



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AGALSIDASUM ALFA

INDICAȚIA: BOALA ANDERSON-FABRY

Data depunerii dosarului	19.05.2016
Număr dosar	26972

PUNCTAJ: 55

---

---



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Agalsidasum Alfa
- 1.2. DC: Replagal
- 1.3 Cod ATC: A16AB03
- 1.4. Data eliberării APP: 03.08.2001
- 1.5. Deținătorul de APP: Shire Human Genetic Therapies AB - Suedia
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	1mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 4 flacoane x 3.5ml concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de 5 ml

### 1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	25.228,05 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6.307,0125 RON

### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Replagal [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Replagal este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boala Fabry (deficiență de $\alpha$ -galactosidază A).	Replagal se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 minute.	tratament cronic

*Menționăm că solicitantul a depus rezumatul caracteristicilor produsului Replagal atât în format electronic cât și pe suport de hârtie.*





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Agalsidasum alfa și denumirea comercială Replagal a fost evaluat de către autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța, pentru indicația „*terapie de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boala Fabry*”, [2].

Publicat pe site-ul oficial francez la data de 20 februarie 2002, raportul de evaluare a medicamentului agalsidasum alfa, prezintă rezultatele provenite din două studii clinice.

Primul studiu clinic a fost un studiu monocentric, structurat în 2 perioade:

- ❖ o perioadă dublu-orb, în care au fost înrolați 26 de pacienți cu vârste peste 18 ani, diagnosticați cu boala Fabry. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri:
  - un grup a primit timp de 6 luni, tratament cu agalsidasum alfa în doză de 0,2 mg/kg la fiecare 15 zile,
  - un grup a primit timp de 6 luni, tratament cu placebo.
- ❖ o perioadă de 6 luni, în care toți pacienții înrolați în studiu au primit agalsidasum alfa, în regim deschis.

Obiectivele de eficacitate au fost:

#### 1. primare

- efectul medicației investigate (agalsidasum alfa/placebo) asupra durerii neuropatice

#### 2. secundare

- efectul medicației investigate (agalsidasum alfa/placebo) asupra funcției renale și histologiei renale
- efectul medicației investigate (agalsidasum alfa/placebo) asupra:
  - concentrației plasmatice de globotriaolceramidă (GL3),
  - sedimentului urinar
  - țesutului renal.

Pe parcursul desfășurării studiului, intensitatea durerii neuropatice a fost apreciată:

- cu ajutorul chestionarului „Brief Inventory Pain”,
- prin consumul de medicamente antialgice
- prin impactul asupra calității vieții.

Pentru evaluarea efectului medicației investigate (agalsidasum alfa/placebo) asupra histologiei renale au fost efectuate biopsii renale.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

Parametrii utilizați pentru evaluarea funcției renale au fost:

- rata de filtrare glomerulară
- clearance-ul creatininei și inulinei.

Rezultatele studiului clinic au arătat următoarele:

- ✓ în grupul de pacienți tratați cu agalsidasum alfa, după 6 luni de tratament, s-a obținut reducerea intensității durerii neuropate cu 1,9 puncte (perioada cuprinsă între începutul randomizării și încheierea tratamentului dublu-orb)
- ✓ după 6 luni de tratament, în grupul de pacienți tratați cu placebo, nu s-a observat nici o ameliorare a durerii neuropate
- ✓ diferența dintre rezultatele obținute în cele două grupuri a fost semnificativă statistic
- ✓ după 6 luni de tratament în regim deschis, în grupul de pacienți care a primit agalsidasum alfa de la începutul studiului, nu s-a obținut îmbunătățirea răspunsului antialgic, față de răspunsul obținut în primele 6 luni de tratament
- ✓ în grupul de pacienți tratați cu agalsidasum alfa s-a obținut reducerea semnificativă a consumului de medicamente antialgice și îmbunătățirea calității vieții, comparativ cu grupul tratat cu placebo
- ✓ administrarea de agalsidasum alfa a îmbunătățit rezultatele testelor funcționale renale, comparativ cu răspunsul obținut în urma administrării de placebo (clearance-ul creatininei a crescut cu 2 ml/min în grupul tratat cu agalsidasum alfa și a scăzut cu 16ml/min în grupul tratat cu placebo)
- ✓ probele de biopsie renală au evidențiat o creștere semnificativă a procentului de glomeruli normali (cu 21%) sub tratament cu agalsidasum alfa și o reducere a procentului de glomeruli normali (cu 27%) sub tratament cu placebo
- ✓ administrarea de agalsidasum alfa a determinat scăderea cu 50% a concentrației plasmatice de GL3 (sub tratament cu placebo nu s-a obținut nici o modificare a concentrației plasmatice de GL3) și a produs diminuarea cu 30% a sedimentului urinar (în grupul tratat cu placebo s-a obținut diminuarea cu 15% a sedimentului urinar)
- ✓ între grupul tratat cu agalsidasum alfa și cel tratat cu placebo, nu au existat diferențe semnificative de afectare a țesutului renal
- ✓ tratamentul cu agalsidasum alfa a determinat creșterea în greutate a pacienților, cu aproximativ 1,5kg
- ✓ în grupul tratat cu agalsidasum alfa s-au obținut efecte benefice asupra masei cardiace și asupra funcției de conducere cardiace.

Toți pacienții care au încheiat acest studiu au fost ulterior înrolați într-un studiu deschis în care li s-a administrat agalsidasum alfa timp de un an de zile [3].

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Conform rezultatelor coroborate ale celor două studii clinice,

- ✓ după 18 luni de tratament cu agalsidasum alfa, scorul pentru evaluarea durerii a crescut, dar a rămas mai mic comparativ cu scorul obținut inițial.
- ✓ funcția renală a pacienților tratați inițial cu agalsidasum alfa a rămas stabilă după 18 luni și respectiv după 24 luni de tratament, iar funcția renală a pacienților care au primit 6 luni placebo, s-a ameliorat după 18 luni de tratament cu agalsidasum alfa.
- ✓ terapia cu agalsidasum alfa timp de 18 luni, a determinat reducerea cu 9% a masei ventriculare stângi.

Cel de-al doilea studiu clinic prezentat în raportul de evaluare francez, a avut un design similar primului studiu clinic: o perioadă inițială dublu-orb urmată de o perioadă de extensie în regim deschis. La acest studiu au participat 15 pacienți diagnosticați cu boală Anderson Fabry și hipertrofie ventriculară stângă, confirmată ecografic. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: un grup a primit tratament cu agalsidasum alfa, timp de 6 luni, iar cel de-al doilea grup a primit tratament cu placebo, pentru 6 luni. Ulterior, toți pacienții randomizați au primit tratament cu agalsidasum alfa, în regim deschis, timp de 6 luni.

Rezultatele acestui studiu au arătat o reducere a masei cardiace cu 4,2% sub tratament cu agalsidasum alfa, în timp ce în grupul tratat cu placebo, s-a obținut creșterea cu 8,8% a masei cardiace.

În urma analizei rezultatelor studiilor clinice prezentate mai sus, experții Comisiei de Transparență au decis că medicamentul agalsidasum alfa prezintă un beneficiu terapeutic important în cazul pacienților cu boala Fabry. Singura alternativă terapeutică la agalsidasum alfa este reprezentată de agalsidasum beta (Fabrayzme) [2].

*Solicitantul a depus acest raport de evaluare atât pe suport de hârtie cât și pe suport electronic.*

#### 2.2. NICE/ SMC

Rapoartele de evaluare ale Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri medicale din Marea Britanie și Consorțiului Scoțian al Medicamentului nu au fost publicate pe site-urile oficiale până la data întocmirii acestui raport.

*Solicitantul a menționat în documentația depusă că nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI agalsidasum alfa de către Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri medicale din Marea Britanie și a depus în format electronic raportul de evaluare a acestui medicament de către Grupul de evaluare a medicamentelor din Țara Galilor, raport datat octombrie 2007.*

Precizăm că rapoartele de evaluare ale altor instituții decât cele menționate în Ord.M.S. nr.861 din 23.07.2014, modificat și completat prin Ord.M.S. nr.387 din 2015, nu sunt luate în considerare în aprecierea punctajului final necesar includerii în Lista medicamentelor compensate.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

### 2.3. IQWIG/ G-BA

Pe site-urile germane ale Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate și Comitetului Federal Comun nu sunt publicate rapoartele de evaluare ale medicamentului agalsidasum alfa.

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață privind rambursarea, 21 țări ale Uniunii Europene compensează în procent de 100% medicamentul cu DCI agalsidasum alfa pentru a fi administrat ca tratament de substituție enzimatică în boala Fabry: Austria, Belgia, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania Suedia, Norvegia și Elveția.

### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL BOLII FABRY

Conform ghidului Colegiului American de Genetică Medicală publicat în 2011 și intitulat "*Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals*", terapia de substituție enzimatică cu alfa galactozidază A reprezintă standardul terapeutic în boala Fabry, terapie aplicată tuturor pacienților simptomatici [4]. Medicamentele aprobate în Europa pentru tratamentul acestei boli sunt agalsidasum alfa și agalsidasum beta, două forme recombinante ale  $\alpha$ -galactozidazei A umane.

Tratamentul de substituție enzimatică reduce semnificativ nivelele plasmatice de GL3 și depozitele tisulare de GL3 de la nivelul miocardului, rinichilor și pielii. Consecințele acestei terapii sunt multiple:

- reducerea semnificativă a durerilor cauzate de boală
- stabilizarea funcției renale alterate prin boală (dacă tratamentul este instituit la pacienții care prezintă proteinurie < 1g/24ore)
- încetinirea progresiei bolii renale, la pacienții cu proteinurie semnificativă
- ameliorarea simptomelor pulmonare și gastrointestinale
- reducerea afectării renale, cardiace (ameliorează hipertrofia ventriculară stângă) și a sistemului nervos.

Bolile valvulare, acroparesteziile și riscul AVC sunt doar parțial ameliorate de terapia de substituție enzimatică. Tratamentul substitutiv enzimatic trebuie completat cu tratamente adjuvante, precum: statine și aspirină pentru reducerea riscului tromboembolic, inhibitorii enzimei de conversie sau inhibitorii receptorilor angiotensinergici pentru tratamentul proteinuriei și hipertensiunii arteriale sau medicamente antiepileptice pentru tratamentul durerii neuropatice.

Așadar, terapia de substituție enzimatică oferă singura posibilitate de încetinire a progresiei bolii însă ea se adresează doar pacienților simptomatici. Durata acestui tratament este indefinită, în principiu pe tot parcursul vieții.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

În anul 2015, în revista Orphanet Journal Of Rare Disease, au fost publicate recomandările Grupului de Lucru European pentru boala Fabry privind inițierea și întreruperea tratamentului de substituție enzimatică [5].

Experții din cadrul acestui grup de lucru au convenit ca terapia de substituție enzimatică să fie structurată în funcție de sexul pacienților și în funcție de formele de boală Fabry-forma clasică și forma atipică de boală.

Cele două forme de boală Fabry, la femei, diferă prin prezența sau absența angiokeratoamelor grupate, a corneei verticilata și a nivelului crescut de GL3.

