



RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – AGALSIDASE ALFA

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
REPLAGAL	1 frasco para inject. contendo 3,5 ml de concentrado para sol. para perf. a 1 mg/ml	*	*	Shire Human Genetic Therapies AB

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 24-10-2008

Duração da autorização de utilização – 5 anos (até 23-10-2013, após extensão da duração de autorização inicial, como resultado de reavaliação efectuada)

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Replagal está indicado para terapêutica de longa duração de substituição de enzimas em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (insuficiência de α -galactosidase A).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A agalsidase alfa é um medicamento órfão destinado ao tratamento de uma doença rara, a doença de Fabry.

Apesar de não existir comparação directa contra a única alternativa terapêutica disponível (agalsidase beta), foi possível estabelecer equivalência terapêutica entre as duas estratégias terapêuticas, com vantagem para a agalsidase alfa relativamente à redução da dor neuropática e a maior segurança.

O tratamento com agalsidase alfa apresenta um custo médio de tratamento anual inferior ao do seu comparador.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA ¹

A doença de Fabry é um distúrbio na armazenagem de glicosfingolípidos provocado

por uma actividade deficiente da enzima lisossómica α -galactosidase A resultando na acumulação de globotriaosilceramida (também referida como Gb3 ou CTH), o substrato de glicosfingolípidos para esta enzima. A agalsidase alfa catalisa a hidrólise de Gb3, clivando um resíduo terminal de galactose da molécula.

A agalsidase alfa é a proteína humana α -galactosidase A, produzida por tecnologia de engenharia genética numa linhagem celular humana. Demonstrou-se que o tratamento com a enzima reduz a acumulação de Gb3 em muitos tipos de células, incluindo as células endoteliais e parenquimatosas. A agalsidase alfa foi produzida através de uma linhagem celular humana para fornecer um perfil de glicosilação humano que possa influenciar a

captação por receptores de manose-6-fosfato na superfície das células alvo.

Após administração de doses únicas que variaram entre 0,007 e 0,2 mg de enzima/kg de peso corporal a doentes adultos do sexo masculino sob a forma de perfusão intravenosa com duração de 20 a 40 minutos, e de 0,2 mg de enzima/kg de peso corporal por perfusão durante 40 minutos a doentes do sexo feminino, as propriedades farmacocinéticas não variaram com a dose da enzima. Após uma dose única por via intravenosa de 0,2 mg/kg, a agalsidase alfa teve um perfil bifásico de distribuição e eliminação. Os parâmetros farmacocinéticos não foram significativamente diferentes entre os doentes do sexo masculino e feminino. Os tempos de semi-vida de eliminação foram de aproximadamente 108 ± 17 minutos nos indivíduos do sexo masculino, comparativamente com 89 ± 28 minutos no sexo feminino; o volume de distribuição foi aproximadamente 17% do peso corporal em ambos os sexos. A depuração plasmática, normalizada relativamente ao peso corporal, foi aproximadamente 2,66 e 2,10 ml/min/kg para os doentes do sexo masculino e feminino, respectivamente. Com base na similaridade das propriedades farmacocinéticas da agalsidase alfa em ambos os sexos, também se prevê que a distribuição tecidual nos principais órgãos e tecidos seja comparável.

Em crianças entre os 7 e os 18 anos, o fármaco administrado em doses de 0,2 mg/kg foi eliminado da circulação mais rapidamente do que em adultos. A depuração plasmática média em crianças entre os 7 e os 11 anos foi de 4,2 ml/min/kg, em adolescentes entre os 12 e os 18 anos foi de 3,1 ml/min/kg e em adultos foi de 2,3 ml/min/kg. Os dados farmacodinâmicos

sugerem que as reduções da Gb3 plasmática são mais ou menos comparáveis entre adolescentes e crianças para doses de 0,2 mg/kg.

A agalsidase alfa é uma proteína e portanto: 1) não se prevê que se ligue a proteínas, 2) prevê-se que a degradação metabólica siga as vias das outras proteínas, isto é, hidrólise de péptidos, 3) é improvável que ocorram interações medicamentosas.

A eliminação renal da agalsidase alfa é uma via menor da depuração, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos não são alterados pelo insuficiente funcionamento renal. Uma vez que se prevê que o metabolismo ocorra por hidrólise de péptidos, a insuficiência hepática não deverá afectar a farmacocinética de agalsidase alfa de uma forma significativa do ponto de visto clínico.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

A doença de Fabry é uma doença rara e hereditária com um padrão recessivo ligado ao cromossoma X. Caracteriza-se por uma deficiência na enzima alfa galactosidase A, com consequente acumulação de Gb3, nos tecidos, incluindo epitélio vascular e cardíaco, córnea, rins, pele e cérebro, resultando em morte precoce. As manifestações clássicas da doença de Fabry são: angioqueratomas, hipohidrose, acroparestesias dolorosas, opacidade corneana, falência renal, doença cardíaca e doença cerebrovascular. A doença é progressiva e os sintomas tipicamente surgem na infância, tornando-se mais severos e frequentes com a idade. Antes do aparecimento da terapêutica de substituição enzimática, o tratamento era apenas

sintomático e incluía diálise, transplante renal e analgésicos.

Na União Europeia, duas agalsidases – a alfa e a beta – obtiveram autorização de introdução no mercado (AIM) e ambas têm o estatuto de medicamentos órfãos. O tratamento com as enzimas de substituição deverá ser considerado antes dos sintomas se manifestarem, uma vez que os danos graves nos órgãos afectados poderão não ser totalmente reversíveis.

Ambas as agalsidases obtiveram AIM sob “Circunstâncias Excepcionais”, o que significa que, dada a raridade da doença, foi impossível obter informação completa sobre estes fármacos. A Agência Europeia analisa anualmente todas as novas informações sobre o medicamento, procedendo à actualização do RCM sempre que necessário.

Comparativamente à agalsidase beta, a agalsidase alfa apresentará como valor terapêutico acrescentado:

- maior redução da dor neuropática;
- segurança, apresentando um perfil de efeitos adversos aceitável. A agalsidase beta apresentou um perfil de efeitos adversos moderados e razoável tolerabilidade. Não obstante, a Agência Europeia sugere que seja prestada especial atenção pós-autorização às reacções relacionadas com a perfusão e formação de anticorpos.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Os medicamentos têm eficácia considerada idêntica, apresentando o tratamento com agalsidase alfa um custo de tratamento anual inferior à alternativa. Numa análise de minimização de custos, a intervenção terapêutica associada à agalsidase alfa é

dominante face à intervenção terapêutica associada ao medicamento comparador.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ RCM Replagal

² Replagal: Scientific discussion, EMEA 2004

³ Drugdex drug evaluation: Agalsidase alfa. Thomson Healthcare series, 2007

⁴ Linthorst G *et al.* Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 355-360.

⁵ RCM Fabrazyme

⁶ Fabrazyme: Scientific discussion, EMEA 2004