



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	32479
Număr dosar	21.10.2014

PUNCTAJ: 40

---

---



## 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	34124.05 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	34124.05 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	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 nu se administrează zilnic.	Replagal nu se administrează zilnic.	Replagal nu se administrează zilnic.	Tratament cronic



## 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

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

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

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Pe site-ul Înaltei Autorități de Sănătate din Franța a fost publicat la data de 20 februarie 2002, raportul de evaluare a medicamentului cu DCI agalsidasum alfa și denumirea comercială Replagal, administrat ca tratament de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de  $\alpha$ -galactosidază A). Raportul cuprinde avizul favorabil acordat de către Comisia de Transparență din Franța la data de 20 februarie 2002 pentru includerea medicamentului pe lista medicamentelor aprobate pentru utilizare de către spitale și diverse servicii publice în indicația și doza menționate în rezumatul caracteristicilor produsului Replagal.

Considerat tratament de prima intenție în boala Fabry, agalsidasum alfa are o singură alternativă terapeutică reprezentată de agalsidasum beta.

Conform acestui raport agalsidasum alfa prezintă un beneficiu terapeutic important în boala Fabry.

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

### 2.2.1. NICE

Pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri medicale din Marea Britanie nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului agalsidasum alfa cu indicația de administrare în boala Fabry.

*Solicitantul a menționat în documentația depusă că nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI agalsidasum alfa din partea Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri medicale din Marea Britanie.*

### 2.2.2. SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentului nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului agalsidasum alfa administrat ca tratament în boala Fabry.



## 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

---

*Solicitantul a depus în format electronic (pe CD) raportul de evaluare a medicamentului agalsidasum alfa de către Grupul de evaluare a medicamentelor din Țara Galilor, datat octombrie 2007.*

Menționăm că acest raport nu va fi luat în considerare în procesul de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul Replagal, întrucât raportul depus nu respectă criteriile de evaluare specificate în OMS nr.861 din 23.07.2014.

#### **2.3.1. IQWIG**

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI agalsidasum alfa.

#### **2.3.2. G-BA**

Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI agalsidasum alfa.

*Deși în scrisoarea de însoțire se menționează că documentația depusă include rapoartele de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța, Marea Britanie și Germania, raportul de evaluare din Germania pentru medicamentul Replagal nu a fost depus.*

### **3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE**

Conform informațiilor din formularul de cerere, medicamentul cu DCI agalsidasum alfa este rambursat în 19 țări ale Uniunii Europene pentru administrarea ca tratament de substituție enzimatică în boala Fabry. Acestea sunt: Austria, Belgia, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

În schimb, în declarația companiei Shire Deutschland GmbH, depusă la dosar (atât pe suport electronic cât și pe suport de hârtie) sunt menționate 21 de țări în care medicamentul este rambursat (Norvegia și Elveția sunt menționate în plus, față de țările specificate în formularul de cerere). Declarația depusă este semnată de către dr. G. Harms, reprezentantul companiei Shire Deutschland GmbH și datată 17.01.2014.

*Întrucât există informații neconcordante în privința numărului de țări din Uniunea Europeană în care medicamentul Replagal este rambursat, sunt necesare clarificări din partea solicitantului.*





## 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

#### 4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform ghidului Colegiului American de Genetică Medicală publicat în 2011 și intitulat "Bolile depozitelor lizozomale: diagnosticul și managementul pacienților presimptomatici", terapia de substituție enzimatică cu alfa galactozidază A reprezintă standardul terapeutic în boala Fabry. Aceasta terapie este aplicată pacienților simptomatici diagnosticați cu boală Anderson-Fabry. Medicamentele aprobate în Europa pentru tratamentul acestei boli sunt agalsidasum alfa și agalsidasum beta, două forme recombinante ale  $\alpha$ -galactozidazei A umane.

Acest tratament de substituție enzimatică reduce semnificativ nivelele plasmatiche 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 și de prevenție a apariției complicațiilor, însă ea se adresează doar pacienților simptomatici. Durata acestui tratament este indefinită, în principiu pe tot parcursul vieții.

Același mod de abordare al tratamentului în boala Anderson-Fabry se regăsește în ghidul german, publicat în septembrie 2013 și intitulat „Ghidul interdisciplinar pentru diagnosticul și tratamentul bolii Fabry”.

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

În plus, întrucât solicitantul a declarat în scrisoarea de însoțire depusă la dosar că medicamentul cu denumirea comercială Replagal este considerat orfan, trebuie precizat că



## 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

Începând din luna august a anului 2011, acest medicament nu mai este încadrat ca orfan, conform informațiilor existente pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului.

În ceea ce privește alegerea comparatorului, conform prevederilor OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI agalsidasum beta poate fi considerat un comparator potrivit pentru agalsidasum alfa.

Agalsidasum beta este menționat 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, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6.8: Boala Fabry.

Solicitantul a ales drept comparator medicamentul menționat mai sus.

Pentru realizarea analizei comparative a costurilor terapiilor au fost selectate din catalogul național al prețurilor la medicamentele de uz uman eliberate cu prescripție medicală, autorizate de punere pe piață, (CANAMED) ediția 1 ianuarie 2015, medicamentele corespunzătoare DCI agalsidasum alfa și agalsidasum beta cu denumirile comerciale Replagal și Fabrazyme 35mg.

#### **Agalsidasum alfa**

Replagal (Shire Human Genetic Therapies AB – Suedia) se comercializează în cutii x 4 flacoane x 3.5ml concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de 5 ml, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 34124,05 RON.

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

Pentru un adult cu greutatea corporală de 70 kg doza de Replagal este 14 mg (0,2mg/kg x70kg). Concentrația de Replagal este 1 mg/ml. Prin urmare, pentru un adult de 70 kg este necesară administrarea a 14 ml de Replagal.

O lună de tratament cu Replagal costă 68248,1 RON, iar costul anual al terapiei cu Replagal este 887225,3 RON (34124,05/2 x 52).





## 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

#### Agalsidasum beta

Fabrazyme 35mg (Genzyme Europe B.V. - Olanda) se comercializează în cutii x 1 flacon cu pulbere pt. concentrat pt. soluție perfuzabilă x 20ml, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 15077,20 RON.

Conform RCP-ului Fabrazyme 35mg, doza recomandată este 1 mg/kg, administrată la fiecare 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Pentru un adult cu greutatea corporală de 70 kg, doza de Fabrazyme 35mg este 70mg. Concentrația de Fabrazyme este 1,75 mg/ml (35mg/20ml). Prin urmare, pentru un adult de 70 kg este necesară administrarea a 40 ml de Fabrazyme.

O lună de tratament cu Fabrazyme 35mg costă 60308,8 RON, iar costul anual al terapiei cu Fabrazyme 35mg este 784014,4 RON  $[(15077,20 \times 2) / 2 \times 52]$ .

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul tratamentului cu medicamentul Replagal este mai mare cu 11% față de prețul tratamentului cu Fabrazyme 35mg.

Așadar, terapia cu Replagal produce un impact bugetar pozitiv față de comparator, conform OMS 861/2014.

#### 5.PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<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</b>	25	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei - impact bugetar pozitiv față de comparator</b>	0	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>40 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

---

#### 6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, medicamentul cu DCI agalsidasum alfa administrat ca tratament al bolii Fabry nu întrunește punctajul de admitere 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.

#### 7. Recomandări:

1. Este necesară depunerea unei scrisori de împuternicire valabile, întrucât scrisoarea de împuternicire depusă la dosar a expirat la data de 31 decembrie 2014.
2. Sunt necesare clarificări din partea solicitantului, întrucât există informații neconcordante (menționate în formularul de cerere și în declarația companiei Shire Deutschland GmbH) în privința numărului de țări din Uniunea Europeană în care medicamentul Replagal este rambursat.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---