Pentru bărbații care prezintă forma clasică Fabry, terapia de substituție enzimatică poate fi luată în considerare pentru pacienții cu vârste de 16 ani sau peste această vârstă, chiar dacă nu prezintă nici un simptom sau semn de afectare organică (clasa II B de recomandare). Diagnosticul formei clasice de boală Fabry la acești pacienți se bazează pe:

- prezența unei mutații GLA,
- existența fie a unui nivel rezidual al activității enzimatică fie pe absența activității enzimatică
- prezența uneia dintre următoarele: angiokeratoame, corneea verticilata și nivelul crescut de GL3.

Se recomandă ferm tuturor pacienților cu forma clasică, bărbați și femei și a pacienților bărbați cu forma atipică de boală, administrarea tratamentului de substituție enzimatică cât mai curând de la apariția afectărilor organelor interne cauzate de boala Fabry (clasa I de recomandare).

În cazul femeilor care prezintă forma atipică de boală Fabry și semne clinice de boală, terapia de substituție enzimatică poate fi avută în vedere (clasa II B de recomandare).

Clasele de recomandare, criteriile de inițiere și de întrerupere a terapiei enzimatică sunt prezentate în tabelele de mai jos:

**Tabel 1: Clasele de recomandare**

CLASA I	Dovezi și/sau consens general că un anumit tratament sau o intervenție prezintă beneficiu terapeutic, este eficace	Este recomandat/Este indicat
CLASA II	Dovezi contradictorii și/sau opinii divergente cu privire la eficacitatea unui tratament sau a unei intervenții	
CLASA IIA	Dovezi importante/opinii favorabile ce privesc eficacitatea	Ar trebui considerat
CLASA IIB	Eficacitatea este mai puțin confirmată de dovezi/opinii	Poate fi considerat
CLASA III	Dovezi și/sau consens general că un anumit tratament sau o intervenție nu prezintă beneficiu terapeutic, nu este eficace, iar în unele situații poate prezenta efecte nefavorabile	Nu este recomandat





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

**Tabel 2: Criteriile de inițiere a terapiei de substituție enzimatică convenite prin consensul specialiștilor**

	fără semne sau simptome	afectare renală	afectare cardiacă	afectare neurologică	durere	afectare gastro-intestinală
Boala Fabry, forma clasică, la bărbați	dacă vârsta ≥ 16 ani (clasa IIB)	Microalbuminuria (clasa I) Proteinuria (clasa I) Insuficiența Renală-GFR 60-90* (clasa I) Insuficiența Renală GFR 45-60* (clasa II B)	Hipertrofie cardiacă (grosimea maximă a peretelui>12mm) fără fibroză sau doar cu semne minime de fibroză (clasa I) Bradycardie sinusală (clasa I)	Leziuni ale substanței albe (clasa II B) AIT/AVC (clasa II A) Pierderea auzului, corectat în funcție de vârstă (clasa II B)	Durere neuropatică (clasa II A) Durere neuropatică controlată complet cu terapia medicamentoasă (clasa II B)	Prezența simptomelor gastro-intestinale (clasa II A pentru vârstă<16 ani, clasa II B pentru vârstă>16 ani)
Boala Fabry, forma atipică la la bărbați	-	Microalbuminuria (clasa I) Proteinuria (clasa I) Insuficiența Renală-GFR 60-90* (clasa II A) Insuficiența Renală GFR 45-60* (clasa II B)	Hipertrofie cardiacă (grosimea maximă a peretelui>12mm) fără fibroză sau doar cu semne minime de fibroză (clasa I) Bradycardie sinusală (clasa I)	Leziuni ale substanței albe (clasa II B) AIT/AVC (clasa II A) Pierderea auzului, corectat în funcție de vârstă (clasa II B)	Durere neuropatică (clasa II A) Durere neuropatică controlată complet cu terapia medicamentoasă (clasa II B)	Prezența simptomelor gastro-intestinale (clasa II A pentru vârstă<16 ani, clasa II B pentru vârstă>16 ani)
Boala Fabry, forma clasică, la femei	-	Microalbuminuria (clasa II B) Proteinuria (clasa II B) Insuficiența Renală-GFR 60-90* (clasa II A) Insuficiența Renală GFR 45-60* (clasa II B)	Hipertrofie cardiacă (grosimea maximă a peretelui>12mm) fără fibroză sau doar cu semne minime de fibroză (clasa I) Bradycardie sinusală (clasa I)	Leziuni ale substanței albe (clasa II B) AIT/AVC (clasa II A) Pierderea auzului, corectat în funcție de vârstă (clasa II B)	Durere neuropatică (clasa II A) Durere neuropatică controlată complet cu terapia medicamentoasă (clasa II B)	Prezența simptomelor gastro-intestinale (clasa II A pentru vârstă<16 ani, clasa II B pentru vârstă>16 ani)







## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

	fără semne sau simptome	afectare renală	afectare cardiacă	afectare neurologică	durere	afectare gastrointestinală
Boala Fabry, forma atipică, la femei	-	Microalbuminuria (clasa II B) Proteinuria (clasa II B) Insuficiența Renală-GFR 60-90* (clasa II B) Insuficiența Renală GFR 45-60 * (clasa II B)	Hipertrofie cardiacă (grosimea maximă a peretelui >12mm) fără fibroză sau doar cu semne minime de fibroză (clasa I) Bradicardie sinusală (clasa I)	Leziuni ale substanței albe (clasa II B) AIT/AVC (clasa II A) Pierderea auzului, corectat în funcție de vârstă (clasa II B)	Durere neuropatică (clasa II A) Durere neuropatică controlată complet cu terapie medicamentoasă (clasa II B)	Prezența simptomelor gastro-intestinale (clasa II A pentru vârstă <16 ani, clasa II B pentru vârstă >16 ani)

\* ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ajustat în funcție de vârstă (>40 ani: -1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/an)





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

**Tabel 3: Criterii de întrerupere a terapiei de substituție enzimatică sau contraindicații de administrare a acesteia convenite prin consensul specialiștilor**

<b>Criterii de întrerupere a terapiei de substituție enzimatică</b>	<b>Clasele de recomandare</b>
Absența complianței >50% din perfuzii	<b>CLASA I</b>
Eșecul monitorizării regulate (conform ghidurilor locale)	<b>CLASA I</b>
Reacții severe sau care pun viața în pericol în momentul administrării care nu răspund la profilaxie (de exemplu reacțiile anafilactice)	<b>CLASA I</b>
Solicitarea pacientului	<b>CLASA I</b>
Stadiu final al bolii renale, fără opțiune de transplant renal, în asociere cu insuficiența cardiacă avansată (NYHA, clasa IV)	<b>CLASA IIA</b>
Stadiu final al bolii Fabry, sau prezența altor comorbidități care se asociază cu o speranță de viață <1 an	<b>CLASA IIB</b>
Declin cognitiv sever de orice cauză	<b>CLASA IIB</b>
Absența răspunsului timp de 1 an când singura indicație de administrare a terapiei de substituție este durerea neuropată, în condițiile în care s-a administrat un tratament suportiv optim	<b>CLASA IIB</b>
<b>Contraindicații de administrare a terapiei de substituție enzimatică</b>	
Boala cardiacă avansată cu fibroză extensivă, dacă boala cardiacă este singura indicație pentru care se administrează acest tratament	<b>CLASA I</b>
Stadiu final al bolii renale, fără opțiune de transplant renal, în asociere cu insuficiența cardiacă avansată (NYHA, clasa IV)	<b>CLASA IIA</b>
Stadiu final al bolii Fabry, sau prezența altor comorbidități care se asociază cu o speranță de viață <1 an	<b>CLASA IIB</b>
Declin cognitiv sever de orice cauză	<b>CLASA IIB</b>

Menționăm că nu este publicat ghidul de tratament al bolii Anderson-Fabry pe site-ul Ministerului Sănătății din România.

#### **5. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI**

Comparatorul ales de solicitant pentru agalsidasum alfa este medicamentul cu DCI agalsidasum beta. Acesta respectă definiția comparatorului prevăzută în Ord. M.S. 861/2014 modificat și completat prin Ord. M.S. 387/2015.

#### **Agalsidasum beta**

Conform RCP-ului Fabrazyme, agalsidasum beta este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de  $\alpha$ -galactozidază A). Fabrazyme este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Doza recomandată de Fabrazyme este de 1 mg/kg, administrată la fiecare 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Potrivit informațiilor din CaNaMed-ul aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport (ediția aprilie 2016), medicamentul Fabrazyme pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă 35mg este condiționat în cutii cu câte un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de 20ml, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 12.686,73 Ron.

Pentru un adult cu greutatea corporală de 70kg, doza de Fabrazyme 35mg recomandată este 70mg. Așadar, pentru o administrare sunt necesare 2 flacoane de Fabrazyme.

Costul tratamentului anual cu Fabrazyme este 659.709,96 Ron (12.686,73X2X52/2).

#### **Agalsidasum alfa**

Conform RCP-ului Replagal, agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 minute.

Potrivit informațiilor din CaNaMed-ul aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport (ediția aprilie 2016), medicamentul Replagal 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, este condiționat în cutii cu câte 4 flacoane a 3.5ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 25.228,05 Ron.

Pentru un adult cu greutatea corporală de 70 kg doza recomandată de Replagal este 14 mg (0,2mg/kg x70kg). Prin urmare, pentru un adult de 70 kg este necesară administrarea a patru flacoane de Replagal.

Costul tratamentului anual cu Replagal este 655.929,3 Ron (25.228,05X52/2).

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul tratamentului cu Replagal este mai mic cu 0,57 % față de prețul tratamentului cu Fabrazyme 35mg.

Prin urmare, terapia cu Replagal produce un impact bugetar neutru față de comparator.

#### **6.PUNCTAJ**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>	<b>Total</b>
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS – BT 1</b>	15	<b>15</b>
<b>1.2. NICE /SMC – medicamentul nu a fost evaluat</b>	0	
<b>1.3 IQWIG/GB-A – medicamentul nu a fost evaluat</b>	0	
<b>2. Statutul de compensare a medicamentului cu DCI agalsidasum alfa în statele membre ale UE-21 țări</b>	25	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei - impact bugetar neutru față de comparator</b>	15	<b>15</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>55 PUNCTE</b>



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 7. CONCLUZII

Conform Ord. M.S. 861/2014 modificat și completat prin Ord.M.S. 387/2015, medicamentul cu DCI agalsidasum alfa administrat ca tratament al bolii Fabry nu întrunește punctajul de admitere 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.

### Bibliografie

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Replagal 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000369/WC500053612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf) accesat în august 2016
2. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis 20 février 2002, Replagal 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion, <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020895.pdf>, accesat în august 2016
3. Schiffmann R and Co. JAMA 2001;285 ; 21; 2743-9
4. Raymond Y. Wang et al. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals, <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n5/pdf/gim9201178a.pdf>
5. Marieke Biegstraaten, Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document, Biegstraaten et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015), [http://download.springer.com/static/pdf/225/art%253A10.1186%252Fs13023-015-0253-6.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fojrd.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs13023-015-0253-6&token2=exp=1470651910~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F225%2Fart%25253A10.1186%25252Fs13023-015-0253-6.pdf\\*~hmac=eaa84e4e244c0bb20f96804951a098ac35c82f3095deff0e00a6bc14418c8a7f](http://download.springer.com/static/pdf/225/art%253A10.1186%252Fs13023-015-0253-6.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fojrd.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs13023-015-0253-6&token2=exp=1470651910~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F225%2Fart%25253A10.1186%25252Fs13023-015-0253-6.pdf*~hmac=eaa84e4e244c0bb20f96804951a098ac35c82f3095deff0e00a6bc14418c8a7f)

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

