



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: AGALSIDASUM ALFA**

**INDICAȚIA: Terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boala Fabry (deficiență de  $\alpha$ -galactosidază A)**

Data depunerii dosarului

15.03.2019

Număr dosar

3039

**PUNCTAJ: 60**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Agalsidasum alfa
- 1.2. DC: Replagal 1 mg/ml
- 1.3 Cod ATC: A16AB03
- 1.4 Data eliberării APP: 03.08.2001
- 1.5. Deținătorul APP: Shire Human Genetic Therapies AB
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrația</b>	1 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	Intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie x 4 flacoane x 3.5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de 5 ml

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

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>26567.13 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	6641.78 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Replagal

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

### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Vârștnici*

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.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*



Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Prezența unei disfuncții renale grave (eRFG<60 ml/min) poate limita răspunsul renal la terapia de substituție enzimatică. Deoarece sunt disponibile date limitate la pacienții dializați sau la cei care au fost supuși unui transplant renal, nu se recomandă modificarea dozei.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Replagal la copii cu vârsta cuprinsă între 0-6 ani nu au fost încă stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți (7-18 ani) cărora li s-a administrat Replagal în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neașteptate privind siguranța.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS**

Replagal a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 20 februarie 2002.

Comisia a concluzionat că:

-**Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Replagal este **important** pentru indicația: „terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boala Fabry (deficiență de  $\alpha$ -galactosidază A)’ și a acordat aviz pozitiv pentru includerea în compensare a acestei indicații.

### **2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE**

Nu există publicate rapoarte de evaluare a Institutului de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie.

### **2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC**

Nu există raport de evaluare publicat de către The Scottish Medicines Consortium.

### **2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – 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 ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE**

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că *agalsidasum alfa* este rambursat în **24 state** membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Elveția, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Marea Britanie, Norvegia, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.



#### **4. 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 femeile 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.

#### **5. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL Deficitului de $\alpha$ -galactosidază A**



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 specifice 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.

## 6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Agalsidasum alfa a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

**6.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni**

*Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, agalsidasum beta - indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de  $\alpha$ -galactozidază A) este medicamentul rambursat pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu boala Fabry. Acest medicament este compensat în regim de 100% și este menționat în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.8 Boala Fabry, poziția 1, listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.*

Conform literaturii de specialitate, speranța de viață la pacienții cu boală Fabry, fără tratament de substituție, este în medie de 58,6 ani, iar în cazul populației normale speranța de viață este de 77 ani. Un studiu efectuat în anul 2009 a utilizat date din registrele de boală Fabry și s-a constatat că, boala cardiovasculară a fost cea mai comună cauză de deces la pacienții cu boala Fabry, urmată de evenimente cardiovasculare precum AVC.

Afectarea renală a fost de asemenea una dintre cele mai serioase complicații ale bolii Fabry, deși a fost mai puțin probabil ca aceasta să fie cauza principală a decesului deoarece pacienții au fost dializați sau s-a luat în calcul transplantul renal. Afectarea renală poate fi atât o cauză cât și o consecință a bolii cardiovasculare însă, cele două complicații cu greu pot fi separate.



Studiul menționat face referire la faptul că pacienții înregistrați în registrele de boală Fabry au fost diagnosticați și tratați în a doua parte a vieții, când boala deja progresase substanțial.

Cel de-al doilea studiu care vizează atât prognoza bolii Fabry cât și speranța de viață a folosit rezultate și date din studii care se referă la diferite tipologii ale bolii.

Boala Fabry prezintă două forme. Forma clasică care debutează în copilărie sau adolescență și se caracterizează prin producerea în cantități insuficiente a enzimei  $\alpha$ -galactosidază A și boala cu debut tardiv, când enzima este produsă în cantități mai mari, astfel încât aceștia prezintă simptome în anii ulteriori.

Boala Fabry cu debut tardiv poate fi ulterior împărțită. La pacienții cu afectare renală simptomele apar în jur de 25 de ani în timp ce, la cei cu afectare cardiacă aceste simptome survin mai târziu în viață, în jurul vârstei de 60 de ani, speranța de viață și cauza decesului variind între cele două cazuri.

Se apreciază astfel că pentru pacienții cu boală Fabry, fără tratament de substituție, speranța medie de supraviețuire este peste 12 luni.

**6.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.**

Conform unui articol publicat în Fabry Outcome Survey, în anul 2011 de către Beck M. și colaboratorii se precizează că morbiditatea a apărut mai târziu la pacienții tratați cu Agalsidasum alfa, cu un risc de ~ 16% de un eveniment de morbiditate compus (26% la bărbați) după 24 de luni cu TSE (tratament de substituție enzimatică) față de ~ 45% fără tratament, primele evenimente și decese apar și la vârste mai înaintate la pacienții care au primit TSE, supraviețuirea mediană estimată la bărbații tratați a fost de 77,5 ani față de 60 de ani la bărbații netratați.

Datele din literatura de specialitate susțin beneficiile pe termen lung ale TSE cu agalsidază alfa pentru boala Fabry în încetinirea progresiei insuficienței renale și a cardiomiopatiei. În comparație cu pacienții netratați, pacienții tratați cu agalsidază alfa au demonstrat o scădere mai lentă a funcției renale și o progresie mai lentă a hipertrofiei ventriculului stâng. TSE cu agalsidază alfa a fost asociat, de asemenea, cu întârzierea debutului morbidității și mortalității.

Conform datelor menționate, se apreciază că pentru pacienții cu boală Fabry, tratamentul de substituție cu agalsidază alfa, comparativ cu pacienții netratați cu aceeași patologie, crește supraviețuirea mediană cu minim 3 luni.

**6.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare 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.**

Conform informațiilor publicate pe site-ul [www.orpha.net](http://www.orpha.net), boala Fabry este o boală rară, cu o incidență anuală în țările dezvoltate de aproximativ 1 la 40.000 de persoane. Incidența acestei afecțiuni în Europa a fost estimată la aproximativ 2,3 cazuri/100.000 locuitori. Menționăm ca orpha.net utilizează definiția europeană pentru boala rară, prevăzută în Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane, datat din anul 1999 (o boală rară afectează <1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus <5 din 10.000).

Conform site-ului [www.orpha.net](http://www.orpha.net), portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, boala Fabry **este inclusă pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet:

[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf).

În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?Ing=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=EN), boala Fabry este clasificată ca și boală rară.

## 7. PUNCTAJ OBȚINUT

	Punctaj
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. NICE/SMC – nu exista raport de evaluare	0
2.2. IQWIG/G-BA – nu exista raport de evaluare	0
<b>3. Statutul de compensare al DCI Agalsidasum alfa în statele membre ale UE – 24 țări</b>	25
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	10
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>60 puncte</b>



## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Agalsidasum alfa pentru indicația: „ **Terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boala Fabry (deficiență de  $\alpha$ -galactosidază A)**”, 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, sublista C, secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: *Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever*, subprogramul P6.8: Boala Fabry.

## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Agalsidasum alfa pentru indicația: „ **Terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boala Fabry (deficiență de  $\alpha$ -galactosidază A)**”.

Raport finalizat în data de: 14.02.2020

Director DETM  
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu