicznych o dużej liczebności może być utrudnione;
- w badaniu Muentze 2019 79% pacjentów stanowili mężczyźni. Według 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;
- w badaniach włączonych do analizy pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły parametrów biochemicznych w zakresie funkcji nerek. Ponadto nie przedstawiono wyników pierwszorzędowego punktu końcowego z badania FACETS (odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem inkluzji GL-3 w śródmiąższowych naczyń włosowatych nerek w 6 miesiącu w stosunku do wartości początkowych) ze względu na fakt, 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;
- w badaniu ATTRACT miarę aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A badano jedynie wśród mężczyzn włączonych do tego badania, zatem wyników nie można odnosić do całkowitej populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego;
- 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 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;

- w badaniach występują 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, co podważa skuteczność randomizacji;
- w publikacjach wyniki niektórych punktów końcowych podane są dla populacji mniej licznej niż włączona do analizy skuteczności.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – *risk sharing scheme*).

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

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (CUA) względem braku aktywnego leczenia oraz analizy minimalizacji kosztów (CMA) w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz w ramach analizy wrażliwości perspektywę wspólną (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). W ramach CUA przyjęto 57-letni horyzont czasowy, odpowiadający dożywnieniu, natomiast w ramach CMA przyjęto roczny horyzont czasowy.

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszt migalastatu i jego podania, koszt ETZ i jej podania, koszt monitorowania leczenia i kwalifikacji do programu lekowego, koszt leczenia powikłań oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

#### *Porównanie migalastat vs placebo (CUA)*

Zgodnie z wynikami CUA stosowanie migalastatu w miejsce braku aktywnego leczenia, w perspektywie NFZ, jest [REDACTED].

Wartość oszacowanego inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) wynosi ok. [REDACTED] PLN/QALY.

Oszacowana wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy progowej wskazują, że cena zbytu netto leku, przy której ICUR byłby równy progowi opłacalności, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała:

- największy wzrost wartości ICUR odnotowano w przypadku:
  - zmiany wieku wejściowego pacjentów w modelu (na 38 lat) - [redacted]
  - przyjęciu nieskorygowanych wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami - [redacted]
- największy spadek wartości ICUR odnotowano w przypadku:
  - braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych - [redacted]
  - przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia na poziomie górnych granic przedziałów ufności - [redacted]

Analiza probabilistyczna wykazała, że:

- prawdopodobieństwo osiągnięcia gorszych efektów klinicznych w przypadku stosowania wnioskowanej technologii lekowej w miejsce komparatora, wynosi [redacted];
- prawdopodobieństwo ponoszenia wyższych kosztów w przypadku stosowania wnioskowanej technologii lekowej w miejsce komparatora, wynosi [redacted].

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

Zgodnie z wynikami CMA, przy założeniu stosowania migalastatu jak i enzymatycznej terapii zastępczej w ramach programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego, stosowanie MIG jest [redacted] w porównaniu do ETZ w rocznym horyzoncie czasowym.

Cena zbytu netto opakowania produktu Galafold, dla której koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora (ETZ) jest równy zero, wynosi [redacted]. Cena ta [redacted] od wnioskowanej.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości w ramach CMA wykazała, że największa różnica obu porównywanych terapii następować 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].

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono 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 ([redacted]). Dodatkowo przedstawiono wyniki scenariusza, w którym przyjęto niższą średnią wagę pacjentów w modelu (74,1 kg) wg badania ATTRACT. Pozostałe parametry założone w modelu wnioskodawcy pozostawiono bez zmian.

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.

#### Ograniczenia

Największym ograniczeniem analizy wpływającym na jej wiarygodność jest fakt uwzględnienia danych wejściowych w postaci prawdopodobieństwa przejść między stanami, na podstawie publikacji Rombach 2013 dotyczącej enzymatycznej terapii zastępczej, którą porównywano ze standardową opieką medyczną.

Ponadto na wiarygodność wnioskowania w oparciu przedstawione wyniki wpływają:

- w modelu przyjęto dane dla chorych nieleczonych z okresu wcześniejszego, a następnie skorygowano te dane o stosunek umieralności. Wiarygodność tak oszacowanych wyników należy uznać za niską a zaproponowane podejście analityczne stanowi istotne ograniczenie analizy;
- w modelu przyjęto dożywni horyzont czasowy, co jest podejściem poprawnym. Jednak w związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywnim horyzoncie czasowym są obarczone niepewnością, zwłaszcza odnośnie zdarzeń niepożądanych występujących podczas długotrwałej terapii migalastatem; podkreślenia wymaga, że czas obserwacji w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej wynosił maksymalnie 24 (porównanie z PLC) - 30 (porównanie z ETZ) miesięcy.
- w modelu przyjęta 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;
- przyjęty w analizie początkowy wiek pacjentów (43 lat) budzi wątpliwości, ponieważ aż o 5 lat różni się od wieku rozpoczęcia leczenia w dużo szerszej populacji wg rejestru FOS (Fabry Outcome Survey – europejski rejestr pacjentów z chorobą Fabry’ego, którzy otrzymują ETZ lub są kandydatami do leczenia) (38 lat), którą badano w publikacji Beck 2018. Wiek początkowy wg FOS był testowany w ramach analizy wrażliwości przez wnioskodawcę, co skutkowało [redacted] 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 dożywniej. Przyjęcie początkowego wieku chorych na poziomie 43 lat zamiast 38 lat stanowi podejście nie konserwatywne i zaniża wyniki analizy.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm)**

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

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

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ ze względu na brak współpłacenia pacjenta, perspektywa wspólna jest zbliżona do perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 10 osób (min. 8, max. 12) w wariantcie bez przejęcia udziałów od ETZ oraz na 21 osób (min. 17, max. 25) w wariantcie uwzględniającym przejęcie udziałów od nierefundowanej ETZ.

W ramach analizy uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej (koszt migalastatu i jego podania, koszt ETZ i jej podania, koszt monitorowania leczenia i kwalifikacji do programu lekowego, koszt leczenia powikłań oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych).

Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku objęcia leku Galafold refundacją, inkrementalne wydatki z perspektywy NFZ wyniosą:

- w wariantcie bez przejęcia udziałów od ETZ:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
- w wariantcie uwzględniającym przejęcie udziałów od ETZ:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że inkrementalne wydatki z perspektywy NFZ wyniosą:

- w wariantcie bez przejęcia udziałów od ETZ:
  - w scenariuszu minimalnym:
    - [redacted] w I roku refundacji;
    - [redacted] w II roku refundacji;
  - w scenariuszu maksymalnym:
    - [redacted] w I roku refundacji;
    - [redacted] w II roku refundacji;
- w wariantcie uwzględniającym przejęcie udziałów od ETZ:
  - w scenariuszu minimalnym:
    - [redacted] w I roku refundacji;

- [redacted] w II roku refundacji;
- w scenariuszu maksymalnym:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Na podstawie średniej arytmetycznej liczby osób z chorobą Fabry'ego wskazanej przez ekspertów oraz biorąc pod uwagę raport SRChF (Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego) oszacowano liczebność populacji kwalifikującą się do leczenia Galafoldem na 23 osoby w wariancie podstawowym oraz na 27 osób w scenariuszu maksymalnym.

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 Agencji wskazują, że inkrementalne wydatki NFZ ponoszone na leczenie zgodne z wnioskowanym programem wzrosną o ok. [redacted] w I roku i o ok. [redacted] w II roku refundacji.

#### *Ograniczenia*

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.

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

Dodatkowo na wiarygodność analizy wpływa:

- brak możliwości oszacowania czasu, w którym wszyscy kwalifikujący się pacjenci zostaną włączeni do terapii. Założenie o liniowym włączaniu do leczenia może okazać się niestuszne, 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;
- zgodnie z opiniami ekspertów i przedstawicieli 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).

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy z uwagi na brak propozycji RSS. Jednak uwzględniając niepewność związaną z liczebnością populacji zasadne wydaje się rozważanie wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka w postaci pokrycia kosztów zakupu leku przez producenta przy przekroczeniu ustalonego progu (mechanizm typu CAP).

Ponadto, terapia MIG jest [REDAKTOWANE] zgodnie z obliczeniami Agencji uwzględniającymi dane z wniosków refundacyjnych dla leków Replagal i Fabrazyme z propozycjami RSS. Jednocześnie badanie przedstawione w analizie klinicznej potwierdziło brak występowania różnic między MIG a ETZ pod kątem efektów zdrowotnych. Tym samym zasadne jest obniżenie ceny pozwalające na zrównanie kosztów tych terapii.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej uwagi ekspertów do poszczególnych części programu:

- kryteria kwalifikacji:
  - 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;
  - osoby ze schyłkową niewydolnością narządów nie skorzystają z leczenia – należy uwzględnić to w kryteriach włączenia i wyłączenia;
  - rozpoznanie choroby late-onset 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;
  - z uwagi na fakt, że Galafold jest lekiem doustnym, istnieje ryzyko nadkwalifikacji pacjentów do programu, dlatego konieczne jest doprecyzowanie kryteriów włączenia;
  - kryterium „głębokiego nieodobru alfa-galaktozydazy” u mężczyzn wymaga doprecyzowania, np. „aktywność alfa-galaktozydazy nie większa niż 5% średniej wartości normy”;
  - konieczna jest precyzyjna definicja wytycznych, w oparciu o które dokonuje się kwalifikacji do programu;
- badania przy kwalifikacji do leczenia:
  - 24- lub 48-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera powinno być uwzględnione w wymogach programu przy kwalifikacji.
  - konsultacje dermatologiczne, nefrologiczne, neurologiczne, kardiologiczne i okulistyczne nie powinny być obowiązkowe w czasie kwalifikacji do programu;
  - 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;
- monitorowanie leczenia:
  - oznaczenie Gb-3 i lyso-Gb3 nie jest obecnie wykonywane w Polsce;
  - 24- lub 48-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera powinno być uwzględnione także w ramach wizyt monitorujących co 12 miesięcy;

- 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;
- 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;
- określenie „wydalanie białka z moczem” wymaga doprecyzowania;
- oznaczanie poziomu lyso-Gb3 wykonuje się najczęściej z krwi pełnej (badanie „suchej kropki krwi”), zatem określenie „poziom lyso-Gb3 w surowicy” nie jest prawidłowe;
- czas leczenia w programie – decyzję o wyłączeniu pacjenta z programu powinien podejmować lekarz prowadzący;
- kryteria wyłączenie – określenie „postęp choroby pomimo leczenia” wymaga doprecyzowania. Jednocześnie może stanowić to przesłankę do rozpoczęcia terapii enzymatycznej;
- inne uwagi:
  - 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 > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - 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;
  - 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.

Ponadto w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji, Agencja uważa, iż 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.

Natomiast w części odnoszącej się do schematu dawkowania leków w programie, 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.



## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną, proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (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 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.

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

Odnaleziono 8 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia choroby Fabry'ego:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) 2019 (Polska);
- European Expert Consensus Wanner 2018 (Europa);
- Calderon 2018 (Hiszpania);
- Prescrire 2018 (Francja);
- Sirrs 2017 (Kanada);
- Politei 2015 (międzynarodowi eksperci);
- European Fabry Working Group (EFWG) 2015 (Europa);
- LSD Expert Advisory Group 2018 (Wielka Brytania).

Z odnalezionych wytycznych wynika, że leczenie choroby Fabry'ego jest wskazane w przypadkach wystąpienia objawów narządowych, za wyjątkiem mężczyzn z klasyczną postacią choroby, u których leczenie rekomendowane jest nawet bez występowania objawów somatycznych.

Obecnie leczenie choroby Fabry'ego ograniczone jest do dwóch terapii: zastępczej terapii enzymatycznej (ETZ) oraz terapii chaperonowej, w ramach której obecnie dopuszczony do stosowania (zarówno w UE jak i w USA) w tym wskazaniu jest tylko migalastat.

Rekomendacje kanadyjskie Sirrs 2017 oraz hiszpańskie Calderon 2018 wskazują, że wyboru pomiędzy terapiami należy dokonywać indywidualnie u każdego pacjenta, natomiast należy wziąć pod uwagę, że terapia chaperonowa jest skuteczna tylko u części pacjentów z określonymi mutacjami genów.

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

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

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, w odniesieniu do leku Galafold, odnaleziono poniższe rekomendacje:

- pozytywne / pozytywne warunkowe:
  - Therapeutic Goods Administration (TGA) 2018 (Australia);
  - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2018 (Walia);
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 (Anglia);
  - National Centre for Pharmacoeconomics Ireland (NCPE) 2017 (Irlandia);
  - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba) 2016 (Niemcy);
  - Haute Autorite De Sante (HAS) 2016 (Francja);
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 (Szkocja);
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018 (Kanada);
- negatywne:
  - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2018 (Nowa Zelandia).

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.

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

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.26.2019.10.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Galafold (migalastatum) 123 mg, kapsułki twarde, 14 sztuk, EAN: 5909991390273, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Galafold (migalastatum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2018 z dnia 30 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Galafold (migalastatum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”
2. Raport nr OT.4331.30.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Galafold (migalastatum) we wskazaniu: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)”