



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MIGALASTATUM

INDICAȚIA: Tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă

Data depunerii dosarului	21.02.2019
Număr dosar	2044

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Migalastatum

1.2. DC: Galafold 123 mg capsule

1.3 Cod ATC:A16AX14

1.4. Data eliberării APP: 26.05.2016

1.5. Deținătorul APP: Amicus Therapeutics UK Ltd

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsula tare
Concentrație	123 mg
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PCTFE/PVC/Al x 14 caps. (4 ani)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	73635.23 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	5259.65 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Galafold

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Galafold este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă	Schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 16 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.	Tratament de lungă durată

Informații suplimentare din RCP Galafold:

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă .

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Galafold la pacienții cu insuficiență hepatică .



2. GENERALITĂȚI PRIVIND BOALA FABRY

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 o patologie a metabolismului sfinbolipidelor, datorată deficienței activității enzimei alfa-galactozidaza A. Această deficiență de enzimă provoacă acumularea de globotriaosilceramida (Gb3) în lizozomi, declanșând cascada evenimentelor celulare.

Imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femeii heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoți) prezentând toate manifestările caracteristice: neurologice (dureri cronice, parestezii și senzații de arsură), dermatologice (angiokeratom), renale (proteinurie și insuficiență renală), cardiovasculare (cardiomiopatie hipertrofică, apoi fibroză și aritmie), cohleo-vestibulară și cerebrovasculară (accident vascular cerebral). 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.

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa-galactozidazei în leucocite sau culturi de fibroblaști. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutațiilor.

Pana în prezent au fost identificate peste 240 de mutații pentru boala Fabry, la nivelul cromozomului X. 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.

Managementul actual al pacienților se bazează pe:

- terapie de substituție enzimatică (TSE) utilizând o alfa-galactozidază A recombinantă, tratamentul durerii cu analgezice,
- nefroprotecția prin utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei; antagoniști ai receptorului angiotensinei, tratamentul antiaritmie, factorii de stimulare a ritmului cardiac sau un defibrilator implantabil,
- dializă și transplant renal.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de medicament orfan pentru DCI Migalastatum a fost re-acordat companiei Amicus Therapeutics Europe Limited, Irlanda de către Comisia Europeană în martie 2019 pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă.



În data de 22.05.2006, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a decis acordarea statutului de medicament orfan pentru Migalastatum în indicația: tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă.

La 8 aprilie 2016, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane (COMP) a finalizat revizuirea denumirii EU / 3/06/368 pentru Galafold (Migalastatum) ca produs medicamentos orfan pentru tratamentul bolii Fabry.

Migalastatum este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei α -Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile. Legarea migalastatumului stabilizează formele mutante ale genei α -Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatumului restabilește activitatea α -Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate. 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 în (de exemplu, D55V/Q57L). 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.

Pentru justificarea existenței beneficiului semnificativ adus de terapia cu migalastatum au fost prezentate rezultatele a două studii pivot de fază 3 și două studii de extensie deschisă (open label extension, OLE). Toți pacienții au primit doza recomandată de 123 mg Galafold o dată la două zile.

Primul studiu de fază 3 (ATTRACT) a fost un studiu randomizat, deschis, controlat cu un comparator activ, care a evaluat eficacitatea și siguranța Galafold în comparație cu terapia de substituție enzimatică (TSE) (agalzidază beta, agalzidază alfa) la 52 de pacienți cu boala Fabry, bărbați și femei, cărora li se administrase TSE anterior admiterii în studiu și care aveau mutații sensibile (studiu cu tratament anterior cu TSE). Studiul a fost structurat pe două perioade. În prima perioadă (cu durata de 18 luni), pacienții cu tratament anterior cu TSE au fost randomizați pentru trecerea de la TSE la Galafold sau pentru continuarea TSE. Cea de a doua perioadă a constituit o fază de extensie deschisă cu durata de 12 luni, opțională, în cadrul căreia tuturor subiecților li s-a administrat Galafold.

Al doilea studiu de fază 3 (FACETS) a fost un studiu randomizat, dublu orb, cu durata de 6 luni, controlat cu placebo (până în luna a șasea), cu o perioadă deschisă cu durata de 18 luni pentru evaluarea eficacității și a siguranței Galafold la 50 de pacienți cu boala Fabry, bărbați și femei, netratați anterior cu TSE, sau care urmaseră anterior TSE și o întrerupseseră de cel puțin 6 luni și care aveau mutații sensibile (studiu fără tratament anterior cu TSE).



Primul studiu OLE (AT1001-041) a inclus pacienți din studii de fază 2 și fază 3 și este finalizat. Măsura medie a expunerii dozei comercializate de Galafold 123 mg o dată la două zile la pacienții care au finalizat studiul AT1001-041 a fost de 3,57 ($\pm 1,23$) ani (n=85). Expunerea maximă a fost de 5,6 ani.

Cel de-al doilea studiu OLE (AT1001-042) a inclus pacienți transferați din studiul OLE AT1001-041 și direct din studiul de fază 3 ATTRACT și este în curs de desfășurare.

Funcția renală

În studiul cu tratament anterior cu TSE, funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Galafold. Modificarea anuală medie a $\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI}}$ a fost de $-0,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-2,272, 1,478$; n=34) în grupul tratat cu Galafold, comparativ cu $-1,03 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-3,636, 1,575$; n=18) în grupul TSE. Modificarea anuală medie a $\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI}}$ de la momentul inițial, la pacienții tratați timp de 30 luni cu Galafold, a fost de $-1,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-2,653, -0,782$; n=31).

În studiul 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 Galafold. După o perioadă medie de 3,4 ani de tratament, modificarea anuală medie a $\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI}}$ a fost de $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Î 95%: $-1,89, 0,40$; n=41). Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în cursul perioadei inițiale de 6 luni controlate cu placebo.

Indexul masei ventriculului stâng (IMVS)

După 18 luni de tratament cu Galafold, în studiul cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS ($p < 0,05$). Valorile de la momentul inițial au fost de $95,3 \text{ g/m}^2$ pentru grupul de tratament cu Galafold și de $92,9 \text{ g/m}^2$ pentru grupul de tratament cu TSE, iar modificarea medie în Luna 18 față de momentul inițial a IMVS a fost de $-6,6$ (Î 95%: $-11,0, -2,1$; n=31) pentru grupul de tratament cu Galafold și de $-2,0$ (Î 95%: $11,0, 7,0$; n=13) pentru grupul de tratament cu TSE. Modificarea IMVS (g/m^2) de la momentul inițial până în luna 18 la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă (femei cu IMVS inițial $> 95 \text{ g/m}^2$ și bărbați cu IMVS inițial $> 115 \text{ g/m}^2$) a fost de $-8,4$ (Î 95%: $-15,7, 2,6$; n=13) pentru migalostat și de $4,5$ (Î 95%: $-10,7, 18,4$; n=5) pentru TSE. După 30 luni de tratament cu Galafold, modificarea medie a IMVS față de momentul inițial a fost de $-3,8$ (Î 95%: $-8,9, 1,3$; n=28) și modificarea medie a IMVS față de momentul inițial la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă la momentul inițial a fost de $-10,0$ (Î 95%: $-16,6, -3,3$; n=10).

În studiul fără tratament anterior cu TSE, tratamentul cu Galafold a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS ($p < 0,05$); modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în lunile 18-24 a fost de $-7,7$ (Î 95%: $-15,4, -0,01$; n=27). După studiul de urmărire din faza de extensie deschisă, modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în luna 30 a fost de $-8,3$ (Î 95%: $-17,1, 0,4$; n=25), iar până în luna 48 a fost de $-9,1$ (Î 95%: $-20,3, 2,0$; n=18). Modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în lunile 18-24 la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă la momentul inițial (femei cu IMVS inițial $> 95 \text{ g/m}^2$ sau bărbați cu IMVS inițial > 115



g/m²) a fost de -18,6 (ÎI 95%: -38,2, 1,0; n=8). După studiul de urmărire din faza de extensie deschisă, modificarea medie a IMVS de la momentul inițial până în luna 36 a fost de -30,0 (ÎI 95%: -57,9, -2,2; n=4), iar la luna 48 a fost de -33,1 (ÎI: -60,9, -5,4; n=4). Nu au fost observate diferențe ale IMVS semnificative din punct de vedere clinic în cursul perioadei inițiale de 6 luni controlate cu placebo.

Substraturi asociate bolii

În studiul cu tratament anterior TSE, nivelurile plasmatiche ale lyso-Gb₃ au crescut ușor, dar au rămas scăzute la pacienții cu mutații sensibile tratați cu Galafold pe durata de 30 de luni a studiului. Concentrațiile plasmatiche de lyso-Gb₃ au rămas, de asemenea, scăzute la pacienții care au urmat tratamentul cu TSE timp de până la 18 luni.

În studiul fără tratament anterior cu TSE, tratamentul cu Galafold a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmatiche de lyso-Gb₃ și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile. În luna 6, pacienții randomizați pentru tratamentul cu Galafold în faza 1 au demonstrat o reducere semnificativ mai mare din punct de vedere statistic (\pm ESM) a depunerii medii de GL-3 în capilarele interstițiale (-0,25 \pm 0,10; -39%) comparativ cu placebo (+0,07 \pm 0,13; +14%) (p=0,008). În luna 12, pacienții randomizați pentru tratamentul cu placebo în faza 1 și trecuți la tratamentul cu Galafold în luna 6 (faza 2) au demonstrat de asemenea scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale (-0,33 \pm 0,15; -58%) (p=0,014). Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Galafold 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 Galafold de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni. Frecvența evenimentelor la pacienții tratați cu Galafold timp de 30 de luni (32%) a fost similară cu cea observată în cadrul perioadei de 18 luni.

Rezultate raportate pe pacient - scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale

În studiul fără tratament anterior TSE, analizele scalei de evaluare a simptomelor gastrointestinale au demonstrat că tratamentul cu Galafold a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic (p<0,05) 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. În cursul fazei de extensie deschisă s-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic (p<0,05) față de momentul inițial în ceea ce privește diareea și indigestia, inclusiv o tendință de ameliorare a constipației.



4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL Deficitului de α -galactozidază A

Ghidul Canadian 2018

Boala Fabry beneficiază de strategiile de reducere a factorilor de risc cardiovascular și de alte aspecte ale asistenței medicale generale. În prezent, există două forme de terapie specifică bolii pentru boala Fabry (TSE și terapie șaperon) și alte modalități de tratament. Inclusiv terapie de reducere a substraturilor (SRT) sunt în dezvoltare (Guerard 2017). Terapia specifică bolii, fie TSE, fie șaperon, este de natură să ofere un beneficiu clinic. Prima decizie privind orice pacient cu un diagnostic confirmat al bolii Fabry ar trebui să fie pacientul care primește terapie specifică bolii. La acești pacienți, terapia WHICH trebuie utilizată. Tratamentul specific bolii trebuie luat în considerare la toți pacienții cu condiții documentate. În toate cazurile, precizia diagnosticului este esențială, cu excluderea altor posibile etiologii.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul DCI Migalastatum este rambursat în 14 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croatia, Danemarca, Republica Cehă, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Portugalia, Spania și Suedia.

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI Migalastatum în statele membre ale UE – 14 state	25
Total Punctaj	80



7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Migalastatum** întrunește, pentru indicația „*tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă*” **punctajul de admitere necondiționată** 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Migalastatum** având indicația „*tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă*”.

Sef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu Costinescu