

**Stanowisko nr 20/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r.
w sprawie finansowania agalzydazy beta (Fabrazyme®)
w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów
z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia

Uzasadnienie rekomendacji

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.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-5843-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Choroba Andersona i Fabry'ego (ChAF) jest drugą pod względem częstości występowania wrodzoną chorobą spichrzeniową, charakteryzującą się niedoborem enzymu lizosomalnego α -galaktozydazy (α -GAL), którego zadaniem jest rozkładanie glikosfingolipidów (głównie GL3 – globotriaosylceramidu) w komórce. Brak enzymu oznacza akumulację GL3 w ścianach naczyń krwionośnych i innych tkankach, co powoduje postępujące uszkodzenie narządów.

ChAF dziedziczona jest z chromosomem X. Chorują na nią głównie mężczyźni, choć uważa się, że do manifestacji klinicznej choroby może dojść nawet u 30% heterozygotycznych kobiet.

Pierwsze objawy choroby Fabry'ego pojawiają się w dzieciństwie. W naturalnej historii choroby są nimi najczęściej piekące, napadowe bóle rąk i stóp oraz zaburzenia wydzielania potu prowadzące do upośledzonej termoregulacji. Kilka lat później pojawiają się charakterystyczne zmiany skórne oraz

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.

objawy ze strony przewodu pokarmowego – bóle brzucha, nudności i biegunki. Chorobę najczęściej rozpoznaje się około trzeciej dekady życia, kiedy pojawiają się objawy niewydolności serca, zaburzenia rytmu serca, objawy neurologiczne lub oczne i dochodzi do zajęcia nerek z postępującym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej. Diagnostyka polega na oznaczeniu poziomu α -GAL w osoczu lub surowicy, badaniu genetycznym celem wykrycia mutacji odpowiedzialnej za niedobór aktywności enzymu lub biopsji uszkodzonego narządu.

Średnia długość życia mężczyzn z ChAF wynosi 45–50 lat. Głównymi przyczynami zgonu są zawał i niewydolności serca, udar mózgu bądź przewlekła niewydolność nerek. [1,2]

Obecna standardowa terapia

Możliwe są dwa kierunki leczenia, substytucyjne i paliatywne. Leczenie substytucyjne polega na dostarczeniu brakującego enzymu do komórek poprzez cykliczne infuzje α - lub β -GAL. Substancje te przechodzą głównie do komórek naczyń krwionośnych i rozkładają GL3. [2,3]

Leczenie paliatywne opiera się na doraźnej terapii niewydolności organów uszkodzonych przez chorobę Fabry'ego, włączając w to leczenie nerkozastępcze i transplantację nerki. [3]

Proponowana terapia

Produkt leczniczy Fabrazyme jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ChAF. Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi. Zalecana dawka leku wynosi 1 mg/kg masy ciała i jest podawana raz na dwa tygodnie w postaci infuzji.

Ponieważ agalazydaza β (uzyskiwana z komórek jajowych chomika chińskiego GAL) jest białkiem rekombinowanym, można spodziewać się pojawienia się przeciwciał IgG u pacjentów z niewielką lub z brakiem rezydualnej czynności enzymu. U większości pacjentów pojawiają się przeciwciała IgG przeciwko β -GAL, najczęściej w ciągu 3 miesięcy od pierwszego podania produktu leczniczego Fabrazyme. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-h α GAL istnieje większa możliwość wystąpienia reakcji związanych z podaniem dożylnym, które są określane jako zdarzenia niepożądane występujące w dniu podania. W przypadku takich pacjentów należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania β -GAL.

Fabrazyme ma w EMEA status leku sierocego. [4]

Skuteczność proponowanej terapii

Nie udowodniono skuteczności terapii substytucyjnej β -GAL w chorobie Fabry'ego dla twardych punktów końcowych, jak śmiertelność ogólna lub zmniejszenie ryzyka klinicznie istotnych powikłań narządowych. [1]

Przedstawione dowody naukowe odwołują się do wskaźników zastępczych w postaci poziomów GL3 w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR), kontroli bólu, bądź złożonego punktu końcowego obejmującego czas do wystąpienia pierwszego z zestawu zdarzeń naczyniowo-sercowych, neurologicznych lub nefrologicznych. Randomizowane badania z grupą kontrolną wykazały brak istotności statystycznej różnicy w efektywności klinicznej pomiędzy pacjentami leczonymi β -GAL i placebo w zakresie kontroli bólu, zmiany GFR, oraz złożonego punktu końcowego wspomnianego wyżej (nie osiągnięto istotności statystycznej różnicy dla żadnego z komponentów tego punktu końcowego). [1]

Doniesienia dotyczące wpływu leczenia na jakość życia są dyskusyjne, ale wskazują na jej poprawę, co związane jest raczej z czasem trwania choroby niż leczeniem. Istotna poprawa jakości życia następuje zarówno w obrębie grup leczonych objawowo, jak i β -GAL, natomiast różnica w jakości życia pomiędzy grupami jest nieistotna. [1] Może być to tłumaczone historią naturalną schorzenia, w którym z czasem dochodzi do uszkodzenia włókien nerwowych i zmniejszenia dolegliwości bólowych, głównych objawów ocenianych w tych badaniach. [3]

Przedstawiono także doniesienie porównujące α -GAL do β -GAL. Wszystkie różnice oceniane w badaniu były nieistotne statystycznie. Należy jednak zauważyć że β -GAL była podawana w dawce niższej niż przewiduje to Charakterystyka Produktu Leczniczego, co mogło wpłynąć na ostateczny wynik tej próby klinicznej. [1]

Bezpieczeństwo terapii

U pacjentów z przeciwciałami przeciwko β -GAL istnieje większa możliwość wystąpienia reakcji związanych z podaniem dożylnym. W przypadku takich pacjentów należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania agalazydazy beta. Podczas badań klinicznych u 67% pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem dożylnym leku. Częstotliwość występowania takich reakcji malała z upływem czasu. [4]

Reakcje związane z podaniem dożylnym w większości przypadków miały charakter gorączki i dreszczy. Dodatkowe objawy obejmowały łagodne lub umiarkowane uczucie duszności, ucisku w gardle, dyskomfort w klatce piersiowej, napady gorąca, świąd, pokrzywkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczyniowo-nerwowy, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, przyspieszony oddech, głośny oddech, nadciśnienie, niedociśnienie, tachykardię, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, wymioty, ból związany z infuzją leku, w tym ból kończyn, bóle mięśniowe oraz bóle głowy. [4]

W przedstawionych badaniach klinicznych istotnie częściej w grupie leczonej β -GAL występowały sztywność mięśni (16 razy częściej niż w grupie leczonej objawowo), gorączka lub dreszcze oraz bóle głowy. [1]

Amerykańska FDA zauważyła, że reakcje związane z podawaniem dożylnym były powszechne i znaczące oraz czasem pojawiały się mimo premedykacji i wymagały zmian w parametrach wlewu oraz dalszej terapii medycznej. [5]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej argumentując to wyłączeniem leczenia chorób rzadkich i ultra rzadkich spod reguła HTA. [1]

Średni roczny koszt leczenia objawowego pacjenta z ChAF wynosi około 7 tysięcy złotych, natomiast średni roczny koszt terapii jednego pacjenta za pomocą β -GAL sięga 800 tysięcy złotych. [1] Brak pewnych danych co do populacji chorych, ale ocenia się, że do leczenia β -GAL kwalifikuje się od 24 do 40 pacjentów. [1,3]

Kanadyjski CEDAC nie rekomenduje finansowania β -GAL w długotrwałej terapii enzymatycznej z powodu braku dowodów na jej skuteczność w zakresie twardych punktów końcowych oraz wysoką cenę terapii. [6]

Uwagi dodatkowe

Rada uważa, że finansowanie Fabrazyme®, jako leku na chorobę bardzo rzadką, mogłoby być rozważone przez Zespół ds. Chorób Rzadkich przy Ministrze Zdrowia.

Piśmiennictwo:

1. Analizy dostarczone przez wnioskodawcę.
2. „Enzymatyczne leczenie substytucyjne choroby Fabry`ego” projekt Terapeutycznego Programu Zdrowotnego przygotowany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii, prof. Annę Dobrzyńską.
3. Stanowisko eksperckie prof. Anny Tyłki-Szymańskiej, Instytut – Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme®.
5. FDA report, 21 April 2003.
6. CEDAC Final Recommendation May 18, 2005 Fabrazyme® Resubmission.