



Rekomendacja nr 101/2013

z dnia 12 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

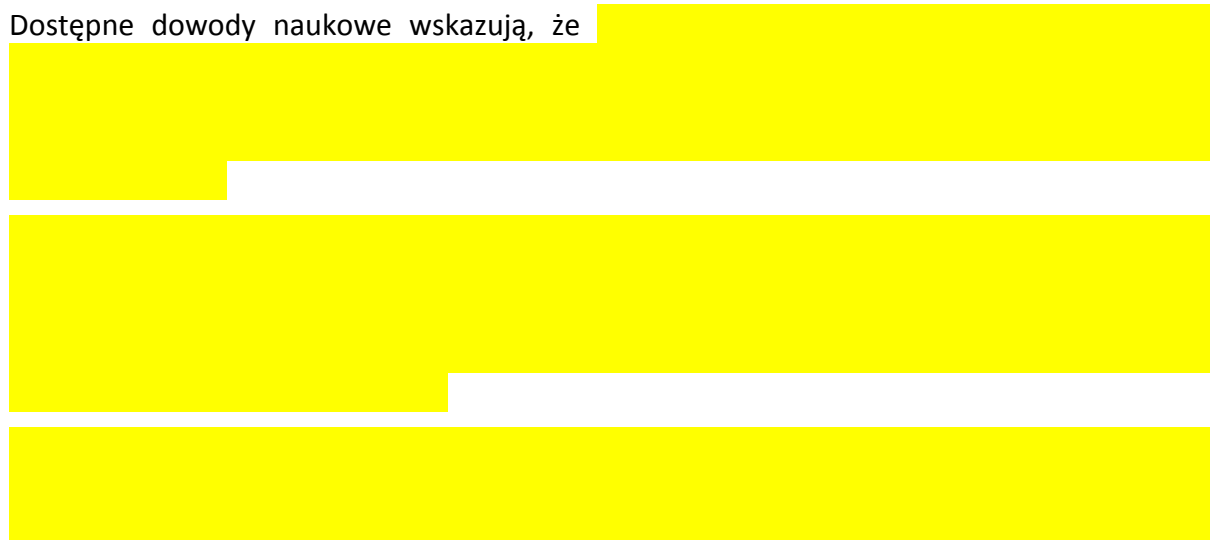
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg (agalzydaza beta), op. 1 fiolka, kod EAN 5909990013654 i Fabrazyme 35 mg (agalzydaza beta), op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213, we wskazaniu: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg i 35 mg (agalzydaza beta), we wskazaniu długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości oraz zawartych w nim argumentów, uważa za niezasadne objęcie refundacją agalzydazy beta we wnioskowanym wskazaniu.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-12499-719/LP/13, data wpływu do AOTM 31.05.2013 r.) na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN 5909990013654 oraz Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z deklarowanym poziomem odpłatności: bezpłatnie.

Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X, zespołem chorobowym, spowodowanym niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych.

Główne objawy pojawiają się w wieku młodzieńczym i należą do nich:

- 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 rozsiane zmiany skórne - naczyńniaki rogowaciejące (*angiokeratoma*) przede wszystkim na udach, pośladkach i podbrzuszu.
- objawy oczne - zaćma podtorebkowa, zmętnienie rogówki.
- postępujące upośledzenie słuchu.

W wieku dorosłym dołączają się:

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

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

Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość jej występowania wynosi 1/40 000 żywych urodzeń, zaś liczba chorych w Polsce jest określana na 40-70 osób.

Chorobę Fabry'ego leczy się przyczynowo oraz objawowo. Leczenie przyczynowe, polega na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ). Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Agalzydaza beta jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa galaktozydazy A. Jej sekwencja aminokwasów, jak i sekwencja nukleotydów, która ją koduje, są identyczne z naturalną postacią alfa galaktozydazy. Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonka naczyń oraz komórek mięsaszowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

Wnioskodawca założył finansowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry’ego”. Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonywać ma Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Weryfikacja skuteczności leczenia będzie się odbywała co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.

Kryteria kwalifikacji obejmują pacjentów powyżej 8 roku życia ze zdiagnozowaną chorobą Fabry’ego, rozpoznaną na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa galaktozydazy A w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, potwierdzonego badaniem molekularnym.

Przedmiotowa technologia była już przedmiotem oceny Agencji. 16 marca 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. W uzasadnieniu stwierdzono, że „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.”

Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii medycznych, zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi oraz opiniami ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła o opinię, zalicza się agalzydazę alfa (produkt leczniczy Replagal), która nie jest w Polsce refundowana oraz brak substytucji enzymatycznej.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ETZ

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania agalzydazy beta w leczeniu choroby Fabry'ego. Jako komparator dla agalzydazy beta (AGL-beta) wskazano leczenie objawowe, tj. brak zastosowania zastępczej terapii enzymatycznej (brak ETZ). Produkt leczniczy Replagal® (agalzydaza alfa), mogący być właściwym komparatorem, nie jest w Polsce refundowany.

Ocenę opłacalności stosowania agalzydazy beta w leczeniu chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego wykonano w ramach [Redacted text block]

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy), przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zgodnie z Wytycznymi Agencji przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne, różniące oceniane technologie medyczne: koszt leku i koszt jego podania oraz koszt badań diagnostycznych.

Model od podstaw został wykonany przez Wnioskodawcę.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł/QALY cena progowa zbytu netto produktu leczniczego maksymalnie wynosiłaby

Kluczowym ograniczeniem analizy jest

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Brak jest obecnie w Polsce refundowanych alternatywnych technologii medycznych. W odniesieniu do leczenia objawowego (braku ETZ) na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej analizy jest określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Fabrazyme (agalazydaza beta), który będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie, w ramach programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego. Populację stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedoborem alfa-galaktozydazy A).

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2013 r. do końca czerwca 2015 r. W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Fabrazyme nie jest refundowany w omawianym wskazaniu.

Każdy ze scenariuszy zaprezentowany został w wariancie minimalnym, maksymalnym i prawdopodobnym.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji przychylił się do opinii eksperta klinicznego, iż mając na względzie dostępne dowody naukowe, potencjalnych efektów terapeutycznych można oczekiwać u leczonych osób dorosłych płci męskiej i chłopców z wyraźnymi objawami klinicznymi oraz objawowych kobiet, zaś program lekowy „Leczenie choroby Fabry’ego” w kryteriach włączenia dopuszcza stosowanie ETZ agalzydazą beta u wszystkich chorych ze zdiagnozowanym niedoborem galaktozydazy A.

Niezbyt precyzyjnie opisane kryteria włączenia, kontynuacji i wyłączenia z programu niosą ryzyko nieuzasadnionego kwalifikowania do leczenia i przedłużania kosztownej terapii.

Ponadto, zasadnym wydaje się zwiększenie roli Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych na każdym z tych etapów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Wytyczne Australian Government, 2011: Leczenie choroby Fabry'ego w ramach Programu Lekowego Ratującego Życie (ang. *Life Saving Drug Program*). W Australii, w ramach przedmiotowego programu finansowane są technologie, które uzyskały negatywną rekomendację kosztową przy jednoczesnym potencjalnym wskazaniu, że mogą być skuteczne klinicznie. Z uwagi na różnice w kosztach terapii, w Australii od 2011 r. stosowana jest tylko agalzydaza alfa (w latach 2004 do 2011 finansowana była również agalzydaza beta). Kryteria włączenia i wyłączenia są ściśle określone; pacjent musi posiadać zdiagnozowaną chorobę (test genetyczny lub biochemiczny) oraz muszą występować u niego poważne, szczegółowo opisane objawy: nefrologiczne, kardiologiczne, naczyniowe lub związane z przewlekłym, niekontrolowanym bólem.

Wytyczne Panelu Międzynarodowych Ekspertów (2011) dotyczą wczesnej diagnozy zajęcia układu nerwowego oraz leczenia bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego. Wytyczne koncentrują się na leczeniu bólu neuropatycznego i podawaniu leków przeciwbólowych. Wskazują również na podawanie leków przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych. Rekomendowane jest stosowanie leków przeciwplatek u chorych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. Wskazują, że dostępna jest również ETZ, dla której w kilku badaniach klinicznych raportowano efekty zdrowotne związane z redukcją bólu.

Wytyczne HAS (fr. Haute Autorité de Santé – francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych, 2010). Wskazaniem do podjęcia leczenia ETZ jest klasyczna postać choroby Fabry'ego (brak aktywności enzymu) u mężczyzn powyżej 18 lat (nawet gdy brak jest objawów somatycznych). U kobiet i dzieci z objawami somatycznymi o wdrożeniu terapii enzymatycznej decyduje indywidualna konsultacja (w zależności od wyników badań laboratoryjnych). U kobiet i dzieci bez objawów choroby, powinny być zastosowane działania prewencyjne. Terapia ETZ musi być prowadzona pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Fabry'ego lub innych wrodzonych chorób metabolicznych.

Wytyczne Grupy Niemieckich Ekspertów, 2009. W leczeniu proponowane jest podejście multidyscyplinarne (angażujące specjalistów różnych gałęzi medycyny). U większości mężczyzn terapia ETZ rozpoczyna się wcześnie, u większości kobiet, dzieci i nastolatków, decyzja o rozpoczęciu terapii zależy od stopnia zajęcia organów wewnętrznych i stopnia nasilenia objawów choroby.

Wytyczne Panelu Francuskich Ekspertów, 2007. Postępowanie z osobami chorymi na chorobę Fabry'ego powinno zawsze obejmować leczenie objawowe i szczegółową obserwację prowadzoną przez specjalistę w zakresie genetycznych chorób metabolicznych. Enzymatyczna terapia zastępcza u dorosłych skierowana jest do mężczyzn z klasyczną postacią choroby w wieku powyżej 18 lat oraz kobiet z ciężkim uszkodzeniem narządów (kardiomiopatia, uszkodzenie mózgu, nerek i/lub ból). Kryteria rozpoczęcia stosowania ETZ u dzieci obejmują objawy istotnie upośledzające jakość życia z powodu bólu.

Wytyczne American College of Medical Genetics (ACMG, Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej), 2006. W przypadku chłopców w wieku ≤ 16 lat zalecane jest zastosowanie ETZ w momencie pojawienia się znaczących objawów. Jeśli choroba Fabry'ego jest bezobjawowa, zastosowanie ETZ należy rozważyć między 10 a 13 rokiem życia. U mężczyzn w wieku > 16 lat zalecane jest zastosowanie ETZ w momencie diagnozy. Natomiast u kobiet w każdym wieku wskazane jest monitorowanie przebiegu choroby (jeśli wystąpią znaczące objawy lub nastąpi progresja zajęcia narządów należy zastosować ETZ).

Kanadyjska Grupa Robocza Choroby Fabry'ego (szkic wytycznych), 2005. Mimo, iż dowody na skuteczność ETZ są ograniczone, zaleca się zastosowanie tej terapii w przypadku, gdy chory ze

zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego spełnia przynajmniej jedno ze szczegółowo opisanych kryteriów związanych z funkcjonowaniem: nerek, serca, niedokrwieniem neurologicznym, objawami ze strony przewodu pokarmowego o ciężkim nasileniu lub przewlekłym bólem neuropatycznym opornym na inne metody leczenia.

Wytyczne UK Fabry's Disease Management Group (brytyjska grupa ds. choroby Fabry'ego), 2003, aktualizacja- 2005. Celem ETZ jest zahamowanie progresji choroby, a u osób z objawami choroby należy dążyć do ich zmniejszenia lub stabilizacji choroby. Przewiduje się, że leczenie będzie najbardziej skuteczne, gdy będzie rozpoczynane we wczesnych stadiach zaawansowania choroby. Leczenia ETZ jest rozpoczynane u chorych, u których występuje jeden z poniższych objawów (przewiduje się, że chorzy mogą nie mieć objawów w każdym ze wskazanych obszarów): ogólne objawy choroby Fabry'ego (w tym niekontrolowany, przewlekły ból), poważne zaburzenia nerek, zaburzenia serca, zaburzenia nerwowo-naczyniowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym ból, wymioty).

Wytyczne American College of Physicians–American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM, Amerykańskie Kolegium Lekarzy - Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej), 2003. Wytyczne omawiają standardy leczenia objawowego i wspomagającego. ETZ zalecana jest u wszystkich chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego. Leczenie ETZ powinno być rozpoczęte wraz z pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych, takich jak ból i izostenuria. Również nosiciele choroby, u których wystąpiły znaczące objawy choroby, powinni być leczeni ETZ. Nie ma opublikowanych badań dotyczących zastosowania ETZ u chorych poddawanych dializom lub po przeszczepieniu nerki, jednak z względu na fakt, iż chorzy ci zaliczani są do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia komplikacji mózgowo-naczyniowych, włączając przejściowy atak niedokrwienny i udar, rekomendowane jest stosowanie ETZ również u tych chorych.

Prescrire, 2003. W opracowaniu odnoszącym się do obu technologii (agalzydaza alfa i agalzydaza beta) podkreślono, że brak jest twardych dowodów na pierwszorzędowe punkty końcowe, zaś skuteczność wykazano wyłącznie w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych.

Autorzy wszystkich wytycznych wskazują, iż w leczeniu choroby Fabry'ego znajduje zastosowanie enzymatyczna terapia zastępcza oraz leczenie objawowe. Tylko wytyczne rządu australijskiego określają, że zastosowanie znajduje wyłącznie agalzydaza alfa, jednak taki wybór podyktowany był kosztami terapii agalzydazą beta.

W ramach leczenia objawowego stosowane są leki oraz procedury medyczne, których celem jest m.in. zmniejszenie bólu neuropatycznego (leki przeciwdrgawkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opiaty), zmniejszenie zaburzeń ze strony nerek (inhibitory konwertazy angiotensyny, dializy, przeszczepienie nerek), zmniejszenie zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz profilaktyka udarów (leki przeciwdławicowe, diuretyki, leki przeciwarytmiczne, leki przeciwzakrzepowe, wszczepienie defibrylatora, leki przeciwplatekcyjne).

Rekomendacje finansowe

Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia, 2011) nie rekomenduje stosowania ETZ ze względu na zbyt wysoki koszt terapii i wskazuje, że u chorych należy stosować leczenie objawowe. Stosowania ETZ nie rekomenduje również Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC, 2004 i 2005), a jako uzasadnienie rekomendacji wskazano, iż terapia nie wpływa pozytywnie na istotne klinicznie punkty końcowe, a jej koszt jest bardzo wysoki.

La Haute Autorité de Santé (HAS, 2002) wskazuje ETZ (zarówno agalzydazę alfa jak i agalzydazę beta) jako terapię, która powinna być stosowana w pierwszej linii leczenia u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. W rekomendacji tej dodatkowo określono, że standardem klinicznym jest również leczenie objawowe. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2006 i 2007 r.) również rekomenduje stosowanie obu technologii lekowych.

Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2009) określa natomiast, że ze względu na fakt, iż nie ma wystarczających danych, które wskazywałyby na jakąkolwiek kliniczną różnicę pomiędzy agalzydazą alfa i beta w zarejestrowanych dawkach, cena agalzydazy beta powinna

być obniżona tak, aby roczny koszt leczenia jednego chorego był taki, jak podczas leczenia agalzydazą alfa.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-719/LP/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Fabrazyme 5 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka kod EAN 5909990013654; Fabrazyme 35 mg, agalzydaza beta, op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213 we wskazaniu: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 162/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) kod EAN 5909990013654 w programie lekowym „Leczenie choroby Fabry'ego” oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 163/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) kod EAN 5909990971213 w programie lekowym „Leczenie choroby Fabry'ego”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 162/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) kod EAN 5909990013654 w programie lekowym „Leczenie choroby Fabry'ego”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) kod EAN 5909990971213 w programie lekowym „Leczenie choroby Fabry'ego”.
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-BP-4351-1/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry'ego.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme.