



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AVALGLUCOSIDASUM ALPHA

INDICAȚIE: pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă)

Data depunerii dosarului

22.06.2023

Numărul dosarului

19568

NEINCLUDERE

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: AVALGLUCOSIDASUM ALPHA
1.2. DC: Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: nu a fost încă atribuit
1.4. Data eliberării APP: 24 iunie 2022
1.5. Deținătorul de APP: SANOFI B.V. - TARILE DE JOS
1.6. Tip DCI: DCI nouă
1.7. Forma farmaceutică: enriimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
Concentrație	<i>Fiecare flacon conține alfa avalglucozidază 100 mg</i>
Calea de administrare	<i>Perfuzie intravenoasă</i>
Mărimea ambalajului	<i>Cutie cu 1 flac. din sticlă care conține 100 mg pulb. pt. conc. pt. sol. perf.</i>

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

Mărimea ambalajului	<i>Cutie cu 1 flac. din sticlă care conține 100 mg pulb. pt. conc. pt. sol. perf.</i>
Concentrație	<i>100 mg</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>5999,79 RON</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>5999,79 RON</i>

- 1.5. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Nexviadyme (alfa avalglucozidază) este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă).

Doze și mod de administrare

Pacienții pot fi tratați în prealabil cu antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi, pentru prevenirea sau reducerea incidenței reacțiilor alergice. Doza recomandată de alfa avalglucozidază este de 20 mg/kg greutate corporală, administrată la interval de 2 săptămâni.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Flacoanele de Nexviadyme sunt destinate numai unei singure utilizări și medicamentul trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Perfuzia trebuie administrată treptat, în funcție de răspunsul și confortul pacientului. Se recomandă ca administrarea perfuziei să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră, care să fie crescută treptat, la interval de 30 minute, în cazul în care nu există semne de reacții adverse asociate perfuziei (RAP), în conformitate cu tabelul 1. Semnele vitale trebuie determinate la fiecare pas, înainte de a crește viteza perfuziei.

Tabelul 1 – Schema vitezei perfuziei

Pacient		Viteza perfuziei (mg/kg și oră)					Durată aproximativă (ore)
		pas 1	pas 2	pas 3	pas 4	pas 5	
BPDT		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 până la 5
BPDI	Proces în 4 pași	1	3	5	7	NA	7
	Proces în 5 pași ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Pentru pacienții cu BPDT și greutatea corporală cuprinsă între 1,25 și 5 kg, se poate utiliza o viteză maximă a perfuziei de 4,8 mg/kg și oră.

^b Pentru pacienții cu BPDI și greutatea corporală cuprinsă între 1,25 și 5 kg, se poate utiliza o viteză maximă a perfuziei de 9,6 mg/kg și oră.

În caz de anafilaxie sau reacție de hipersensibilitate severă sau reacții asociate perfuziei severe, administrarea Nexviadyme trebuie imediat întreruptă și trebuie inițiat un tratament medical adecvat. În cazul reacțiilor de hipersensibilitate sau al RAP ușoare până la moderate, viteza perfuziei poate fi încetinită sau administrarea oprită temporar și/sau inițiat tratamentul medical adecvat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta >65 de ani.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei și nu poate fi recomandată o schemă de tratament specifică la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei și nu poate fi recomandată o schemă de tratament specifică la această grupă de pacienți.

Copii și adolescenți (pacienți cu vârsta de 6 luni și mai mică)

Siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei la copiii cu vârsta de 6 luni și mai mică nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârsta de 6 luni și mai mică.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Avalglucosidasum Alpha și Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „Nexviadyme (alfa avalglucozidază) este indicat

pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă)", conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7 al ordinului OMS 861/2014, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă.”

Boala Pompe. Generalități și principii de tratament

Boala Pompe, sau glicogenoza de tip II, este o tulburare genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, secundară unui deficit de alfa-1,4-glucozidază acidă (α -GAA) sau maltază acidă.

Boala Pompe este o boală ereditară cronică și progresivă care reduce progresiv capacitățile funcționale și scade speranța de viață a pacientului. Boala provoacă dizabilitate motrică cu impact asupra tuturor dimensiunilor vieții: profesională, familială, socială. Simptomele clinice la pacienții cu o formă tardivă a bolii (cea mai frecventă formă) sunt foarte variabile și greu de estimat.

Deficitul de GAA (parțial sau complet) duce la supraîncărcare glicogenică în lizozomi, provocând leziuni celulare ireversibile care afectează în principal mușchii scheletici și respiratori, miocardul și ficatul.

Prevalența bolii Pompe variază între 1/14.000 și 1/300.000, în funcție de grupurile etnice.

În forma infantilă, simptomele apar de obicei în decurs de 6 luni de la naștere sau chiar în perioada prenatală și combină hipotonia majoră, cardiomiopatia hipertrofică severă, hiporeflexia, macroglosia și frecvent hepatomegalia. În cele mai multe cazuri, în lipsa unui tratament specific, decesul apare din cauza insuficienței cardiace și/sau respiratorii înainte de împlinirea vârstei de 2 ani.

În forma tardivă a bolii (mult mai frecventă), deficiența enzimatică este parțială. Boala, care se caracterizează în esență printr-un fenotip miopatic asociat cu insuficiență respiratorie restrictivă, prezintă o mare eterogenitate a evoluției clinice în ceea ce privește severitatea și timpul până la exprimarea clinică a deficitului.

Simptomele pot apărea din copilăria timpurie până la vârsta adultă. Evoluția clinică a formei tardive asociază slăbiciune musculară proximală predominantă la nivelul centurii pelvine, afectarea mușchilor axiali și o tulburare ventilatorie restrictivă din cauza leziunii mușchilor respiratori.

Durerea precum mialgia, crampele sau durerile de spate, precum și oboseala sunt manifestări frecvente. Progresia formei tardive a bolii duce la o agravare progresivă a deficitelor motorii și respiratorii apoi o pierdere a autonomiei (scaun cu roțile, asistență respiratorie).

Consecințele evoluțiilor invalidante asupra vieții de zi cu zi se agravează pe măsură ce boala progresează, degradând progresiv și semnificativ calitatea vieții persoanei bolnave și a celor din jur.



Tratamentul specific al bolii Pompe se bazează pe terapia de substituție enzimatică. MYOZYME (alglucozidază alfa) este prima enzimă de înlocuire cu autorizație de punere pe piață în boala Pompe.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice la pacienți cu BPDT Studiul 1, EFC14028/COMET, a fost un studiu multinațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, care a comparat eficacitatea și siguranța Nexviadyme și a alfa alglucozidazei la 100 pacienți cu BPDT netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 16 și 78 de ani la inițierea tratamentului. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pe baza capacității vitale forțate (CVF) la momentul inițial, sexului, vârstei și țării pentru a li se administra Nexviadyme 20 mg/kg sau alfa alglucozidază, la interval de două săptămâni, timp de 12 luni (49 săptămâni). Studiul a inclus o fază de urmărire deschisă, pe termen lung, de până la 5 ani, pentru toți pacienții, în care pacienții din brațul de tratament cu alfa alglucozidază au fost trecuți la tratamentul cu Nexviadyme.

Criteriul final principal de evaluare al studiului 1 a fost modificarea CVF % din cea prezisă în ortostatism de la momentul inițial la 12 luni (săptămâna 49). În săptămâna 49, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (eroare standard ES) a CVF % prezisă la pacienții tratați cu Nexviadyme și alfa alglucozidază a fost de 2,89% (0,88) și, respectiv, 0,46% (0,93). Diferența medie semnificativă din punct de vedere clinic, prin metoda celor mai mici pătrate, de 2,43% (Î 95%: -0,13; 4,99) dintre CVF % prezisă la pacienții tratați cu Nexviadyme și cei tratați cu alfa alglucozidază a depășit limita de non-inferioritate predefinită de -1,1 și a atins pargul de non-inferioritate statistică ($p=0,0074$). Studiul nu a demonstrat semnificație statistică pentru superioritate ($p=0,0626$), iar interpretarea criteriilor finale secundare de evaluare a fost efectuată fără ajustarea multiplicității.

Criteriul final secundar de evaluare cheie al studiului 1 a fost modificarea distanței totale parcurse în 6 minute (6-Minute Walk Test, 6MWT) de la momentul inițial la 12 luni (săptămâna 49). În săptămâna 49, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de valoarea inițială a 6MWT la pacienții tratați cu Nexviadyme și alfa alglucozidază a fost de 32,21 m (9,93) și, respectiv, 2,19 m (10,40). Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate de 30,01 m (Î 95%: 1,33; 58,69) a arătat o îmbunătățire numerică la grupul tratat cu Nexviadyme, comparativ cu alfa alglucozidază. Rezultatele pentru 6MWT sunt detaliate în tabelul 5. Criteriile finale secundare de evaluare suplimentare ale studiului au fost presiunea inspiratorie maximă (PIM), presiunea expiratorie maximă (PEM), scorul rezumativ al dinamometriei portabile (Hand-held dynamometry HHD), scorul total la testul rapid al funcției motorii (quick motor function test QMFT) și SF-12 (sondaj privind calitatea vieții legată de starea de sănătate, atât scorurile componentelor fizice, cât și ale celor mintale).

Tabelul 2 - Modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la săptămâna 49 a CVF exprimată procentual din valoarea prezisă în ortostatism

		Nexviadyme (n=51)	Alfa alglucozidază (n=49)
Capacitate vitală forțată % din cea prezisă în ortostatism			
Tratament prealabil la momentul inițial	Medie (DS)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Săptămâna 13	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Săptămâna 25	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Săptămâna 37	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Săptămâna 49	Medie (DS)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Modificare estimată de la momentul inițial până în săptămâna 49 (MMRM)	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Diferența estimată dintre grupuri pentru modificarea de la momentul inițial la săptămâna 49 (MMRM)	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (Î 95%) Valoare-p ^b Valoare-p ^c	2,43 ^a (-0,13, 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: *mixed model repeated measure* - model mixt pentru determinări repetate.

^a Pe baza modelului MMRM, modelul include CVF la momentul inițial exprimată procentual din valoarea prezisă (cu continuitate), sex, vârstă (în ani, la momentul inițial), grupul de tratament, vizită, termenul de interacțiune dintre grupul de tratament și vizită, ca efecte fixe.

^b Limita de non-inferioritate de -1,1%

^c Superioritatea nu a fost atinsă

La pacienții cu BPDT netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 16 și 78 de ani, modificarea medie procentuală (DS) a valorilor tetrazaharidelor hexoze urinare față de momentul inițial, la pacienții tratați cu Nexviadyme 20 mg/kg la interval de două săptămâni și alfa alglucozidază 20 mg/kg la interval de două săptămâni a fost de -53,90% (24,03) și, respectiv, de -10,8% (32,33) la săptămâna 49.



În studiul EFC14028/COMET, datele privind eficacitatea au fost disponibile la 24 pacienți în săptămâna 97, la 17 pacienți în săptămâna 121 și la 11 pacienți în săptămâna 145. În plus, 9 pacienți randomizați în grupul de tratament cu alfa alglucozidază, care au trecut la tratamentul cu alfa avalglucozidază după săptămâna 49, au continuat tratamentul timp de până la 2 ani. Valorile estimate, exprimate procentual, ale CVF prezise s-au menținut crescute față de valoarea inițială pe parcursul perioadei de administrare a alfa avalglucozidazei, timp de 97 de săptămâni, la 24 de pacienți care au atins acest moment temporal. Datele privind eficacitatea din studiul EFC14028/COMET în săptămâna 97, provenite de la pacienții care au trecut de la tratamentul cu alfa alglucozidază la cel cu alfa avalglucozidază în săptămâna 49 au arătat îmbunătățiri numerice pentru valoarea exprimată procentual a CVF prezise și pentru testul 6MWT. În același studiu, distanța medie observată la testul 6MWT s-a menținut crescută față de valoarea inițială pe parcursul perioadei de administrare a alfa avalglucozidazei, timp de 145 de săptămâni, la 10 pacienți care au atins acest moment temporal.

Într-un studiu deschis, necontrolat, efectuat la pacienți cu BPDT, CVF % prezisă și 6MWT au arătat menținerea efectului în timpul tratamentului pe termen lung cu alfa avalglucozidază 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, timp de până la 6 ani.

Studiul clinic la pacienți cu BPDI Studiul 2, ACT14132/mini-COMET, a fost un studiu de cohortă, desfășurat în mai multe etape, de fază 2, deschis, multicentric, multinațional, cu administrare de doze repetate de Nexviadyme, crescute treptat, la copii și adolescenți cu BPDI (cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani) care au demonstrat fie declin clinic, fie răspuns clinic suboptimal în timpul tratamentului cu alfa alglucozidază. Studiul a înrolat un total de 22 pacienți; cohorta 1 a avut 6 pacienți care au demonstrat declin clinic și cărora li s-a administrat o doză de 20 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni; cohorta 2 a avut 5 pacienți care au demonstrat declin clinic și cărora li s-a administrat 40 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni, iar cohorta 3 a avut 11 pacienți care au demonstrat un răspuns suboptimal și cărora li s-a administrat fie Nexviadyme, în doză de 40 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni (5 pacienți), fie alfa alglucozidază în doza stabilă anterioară studiului (variind între 20 mg/kg la interval de două săptămâni și 40 mg/kg săptămânal), timp de 25 săptămâni (6 pacienți).

Criteriul final principal de evaluare al studiului 2 a fost evaluarea siguranței și tolerabilității administrării Nexviadyme. Criteriul final secundar de evaluare a fost determinarea eficacității Nexviadyme. Datele au arătat stabilizarea sau îmbunătățirea rezultatelor privind eficacitatea la determinarea clasificării funcției motorii grosiere 88 (Gross Motor Function Measure - GMFM-88), testul rapid al funcției motorii (QMFT), inventarul evaluării pediatrice a invalidității în boala Pompe (Pompe-PEDI), scorul Z al masei ventriculare stângi (MVS), măsurătorile poziției pleoapelor la pacienții care au avut un declin anterior sau au fost insuficient controlați cu alfa alglucozidază. Efectul tratamentului a fost mai pronunțat în cazul dozei de 40 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, comparativ cu doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni. Doi din șase pacienți tratați cu

Nexviadyme cu doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni (cohorta 1) au demonstrat un declin clinic ulterior și li s-a administrat o doză crescută de la 20 la 40 mg/kg la interval de două săptămâni în săptămâna 55 și, respectiv, 61. La toți pacienții cărora li s-a administrat doza de 40 mg/kg la interval de două săptămâni s-a menținut această doză pe durata studiului, fără declin clinic suplimentar.

La copiii și adolescenții cu BPD (cu vârsta < 18 ani) tratați cu Nexviadyme în doză de 40 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, care au demonstrat fie declin clinic (cohorta 2), fie răspuns clinic suboptimal (cohorta 3) în timpul tratamentului cu alfa alglucosidază, modificarea procentuală medie (DS) a valorii tetrazaharidelor hexoze urinare de la momentul inițial a fost de -40,97% (16,72) și, respectiv, de -37,48% (17,16), după 6 luni. La pacienții aflați anterior în declin, tratați cu Nexviadyme în doză de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, modificarea procentuală medie (DS) a fost de 0,34% (42,09).

Efectele pe termen lung ale tratamentului cu Nexviadyme au fost evaluate la 10 pacienți în săptămâna 49, la 8 pacienți în săptămâna 73 și la 3 pacienți în săptămâna 97. La pacienții cu BPD care prezentau anterior declin cu tratamentul cu alfa alglucosidază, eficacitatea asupra parametrilor specifici de declin, inclusiv funcția motorie, masa ventriculară stângă și măsurătorile poziției pleoapelor, a fost susținută până la 2 ani.

Copii și adolescenți

Au fost tratați cu Nexviadyme nouăsprezece copii și adolescenți cu BPD cu vârsta cuprinsă între 1 an și 12 ani, tratați anterior cu alfa alglucosidază (vezi pct. 4.2 și 4.8), și un copil cu BPD cu vârsta de 9 ani și un adolescent cu BPD cu vârsta de 16 ani. Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Nexviadyme la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii Pompe.

Registrul bolii Pompe

Medicii sau profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să înregistreze pacienții diagnosticați cu boală Pompe la www.registrynxt.com. Datele pacientului vor fi colectate în mod anonim în acest registru. Obiectivele „Registrului Pompe” sunt de a spori înțelegerea bolii Pompe și de a monitoriza pacienții și răspunsul acestora la tratamentul de substituție enzimatică de-a lungul timpului, cu scopul final de a îmbunătăți evoluția clinică pentru acești pacienți.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 23 noiembrie 2022, consideră că **beneficiul terapeutic** al terapiei cu Avalglucosidasum Alpha este:

- **Important** pentru formele infantile ale bolii Pompe

➤ **Scăzut** pentru formele tardive ale bolii.

NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este a doua enzimă de substituție care a obținut autorizație de punere pe piață în boala Pompe, după MYOZYME (alglucozidază alfa).

În formele tardive ale bolii, ținând cont de rezultatele studiului clinic de non-inferioritate față de alglucozidază alfa efectuat la pacienții naivi la tratament, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este considerat tratament de primă linie, la fel ca MYOZYME (alglucozidază alfa).

În formele infantile, în absența unei comparații adecvate, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) nu poate fi clasificată în raport cu MYOZYME (alglucozidază alfa) și constituie o nouă opțiune terapeutică de primă linie.

Ținând cont de datele din analiza ATU și din studiul mini COMET, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este un tratament care poate fi administrat pacienților care au răspuns la tratamentul cu MYOZYME (alglucozidază alfa). Este important pe termen scurt, dar rămâne de clarificat pe termen lung.

Există o alternativă terapeutică: MYOZYME (alglucozidază alfa). NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este un tratament de primă linie.

În forma infantilă a bolii, eficacitatea alglucozidazei alfa a fost demonstrată în ceea ce privește îmbunătățirea funcției cardiace, reducerea riscului de ventilație invazivă și dobândirea funcțiilor de deambulare; rata mortalității și numărul copiilor cu dizabilități motorii și respiratorii severe rămân ridicate.

ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 24 august 2022, Avalglucosidasum (AVAL) este recomandat în cadrul autorizației de punere pe piață, ca opțiune de tratament pentru boala Pompe la bebeluși, copii, tineri și adulți, în cazul în care compania respectă acordul comercial.

Singurul tratament pentru boala Pompe este terapia de substituție enzimatică cu alglucozidază alfa (ALGLU). AVAL este o altă terapie de substituție enzimatică, care funcționează în același mod. Dovezi limitate arată că AVAL poate pătrunde mai ușor în celule, reducând astfel nivelurile de glicogen mai eficient decât ALGLU. Dar beneficiul clinic este incert.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform avizului SMC nr. 2546/9 iunie 2023, Avalglucosidasum este acceptat pentru utilizare în cadrul NHSScotland, pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu boală Pompe.

Avalglucozidaza alfa oferă o alegere suplimentară de tratament pentru terapia de substituție enzimatică pentru deficitul de α -glucozidază acidă.

[IQWIG/G-BA](#)

[IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen](#)

Pe site-ul IQWIG nu există un raport de evaluare pentru Avalglucosidasum în boala Pompe.

[G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss](#)

G-BA: Pe site-ul G-BA nu există un raport de evaluare pentru Avalglucosidasum în boala Pompe. Ca urmare a adresei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH către G-BA, Comitetul Federal Comun a transmis că nu va fi inițiată nicio evaluare a beneficiilor pentru Avalglucosidasum în boala Pompe.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Sanofi România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI INCLISIRAN este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în 9 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Suedia și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni.

4.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.4 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 – 13 state membre ale UE și Marea Britanie	0
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	0
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	



Având în vedere prevederile Ordinului Ministerului Sănătății nr. 861 din 23 iulie 2014, cu modificările și completările ulterioare, pot fi evaluate aplicând criteriile tabelului 7, *Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*, DCI-urilor pentru care **nu există comparator**.

În acord cu prevederile Art. 1 punctul c) din Anexa Nr. 1 *CRITERIILE DE EVALUARE a tehnologiilor medicale privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excludere medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate* a ordinului MS nr. 861/23.07.2014, cu modificările și completările ulterioare, **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional sau aceleiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare.**

Ținând cont de prevederile ordinului MS nr. 861/23.07.2014, cu modificările și completările ulterioare, după consultarea Hotărârii Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 cu modificările și completările ulterioare, a Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 actualizat și a RCP-urilor corespunzătoare, Direcția Evaluare Tehnologii Medicale din cardul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, **a identificat un comparator:**

DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA DC Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă se regăsește în H.G. nr. 720/2008 actualizat în SUBLISTA C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% ECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc P6.9: Boala Pompe și este adnotat **. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiție

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, α -glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvența este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe și severitatea evoluției.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluție infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficiență cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta și după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescență (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a șasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esențial, musculatura scheletică, de obicei fără suferință cardiacă. Evoluția este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârstă mai mică), conducând la invaliditate și - prin afectare musculară proximală - la insuficiență respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice și în ficat în forma generalizată și este mai redusă și limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice și specifice.

• Criteriile nespecifice:

- clinic:

o pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% și respectiv 62% dintre pacienți), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

o pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% și respectiv 8% dintre pacienți, cu debut între 1 - 15 ani;

o pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia și macroglosia (raportate la: 100%; 4% și respectiv 4% dintre pacienți), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);

- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibil);

- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;

- biopsia musculară: conținut crescut de glicogen.

• Criterii specifice

- enzimatic: dozarea α -glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acesteia la pacienții cu formă infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea marțorilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei α -glucozidazei (localizată pe 17 q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituție enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienți simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în țara noastră, se stabilește prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;

- enzime musculare;

- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;

- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);

- chestionare de autoevaluare a calității vieții (la vârsta la care este posibil sau prin informații furnizate de părinți).

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepțional semnalat);

- lipsa de complianță la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă, Neurologie".

6. CONCLUZIE

Întrucât criteriile de evaluare pentru care a optat compania în cazul medicamentului cu DCI AVALGLUCOSIDASUM ALPHA și DC Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă **nu pot aplicate**, conform prevederilor legislative și având în vedere faptul că orice evaluare a DETM trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, a fost acordat punctajul de zero puncte.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI AVALGLUCOSIDASUM ALPHA și DC Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația *tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă)*, **nu întrunește punctajul de includere** 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 C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință.*

Referințe bibliografice:

1. RCP Nexviadyme (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20220624152828/anx_152828_ro.pdf)
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7700/avalglucosidase-alfa-nexviadyme-abb-final-june-2023-for-website.pdf>)
3. Raport HAS (https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT19919_NEXVIADYME_PIC_INS_AvisDef_CT19919.pdf)
4. Raport Nice (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/resources/avalglucosidase-alfa-for-treating-pompe-disease-pdf-82613365782469>)
5. RCP Myozyme (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230922160485/anx_160485_ro.pdf)
6. EPAR Nexviadyme (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information_en.pdf)
7. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, cu ultima modificare în 28.04.2023
8. ORDIN Nr. 2408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, actualizat în 28.09.2023
9. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în 28.09.2023

Raport finalizat în data de: 4.10.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu