



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEGUNIGALSIDASUM ALFA

INDICAȚIE: *terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază)*

Data depunerii dosarului

28.03.2025

Numărul dosarului

20883

PUNCTAJ: 70 de puncte





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pegunigalsidasum Alfa
1.2. DC: Elfabrio 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: A16AB20
1.4. Data primei autorizări: 04 Mai 2023
1.5. Deținătorul de APP: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italia
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	2 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. care conține concentrat pt soluție perfuzabilă

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății cu nr. MS-DFDM 21754/14.10.2024

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	8453.53 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	8453.53 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Elfabrio

Elfabrio este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază).

Doza recomandată de pegunigalsidază alfa este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la două săptămâni.

Exclusiv pentru perfuzie intravenoasă.

Elfabrio nu trebuie perfuzat pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

După preparare, soluția diluată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă și filtrată printr-un filtru în linie de 0,2 μm cu legare scăzută a proteinelor.

Pacienți care fac conversia de la tratamentul cu agalsidază alfa sau beta

Pentru primele 3 luni (6 perfuzii) de tratament cu Elfabrio, schema pre-tratament trebuie păstrată, efectuându-se o încetare treptată a pre-tratamentului în funcție de tolerabilitatea corespunzătoare a pacienților.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Vârstnici (cu vârsta ≥65 ani): Siguranța și eficacitatea Elfabrio la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind scheme de administrare alternative la acești pacienți. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu aceeași doză ca și alți pacienți adulți.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare.

Mecanism de acțiune

Substanța activă din Elfabrio este pegunigalsidaza alfa. Pegunigalsidaza alfa este o formă recombinantă peghilată de α -galactozidază-A umană. Secvența de aminoacizi a formei recombinante este similară cu enzima umană naturală. Pegunigalsidaza alfa suplimentează sau înlocuiește α -galactozidaza-A, enzima care catalizează hidroliza fragmentelor α -galactozilice terminale ale oligozaharidelor și polizaharidelor din lizozom, reducând cantitatea de acumulare de globotriaosilceramidă (Gb3) și globotriaosilsilcsfingozină (Lizo-Gb3).

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață printru medicamentul Elfabrio, respectiv compania S.C. Chiesi România SRL a solicitat evaluarea dosarului medicamentului cu DCI Pegunigalsidasum Alfa, DC Elfabrio 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și indicația terapeutică: „*terapie de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază)*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 4 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND BOALA FABRY

Boala Fabry este o boală genetică a metabolismului glicosfingolipidic determinată de existența unor mutații în gena alfa-galactozidazei (GLA) aflată pe brațul lung al cromozomului X. Defectul conduce la scăderea activității enzimei alfa galactozidază A și acumularea de glicosfingolipide neutre, în special globotriaosilceramida (Gb3) în plasmă și lizozomii endoteliului vascular și ai celulelor musculare netede. Depunerea progresivă a glicosfingolipidelor în pereții vaselor determină în timp ischemie și infarctizare. Aceste substanțe se acumulează la nivelul pereților vaselor de sânge din întreg organismul, cu afectarea în mod special a vaselor din piele, rinichi, inimă și sistem nervos.

Fenotipul bolii Fabry a fost descris în anul 1868 de către Johannes Fabry în Germania și de William Anderson în Anglia, inițial fiind denumită angiokeratoma corporis, ulterior boala Anderson-Fabry sau boala Fabry, însă identificarea defectului enzimatic a fost descris mai târziu de către Brady (1967) și Klint (1970).

În prezent, sunt descrise peste 1.000 de mutații ale genei GLA care pot conduce la două fenotipuri de boală:

- fenotipul clasic care este produs de absența completă a GLA, are debut rapid și afectare severă de organ la vârstă tânără.
- fenotipul non-clasic, atipic, în care pacienții mai prezintă activitate enzimatică reziduală și boala are debut tardiv.

Boala Fabry este considerată o boală rară, inițial fiind estimată o prevalență în populația generală de 1 la 117.000 de locuitori, conform unui articol din 1999 [Meikle 1999]. Cu toate acestea, studii mai noi sugerează că boala Fabry are o prevalență mult mai mare în urma dezvoltării unor instrumente de diagnostic mai bune și a creșterii gradului de conștientizare. Screeningul pentru boala Fabry relevă o prevalență ridicată a indivizilor cu variante genetice GLA cu semnificație necunoscută. Prevalența variantelor GLA la nou-născuți a fost de 0,04%, în

timp ce în populațiile cu risc ridicat, prevalența generală a indivizilor cu variante GLA a fost de 0,62%, prevalența unui diagnostic cert de boală Fabry fiind de 0,12%, conform unui articol din 2016 [van der Tol 2016].

Datorită naturii nespecifice a manifestărilor clinice ale bolii Fabry și a apariției frecvente a unei singure complicații, este probabil să existe mulți pacienți nediagnosticați.

Durerea este simptomul cel mai supărător în copilărie și adolescență. Crizele Fabry durând minute sau zile constau în durere sub formă de arsură la nivelul mâinilor, picioarelor și extremităților proximale, fiind frecvent precipitate de efort fizic, fatigabilitate sau febră. Aceste acroparestezii dureroase devin de obicei mai puțin frecvente în decada 3-4 de viață, dar în unele situații devin mai frecvente și mai severe. Durerea abdominală sau în flancuri poate simula apendicita sau colica renală.

Cu înaintarea în vârstă, morbiditatea majoră este determinată de implicarea progresivă a sistemului vascular. Precoce în cursul bolii apar în sedimentul urinar, celule roșii și incluzii lipidice. Proteinuria, izostenuria și deteriorarea funcției renale apar în decadele 2-4 de viață.

Manifestările cardiovasculare pot include hipertensiunea, hipertrofia ventriculară stângă, angina pectorală, ischemia miocardică, sau infarctul și insuficiența cardiacă, frecvent datorată insuficienței mitrale. Manifestările cerebro-vasculare se datorează implicării multifocale a vaselor mici.

Alte caracteristici sunt reprezentate de: bronșita cronică și dispnee, limfedemul picioarelor fără hipoproteinemie, diaree episodică, osteoporoză, încetinirea creșterii și pubertate întârziată.

Decesul se datorează insuficienței renale sau bolii vasculare cardiace sau cerebrale.

Înainte de apariția hemodializei sau a transplantului renal, vârsta medie a decesului era de 41 de ani.

Pacienții atipici cu activitate reziduală a alfa galactozidazei A pot fi asimptomatici sau exprimă manifestări ușoare, iar pacienții fără manifestări precoce pot prezenta debut tardiv cu boală cardiacă sau cardiopulmonară.

Diagnosticul este stabilit în mod caracteristic prin istoricul de acroparestezii dureroase, prin prezența hipohidrozei, leziunilor cutanate caracteristice și prin prezența tipică a opacității corneene și a cristalinului.

Dintre examenele biologice specifice se recomandă dozarea lyso-Gb3 din plasmă, sau dozarea Gb3 urinară în anumite situații. Diagnosticul este confirmat și prin demonstrarea scăderii activității alfa galactozidazei A în leucocite sau culturi de limfoblaști sau fibroblaști cutanați.

Diagnosticul prenatal este posibil prin demonstrarea unui deficit de alfa galactozidază A sau a mutației specifice familiale în vilozitățile corionice în primul trimestru sau în cultura de amniocite în trimestrul 2 de sarcină.

În prezent, nu există un tratament curativ pentru boala Fabry, terapia acestor pacienți fiind personalizată. Tratamentul actual are drept scop încetinirea sau inversarea progresiei bolii sau doar stabilizarea parametrilor clinici. Există două clase de tratament: terapie de substituție enzimatică (perfuzii intravenoase de agalsidază alfa sau agalsidază beta) și chaperona farmacologică (migalastat oral). Pentru pacienții adulți cu boala Fabry care nu prezintă o mutație sensibilă la migalastat, agalsidaza alfa sau agalsidaza beta sunt considerate opțiuni de tratament.

Pentru pacienții adulți cu boala Fabry care prezintă o mutație sensibilă la migalastat și îndeplinesc criteriile de inițiere a tratamentului, migalastat este considerat o opțiune de tratament. Datele din literatura de specialitate atestă că terapia cu migalastat s-ar aplica la aproximativ 30% dintre pacienții cu boala Fabry.

3. TERAPII RAMBURSATE PENTRU TRATAMENTUL BOLII FABRY ÎN ROMÂNIA

Conform HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare,

- **în programul P6.8: Boala Fabry** din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%” sunt listate 2 DCI:
 1. Agalsidasum beta**
 2. Migalastatum**.
- **în programul P6.27: Boli rare - medicamente incluse condiționat** din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,, este listat 1 DCI, aflat în contract cost-volum:
 1. Agalsidasum Alfa **^Ω.

Protocoalele terapeutice aferent DCI Agalsidasum beta, Agalsidasum alfa și DCI Migalastatum sunt listate în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat. Acestea sunt redactate în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparetezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry (anexa 1):

- **bărbați (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- **băieți:** în prezența de manifestări semnificative*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;
- **subiecți de sex feminin (toate vârstele):** monitorizare; se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

*) **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparetezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry (anexa 1, anexa 2).

II. Stabilirea schemei de tratament prin substituție enzimatică la pacienții cu BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu sapon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta sapon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferință medicului sau pacientului pentru terapie orală.

III. Criterii de excludere din tratamentul de substituție enzimatică (anexa 1, anexa 2)

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie Monitorizare Holter, coronarografie Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) Suspiciune aritmii, respectiv, angor Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Respirație (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) Fumat (da/nu) Spirometrie	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual

	Profil trombofilie (proteină C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.

V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu BOALĂ FABRY ce nu beneficiază de tratament de substituție enzimatică se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparetezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.,,

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbați cât și la femei.

La originea bolii Fabry se află mutațiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3 și lyso-Gb3. Astfel, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe și țesuturi, și apariția manifestărilor clinice din boala Fabry.

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbații hemizigoți). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficiența organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);

- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutaneate:** angiokeratoame, dishidroza, telangiectazii;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala.
- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry (anexa 1):

- **Adulții și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.
 - **Adulții și copii de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.
- Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu agalsidasum alfa pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienții diagnosticați începând cu vârsta de 7 ani și eligibili pentru includerea în tratament pot iniția tratamentul cu agalsidasum alfa.

4. Indicațiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

Agalsidasum alfa este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de alfa-galactosidază A).

5. Obiectivele terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

II. SCHEMA DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA LA PACIENȚII ADULȚI ȘI COPII CU DIAGNOSTIC CONFIRMAT DE BOALĂ FABRY

Agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute.

Soluția perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.

La **copii și adolescenți (7 - 18 ani)** agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți (7 - 18 ani) cărora li s-a administrat agalsidasum alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neașteptate privind siguranța.

Nu s-au efectuat studii la **pacienții cu vârsta peste 65 ani** și în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la acești pacienți, deoarece nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu agalsidasum alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la agalsidaza alfa ar fi asociați cu efecte clinice semnificative asupra siguranței (de exemplu reacții la perfuzie) sau a eficacității.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza beta pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu sapon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta sapon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferința medicului sau pacientului pentru terapie orală.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA (anexa 1, anexa 2)

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNIȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (Clearance creatinina)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig	Inițial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu), tratament	Inițial, la fiecare 6 luni
	Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24-36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti- agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă:

*) Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

V. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CARE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6,C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, neurologie și pediatrie.,,

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizosomală progresivă, care afectează bărbații și femeile.

Mutațiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele și țesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutații ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa- Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoți) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eșecul organic. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pot pune viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatică sau chiar absența acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutațiilor. O mențiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al

enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutațiilor în vederea precizării stării de purtător.

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

II. Indicațiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):

Migalastatul este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabilește activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate.

Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

Mutațiile genei GLA sensibile și non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutațiile genei GLA sunt disponibile și furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament:

- Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată;
- Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale este sensibilă.

III. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

- **ameliorarea simptomatologiei și**
- **prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.**
- **Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcția renală:**

În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituție enzimatică), funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă: **Funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.**

- **Rezultatele privind funcția cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**

După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.

- Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE și în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmatice de lyso-Gb3 și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile.

- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**

- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.

- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial.

- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienții trecuți de la tratament anterior cu TSE. La pacienții netratați anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătățiri semnificative în domeniile vitalității și sănătății generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienții cu boală Fabry

Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.

Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi și la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

Mod de administrare migalastat: expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după administrarea migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de

minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeași oră. Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

V. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)

• Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuți la acest tratament.

• În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.

• Reacții adverse severe la medicament

Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

- pacienți cu mutații non-sensibile.

- femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

- pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m².

- adolescenți cu vârsta ≥12 ani - <18 ani și greutate < 45 kg*)

*) criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 kg

VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala Fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu migalastat

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/ creatininurie din probă random Rata filtrării glomerulare (cl. creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie Monitorizare Holter, coronarografie Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) Suspiciune aritmii, respectiv, angor Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) Fumat (da/nu) Spirometrie	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual

	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici antiagalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.

VII. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie și pediatrie."

4. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI PEGUNIGALSIDASUM ALFA ÎN BOALA FABRY

Studiul principal care a stat la baza autorizării medicamentului Elfabrio are protocolul PB-102-F20 și este denumit studiul BALANCE. Acesta este un studiu multicentric, comparativ, randomizat, cu regim dublu-orb, de fază III, cu durată de 24 de luni, la care au participat 78 de pacienți adulți cu boala Fabry și cu funcție renală alterată tratați anterior cu agalsidază beta.

Dintre cei 78 de pacienți care au fost randomizați, 53 de pacienți au fost incluși în grupul tratat cu pegunigalsidază alfa și 25 din grupul tratat cu agalsidază beta. 77 de pacienți au primit o doză de tratament, iar un pacient s-a retras din studiu înainte de a primi tratamentul în grupul tratat cu pegunigalsidază alfa.

În tabelul următor sunt prezentate succint o parte din detaliile privind design-ul studiului.

Criteria	BALANCE study
Study design	An international, double-blind, phase III study.
Eligible patients	Age 18 to 60 years; symptomatic Fabry disease; eGFR 40 to 120 mL/min/1.73m ² ; linear eGFR slope less than -2 mL/min/1.73m ² (based on ≥3 creatinine serum levels over 9 – 18 months); no acute kidney injury in past year; agalsidase beta 1mg/kg every 2 weeks for ≥ 1year, with stable dose for past six months.
Treatments	1mg/kg pegunigalsidase alfa or agalsidase beta IV every 2 weeks for 2 years.
Randomisation	2:1 to pegunigalsidase alfa or agalsidase beta. Stratified by UPCR (<1 or ≥ 1g/g).
Primary outcome	Annual change in eGFR slope at 12 months.
Secondary outcomes	Change in urine and plasma lyso-Gb3 concentration; change in BPI pain severity and interference; incidence of Fabry clinical events.
Statistical analysis	Primary analysis (12 months): non-inferiority at margin of -3.0 mL/min/1.73m ² in intention-to-treat population (all randomised and treated patients). Final analysis (24 months): changed in (January 2022*) from superiority to non-inferiority with same margin as primary analysis. Secondary outcomes descriptive.

* after the last 24-month patient visit on 12 October 2021; BPI = Brief Pain Inventory; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IV = intravenous infusion; lyso-Gb3 = globotriaosylsphingosine; UPCR = Urine protein creatinine ratio.

Sursa: SMC raport SMC2665

Rezultatele obținute în privința obiectivului primar și a celor secundare din studiul BALANCE sunt prezentate în tabelul următor.

	Pegunigalsidase alfa (n=52)	Agalsidase beta (n=25)	Difference (95% CI)
At 12 months (primary analysis) in intention-to-treat population			
Annual change in eGFR slope ^a	-2.51	-1.75	-0.76 (-3.03, 1.51)
At 24 months (final analysis) in intention-to-treat population			
Annual change in eGFR slope ^a	-2.51	-2.16	-0.36 (-2.44, 1.73)
Mean change in urine lyso-Gb3 ^b	7.0	-11.2	18.1 (0.1, 36.1)
Mean change in plasma lyso-Gb3 ^c	3.3	-8.7	NR
Mean change in BPI pain severity ^d	-0.1	0.6	-0.7 (-2.2, 0.8)
Mean change in BPI pain interference ^e	0.4	0.2	0.2 (-0.9, 1.2)
FD clinical events, n (%)	9 (17%)	2 (8.0%)	NR
FD clinical events, per 100 patient years	11.2	4.0	NR

a = mL/min/1.73m²; b = pM/mM creatinine (picomolar/millimolar creatinine); c = nM (nanomolar); d = worst pain severity in past 24 hours; e = average pain severity; BPI = brief pain inventory, where scores are measured on 0 to 10 scale, with higher scores indicating more pain; CI = confidence interval; FD = Fabry disease; lyso-Gb3 = globotriaosylsphingosine; NR = not reported.

Sursa: SMC raport SMC2665

În analiza primară (la 12 luni), pegunigalsidaza alfa nu a reușit să demonstreze non-inferioritatea față de agalsidaza beta pentru criteriul de evaluare primar reprezentat de declinul mediu anual al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) în populația cu intenție de tratament (ITT), deoarece intervalul de încredere (IC)

inferior de 95% a fost în afara marginii de non-inferioritate pre-specificate de $-3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Deoarece criteriul de evaluare primar nu a fost atins, analizele suplimentare sunt descriptive.

La analiza finală (la 24 de luni), IC 95% pentru diferența dintre pegunigalsidaza alfa și agalsidaza beta privind declinul mediu anual al eGFR s-a încadrat în marginea de non-inferioritate ($-3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a analizei primare. Cu toate acestea, non-inferioritatea nu a fost demonstrată, deoarece nu a existat o justificare pre-specificată pentru această marjă, iar analiza a rezultat dintr-o modificare post-studiu a analizei de superioritate planificate.

În studiul BALANCE, calitatea vieții legată de sănătate (HRQoL) a fost evaluată utilizând Chestionarul EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Quality of life Questionnaire (EQ-5D-5L) la momentul inițial și apoi la fiecare 6 luni timp de 2 ani. După 24 de luni, majoritatea pacienților din ambele grupuri de tratament au raportat o îmbunătățire sau nicio modificare în toate domeniile. Nu a existat nicio comparație statistică.

Profilul de siguranță al pegunigalsidază alfa este în general comparabil cu alte terapii de substituție terapeutică (ERT) pentru boala Fabry. În studiul BALANCE, expunerea cumulativă la tratamentul cu pegunigalsidază alfa a fost de 1.176,2 luni, iar pentru agalsidază beta a fost de 596,4 luni. Evenimentele adverse au fost raportate de 90% (47/52) și 96% (24/25) dintre pacienții din grupurile respective și au fost considerate legate de tratament la 40% și 44% dintre pacienți, cu efecte adverse severe legate de tratament la 6,9% și 5,6% dintre pacienți. Evenimentele adverse grave au fost raportate de 15% și 24% dintre pacienții din grupurile cu pegunigalsidază alfa și agalsidază beta și au fost legate de tratament la 3,4%, respectiv zero pacienți. În grupurile respective, 3,8% și zero pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers. Tipurile de evenimente adverse au părut comparabile între grupurile de tratament. În studiul BALANCE, în cadrul grupurilor tratate cu pegunigalsidază alfa și agalsidază beta, evenimentele adverse legate de perfuzie (în decurs de 2 ore de la perfuzie) au fost raportate de 21%, respectiv 24% dintre pacienți, un pacient din grupul tratat cu pegunigalsidază alfa prezentând un eveniment sever și grav care a dus la întreruperea tratamentului din studiu. Evenimentele adverse legate de perfuzie au fost raportate mai frecvent la pacienții cu status pozitiv sau indus pentru anticorpii antimedament (ADA) comparativ cu statusul negativ.

Așadar, din studiul principal nu se poate trage o concluzie finală privind non-inferioritatea față de agalsidaza beta, măsurată prin declinul mediu anual al RFGe, ținând cont de faptul că datele pentru comparația criteriilor principale de evaluare în luna 12 nu au fost suficient de informative în sine, din cauza designului și dimensiunii studiului.

Însă, declinul mediu anual al RFGe de la momentul inițial până în luna 24 pentru pegunigalsidază și medicamentul comparator agalsidază beta au părut a fi apropiate.

Conform rezultatelor studiului BALANCE menționate în EPAR Elfabrio:

- în luna 12, declinul mediu anual pentru RFGe a fost $-2,507 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$ pentru grupul de tratament cu pegunigalsidază alfa și $-1,748$ pentru grupul de tratament cu agalsidază beta (diferență $-0,749 [-3,026; 1,507]$).
- în luna 24, declinul mediu pentru RFGe a fost $-2,514 [-3,788; -1,240] \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$ pentru grupul de tratament cu pegunigalsidază alfa și $-2,155 [-3,805; -0,505]$ pentru grupul de tratament cu agalsidază beta (diferență $-0,359 [-2,444; 1,726]$).

Alte 2 studii clinice de susținere, BRIDGE (PB-102-F30) și BRIGHT (PB-102-F50), de fază III, cu design deschis, au evaluat în principal siguranța terapiei cu Elfabrio, dar și eficacitatea. În aceste studii au fost înrolați pacienți adulți cu boala Fabry și RFG ≥ 40 și ≥ 30 ml/min/1,73 m². Numărul de pacienți din studiul BRIDGE a fost 22, iar în studiul BRIGHT, 30. Pacienții incluși în aceste studii au fost tratați în prealabil cu agalsidază alfa timp de cel puțin doi și respectiv trei ani. În studiul BRIGHT au fost incluși și pacienți care primiseră anterior tratament cu agalsidază beta. Studiul BRIGHT a exclus pacienții cu declin mediu anual al RFG ≥ 2 ml/min/1,73 m². La începutul ambelor studii, pacienții au trecut la tratament cu pegunigalsidază alfa 1 mg/kg administrat intravenos la fiecare două săptămâni timp de un an, în studiul BRIDGE, iar în studiul BRIGHT la 2 mg/kg Elfabrio administrat intravenos la fiecare patru săptămâni.

Rezultatele acestor studii au evidențiat următoarele:

- declinul mediu anual al RFG în studiul BRIDGE a fost de -5,90 ml/min/1,73 m² inițial, iar după tratamentul cu Elfabrio declinul mediu anual al RFG a fost de -1,19 ml/min/1,73 m².
- declinul mediu anual al RFG în studiul BRIGHT a fost de -1,79 ml/min/1,73 m² inițial, iar după tratamentul cu Elfabrio declinul mediu anual al RFG a fost de -2,92 ml/min/1,73 m².

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

5.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comitetul pentru Transparență a decis în data de 20 decembrie 2023 că tehnologia Elfabrio nu aduce un beneficiu terapeutic care să justifice rambursarea în Franța. Raportul de evaluare a fost publicat pe site-ul instituției franceze la data de 8 ianuarie 2024. Conform acestui document, medicamentele comparator pentru tehnologia Elfabrio sunt: Fabrazyme, Replagal și Galafold. Aceste 3 medicamente au fost evaluate de către Comisia pentru Transparență cu beneficiu terapeutic important pentru boala Fabry. În raport sunt prezentate rezultatele studiilor de fază III, BALANCE (PB-102-F20) și BRIDGE (PB-102-F30). Comisia pentru Transparență a decis pe baza următoarelor aspecte că tehnologia ELFABRIO (pegunigalsidază alfa) nu are niciun rol în strategia terapeutică pentru boala Fabry în Franța:

– rezultatele studiului BALANCE, au demonstrat non-inferioritatea Elfabrio față de agalsidaza beta la 24 de luni (analiza finală), dar nu la 12 luni (analiza intermediară) la pacienții pretratați cu agalsidază beta, cu o limită de non-inferioritate discutabilă și fără un braț placebo, ceea ce limitează interpretarea rezultatelor;

– incertitudinea privind eficacitatea Elfabrio, nu permite excluderea unei pierderi de oportunități pentru pacienți, fără niciun alt avantaj oferit (în special în ceea ce privește siguranța sau ușurința în utilizare) de Elfabrio (pegunigalsidază alfa) comparativ cu alte tratamente disponibile;

– studiul BRIDGE non-comparativ, realizat pe un număr mic de pacienți și cu o durată mai scurtă (12 luni) decât studiul BALANCE, nu a întărit rezultatele cu privire la eficacitatea Elfabrio (pegunigalsidază alfa);

– comparații indirecte care nu pot fi utilizate din cauza numeroaselor limitări metodologice.

5.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Raportul NICE publicat la data de 4 octombrie 2023 menționează că terapia cu Elfabrio este recomandată ca opțiune de tratament pentru boala Fabry. Raportul are nr. ta915 și nu menționează restricții față de RCP Elfabrio privind rambursarea tehnologiei evaluate. Comitetul de evaluare a decis că dovezile economice sugerează că pegunigalsidaza alfa oferă economii în comparație cu alte terapii de substituție enzimatică și migalastat.

5.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Raportul SMC a fost publicat la data de 8 iulie 2024 pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiei medicale. Raportul publicat este datat 7 iunie 2024 și **menționează avizul favorabil restrictiv rambursării medicamentului Elfabrio**. Restricția vizează pacienții adulți cu simptomatologie prezentă de boală Fabry pentru care s-ar recomanda terapia de substituție enzimatică. Medicamentele comparator validate de către experții scoțieni sunt: agalsidază alfa și agalsidază beta.

5.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Raportul IQWiG de evaluare a tehnologiei Elfabrio publicat pe site-ul german, datat 22 decembrie 2023 și având nr. A23-95, menționează drept comparatori medicamentele: agalsidază alfa, agalsidază beta și migalastat. Având la bază rezultatele studiului BALANCE, concluzia experților evaluatori germani a fost că nu există niciun beneficiu adițional pentru tehnologia Elfabrio. Însă, autoritatea G-BA din Germania va decide dacă există sau nu un beneficiu adițional aferent tehnologiei Elfabrio.

5.2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Raportul G-BA de evaluare a tehnologiei Elfabrio publicat pe site-ul german, datat 21 martie 2024 menționează aceeași concluzie ca cea din raportul IQWiG: nu există niciun beneficiu adițional pentru tehnologia Elfabrio.

6. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul din România al DAPP pentru Elfabrio a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Pegunigalsidasum Alfa pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 17 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Rep. Cehă, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Slovenia, Spania, Suedia.

7. COSTUL TERAPIEI

Medicamentul comparator propus de către companie are DCI Agalsidasum beta. Acesta este inclus în Sublista C, Secțiunea C2, Programul național P6.8: Boala Fabry. Protocolul medicamentului Agalsidasum beta este

listat la secțiunea 3 din cadrul acestui raport, intitulată - *Terapii rambursate pentru tratamentul bolii Fabry în România.*

Denumirea comercială aferentă DCI Agalsidasum beta este Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Indicația din RCP Fabrazyme este: „*Fabrazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A). Fabrazyme este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste.*„

Conform RCP Fabrazyme „*Doza recomandată de Fabrazyme este de 1 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.*„

Costul terapiei a fost efectuat luând în considerare o greutate corporală medie de 70 kg pentru un pacient adult.

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform CANAMED, medicamentul cu DCI Agalsidasum beta este condiționat în cutie x 1 flac. cu pulb. pt. conc. pt. sol. perf. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 12884,87 lei.

Doza recomandată de Fabrazyme este de 1 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Costul anual al terapiei cu Fabrazyme pentru un pacient de 70 kg este 670.013,24 lei (12884,87 lei X 26 X

2).

Elfabrio 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Doza recomandată Elfabrio este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la 2 săptămâni.

Costul anual al terapiei cu Elfabrio pentru un pacient de 70 kg este 439.583,56 lei (8453.53 lei X 26 x

2).

Așadar, impactul bugetar al noii tehnologii este -34,39%.

8. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Haute Autorité de Santé (HAS)	0
National Institute of Health and Care Excellence (NICE)	15
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	0
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
Costul terapiei: impact bugetar negativ	30
TOTAL: 70 de puncte	

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Pegunigalsidasum Alfa cu indicația: **„terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază)”,** întrunește criteriile de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pegunigalsidasum Alfa pentru indicația: **„terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază)”**.

Raport finalizat în 2 iulie 2025

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024 actualizat
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Elfabrio
6. Rezumatul caracteristicilor produsului Fabrazyme
6. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®). EMEA/H/C/005618/0000, 08 May 2023
7. HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20442_ELFABRIO_PIC_INS_AvisDef_CT20442.pdf
8. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta915/resources/pegunigalsidase-alfa-for-treating-fabry-disease-pdf-82615488817093>
9. SMC, <https://scottishmedicines.org.uk/media/8459/pegunigalsidase-alfa-elfabrio-final-june-2024-for-website.pdf>
10. IQWiG https://www.iqwig.de/download/a23-95_pegunigalsidase-alfa_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
11. G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6511/2024-03-21_AM-RL-XII_Pegunigalsidase-alfa_D-975_BAnz.pdf
12. <https://www.viata-medicala.ro/boala-fabry-in-cardiologie-28348>
13. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jimd.12795>

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu