

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VESTRONIDASUM ALFA

INDICAȚIA: *pentru tratamentul manifestărilor non-neurologice ale mucopolizaharidozelor VII (MPS VII; sindromul Sly)*

Data depunerii dosarului

16.06.2025

Număr dosar

40731

PUNTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VESTRONIDASUM ALFA

1.2. DC: MEPSEVII 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: C10AX17

1.4. Data eliberării APP: Decizia CE nr. C(2023)5312 (final) din 28.07.2023

1.5. Deținătorul de de APP: Ultragenys Germany GmbH

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru Mepsevii :

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	1 ml concentrat conține 2 mg vestronidază alfa
Calea de administrare	Perfuzie intravenoasă
Marime ambalaj	Cutie cu 1 flacon conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Prețuri conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. 507876/02.06.2025 prețuri avizate în baza notei nr. AR 9875/30.05.2025, pentru Mepsevii 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Marime ambalaj	Cutie cu 1 flacon conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	1 ml concentrat conține 2 mg vestronidază alfa
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	7539,19 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	7539,19 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Mepsevii 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Mepsevii este indicat pentru tratamentul manifestărilor non-neurologice ale mucopolizaharidozelor VII (MPS VII; sindromul Sly)	Doza recomandată de vestronidază alfa este de 4 mg/kg greutate corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă, la interval de două săptămâni.	Tratament cronic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea vestronidază alfa la pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu au fost stabilite. În cazul acestor pacienți nu este recomandată utilizarea unei scheme terapeutice alternative.

Insuficiența renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea vestronidază alfa la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate. În cazul acestor pacienți nu este recomandată utilizarea unei scheme terapeutice alternative.

Copii și adolescenți

În cazul copiilor și adolescenților schema terapeutică este aceeași ca și în cazul adulților.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA MUCOPOLIZAHARIDOZA VII (MPS VII; sindromul Sly)

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică și cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic și cu evoluție progresivă.

MPS VII, sau boala Sly, este o tulburare autosomal recesivă determinată de deficitul de betaglucuronidază care provoacă acumularea lizozomală de dermatan sulfat (DS), heparan sulfat (HS) și condroitină sulfat (CS). Gena care codifică beta-D-glucuronidază este situată pe brațul 7q21-q22 și au fost identificate peste 40 de mutații.

Este o boală neurometabolică progresivă cu simptome extrem de eterogene și care acoperă un spectru larg de severitate, de la manifestări multisistemice precoce, severe, până la debutul tardiv al simptomelor cu progresie mai lentă. Prognosticul este foarte slab pentru formele care se prezintă prenatal, cel mai adesea ducând la moartea fetală sau în câteva zile de la naștere.

Pe lângă această formă prenatală, există o formă mai lent progresivă, cu afectare severă. Principalele manifestări asociate cu formele severe, sau mai lent progresive, dar cu afectare severă, sunt neurologice, musculo-scheletice, pulmonare și cardiace. Aceste tulburări duc la restricții semnificative de mobilitate, chiar dizabilitate totală, insuficiență pulmonară severă, care poate necesita traheostomie, precum și valvulopatie și cardiomiopatie. Dificultățile de limbaj (94%) și retardul mintal (86%) au fost identificate ca fiind cele mai frecvente manifestări neurologice într-un studiu retrospectiv efectuat pe 56 de pacienți cu MPS VII din 11 țări, care a documentat istoricul natural al bolii. Excreția urinară crescută de glicozaminoglicani (GAG) (doar CS sau CS+HS+DS) ghidează diagnosticul, care se bazează pe detectarea deficitului de beta-D-glucuronidază în leucocitele sau fibroblastele cultivate. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în perioada prenatală.

Vârsta mediană de debut a primelor simptome este prima zi de viață, iar vârsta mediană la momentul diagnosticării este de 11 luni.

Decesul survine în jumătate din cazuri înainte de vârsta de un an și între vârsta de 1 și 15 ani în 25% din cazuri.

Cele mai recente publicații raportează o gamă largă de estimări ale prevalenței, între 1/300.000 și 1/2.000.000 de locuitori sau 0,02 până la 0,29/100.000 de nou-născuți vii. Prevalența estimată este mai mică de 1/1.000.000 (aproximativ 1 la 250.000 de nou-născuți).

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană la data de 21 martie 2012, prin decizia nr. C(2012)2017 (final), a desemnat ca produs medicamentos orfan de uz uman, produsul medicamentos DCI VESTRONIDSUM ALFA (DC MEPSEVII) pentru tratamentul mucopolizaharidozei VII (MPS VII, sindrom Sly). Acesta a fost înregistrat ca medicament orfan în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/12/973 .

4. LOCUL MEPSEVII ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU TRATAMENTUL MUCOPOLIZAHARIDOZEI VII (MPS VII, SINDROMUL SLY)

Mucopolizaharidoza VII este o tulburare de stocare lizozomală, caracterizată prin deficitul de betaglucuronidază (GUS), care are ca rezultat acumularea de glicozaminoglicani (GAG) în celulele întregului organism, ceea ce duce la afectarea multisistemică a țesuturilor și organelor. Vestronidaza alfa este o formă recombinantă de GUS uman și este destinată să furnizeze enzime GUS exogene pentru absorbția în lizozomii celulari și catabolizarea ulterioară a GAG-urilor acumulate în țesuturile afectate.

Eficacitate și siguranță clinică

Programul clinic cu vestronidază alfa a inclus 23 de pacienți cu MPS VII, netratați anterior, proveniți din 4 studii clinice anterioare, cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 25 de ani, tratați cu vestronidază alfa la doze de până la 4 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de până la 187 de săptămâni. Nouăsprezece pacienți aveau vârsta sub 18 ani.

Studiile 301 și 202

Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, cu o singură trecere în faza 3 (studiul UX003-CL301, denumit studiul 301), 12 pacienți cu MPS VII au fost tratați cu doza de vestronidază alfa 4 mg / kg la interval de două săptămâni, timp de 24 până la 48 săptămâni. Pacienții au fost randomizați în regim orb în 4 grupe: la 3 pacienți s-a administrat doar vestronidază alfa timp de 48 de săptămâni (grupa A), la 3 pacienți s-a administrat placebo timp de 8 săptămâni, apoi le-a fost administrată vestronidază alfa timp de 40 săptămâni (grupul B), la 3 pacienți s-a administrat placebo timp de 16 săptămâni, apoi vestronidază alfa timp de 32 de săptămâni (grupul C), iar la 3 pacienți s-a administrat placebo timp de 24 de săptămâni, apoi vestronidază alfa timp de 24 de săptămâni (grupul D). Pacienții care au fost înrolați în studiul 301 au fost eligibili să treacă la studiul UX003-CL202 (denumit studiul 202), o perioadă de extensie deschisă în care pacienților li s-au

administrat intravenos doze suplimentare de vestronidază alfa 4 mg/kg, până la 144 săptămâni. Zece pacienți au trecut direct de la finalul studiului 301 la săptămâna 0 a Studiului 202, în timp ce 2 pacienți (17%) au avut pauze în tratament înainte de înrolarea în studiul 202.

Dintre cei 12 pacienți înrolați în studiul CL301, 4 au fost de sex masculin, iar 8 au fost de sex feminin, având vârste cuprinse între 8 și 25 ani (în medie 14 ani). Nouă pacienți aveau vârsta sub 18 ani. Diagnosticul de MPS VII a fost confirmat prin analiza activității enzimei GUS la 5 pacienți, prin genotipări la 3 pacienți și prin analiză enzimatică și genotipare la 4 pacienți. Pacienții cu MPS VII la care s-a efectuat terapie cu transplant de celule stem hematopoietice au fost excluși din acest studiu. Populația extrem de mică a pacienților cu MPS VII la nivel global a necesitat înscrierea tuturor pacienților capabili să participe la acest studiu clinic, rezultând un grup foarte variabil. Rezultatele clinice nu au putut fi evaluate la unii pacienți din cauza extinderii bolii, vârstei sau nivelului de cunoaștere (23 din 72 evaluări [32%] în 6 domenii pentru 12 pacienți nu au putut fi evaluate la momentul inițial).

Criteriul principal de evaluare a fost reducerea procentuală a excreției GAG urinari (Dermatan Sulfate, DS) înainte și după 24 de săptămâni de tratament cu vestronidază alfa. Criteriul secundar de evaluare cheie a fost scorul indexului clinic al răspunsului multidimensional (IRMD), care constă în șase domenii [(6MWT), capacitatea vitală forțată (CVF), flexia umărului, acuitatea vizuală, testul Bruininks-Oseretsky al competenței motorii (BOT-2), mișcări fine și mișcări grosiere] după 24 de săptămâni de tratament și scorul total de oboseală, măsurat prin Scala de uzură multidimensională pediatrică a calității vieții (PedsQL).

Diferențele minime importante (DMI) au fost pre-specificate pentru cele șase domenii IRMD plus oboseală, anume: 6MWT (≥ 23 metri și o schimbare de $\geq 10\%$ față de valoarea inițială), FVC (modificarea absolută 5% sau o schimbare relativă de 10% față de valoarea inițială în CVF% anterior), flexia umărului (modificare de 20 de grade a intervalului de mișcare în ambii umeri) acuitate vizuală (3 linii (corectate, ambii ochi)), mișcări fine BOT-2 (precizie mișcări fine: schimbare de 0,72 și dexteritate manuală: schimbare de 1,47), mișcări grosiere BOT-2 (echilibru: 0,57, și viteza de alergare și agilitate: 0,59) și oboseală (10 puncte din scorul total).

Criteriul final de evaluare principal: reducerea GAGu

După 24 de săptămâni de tratament cu vestronidază alfa, a fost obținută o reducere rapidă și susținută, semnificativă a excreției GAGu (DS) cu o modificare procentuală a mediei celor mai mici pătrate ($\pm$ ES) de -64,82% ($\pm 2,468\%$) ($p < 0.0001$). Toți cei 12 pacienți au răspuns, pre-specificați ca o reducere cu $\geq 50\%$ a GAGu la cel puțin o vizită în primele 24 de săptămâni de tratament. În plus, răspunsul GAGu (modificare procentuală față de săptămâna de studiu 0) arată o magnitudine similară a reducerii uGAG în toate grupele după trecerea la tratamentul activ. Reducerile GAGu DS care au fost observate în studiul 301 au fost susținute atunci când pacienții ($n=12$) au trecut în Studiul de extensie 202 și li s-a administrat vestronidază alfa timp de 3,6 ani în

total în cele 2 studii. A fost obținută reducerea excreției GAGu DS, cu o modificare procentuală a mediei celor mai mici pătrate (ES) de -62% (4,9%) în săptămâna 0 din studiul 202 și de -58% (7,2%) în săptămâna 48 (n=10). La pacienții care au continuat după săptămâna 48 din studiul 202, reducerea procentuală medie a GAGu DS a fost mai mare de 70% la toate vizitele de evaluare ulterioare până la săptămâna 144 din studiul 202, inclusiv (n=4).

Criteriile finale de evaluare secundare importante: indicele răspunsului clinic multidimensional (IRMD) și testul de mers de 6 minute (6MWT)

Pentru criteriile finale de evaluare clinice (secundare), s-au observat răspunsuri benefice, deși nu la toți pacienții. După 24 de săptămâni de tratament cu vestronidază alfa în studiul 301, rezultatele generale ale IRMD, ambele pre-specificate și post-hoc (6 domenii IRMD plus domeniul oboseală) au fost pozitive, cu o creștere de +0,5 domenii (p = 0,0527) și respectiv +0,8 domenii (p = 0,0433) incluzând oboseala (t-test). Pentru pacienții care au continuat cu studiul 202, o îmbunătățire medie (AS) a IRMD a fost observată în săptămâna 24 (+0,7 [1,01] domenii) și în săptămâna 48 (+0,9 [1,30] domenii).

Pentru 6MWT, distanța a crescut de la momentul inițial în săptămâna 24 de tratament din studiul 301 cu o medie a celor mai mici pătrate ($\pm$ ES) de 20,8 m ($\pm$ 16,75 m) la 9 pacienți care au putut efectua evaluarea de la momentul inițial și la cel puțin o vizită după momentul inițial. Șase pacienți au avut rezultate 6MWT în săptămâna 24 de tratament. Trei dintre aceștia (50%) au îndeplinit MID predefinite în săptămâna 24 de tratament și au prezentat îmbunătățiri susținute ale mersului de 65 de metri, 80 de metri și 83 de metri. Pentru pacienții care au continuat cu studiul 202, 8 pacienți au putut efectua testul 6MWT în săptămâna 48. Au fost observate rezultate susținute ale 6MWT, cu o distanță medie de 308,4 m (interval: 80-556), reprezentând o creștere medie (ES) de 19,0 m (16,4 m) față de momentul inițial al studiului 301.

Alte investigații

Studiul UX003-CL201 (denumit studiul 201) a fost un studiu cu un singur braț, deschis, care a inclus trei pacienți cu MPS VII, cu vârste cuprinse între 5 ani și 25 de ani. După o expunere de 120 săptămâni la administrarea de vestronidază alfa, un pacient a prezentat o îmbunătățire cu 21% față de valoarea inițială a capacității vitale forțate (CVF% prognozată) la testarea funcției pulmonare, pe lângă o îmbunătățire de 105 metri la 6MWT. După 36 de săptămâni de tratament, alți doi pacienți cu hepatosplenomegalie inițială au prezentat o reducere a volumului hepatic (24% și 53%) și a volumului splinei (28% și 47%).

Studiul UX003-CL203 (denumit studiul 203) a fost un studiu deschis, necontrolat, cu un singur braț, care a inclus opt pacienți cu vârsta sub 5 ani, cărora li s-a administrat vestronidază alfa la o doză de 4 mg/kg o dată la două săptămâni, timp de 48 de săptămâni ale perioadei de tratament și timp de până la alte 240 de săptămâni suplimentare în timpul perioadei opționale de continuare a terapiei. Studiul a evaluat reducerea excreției GAG urinari, a viteza de creștere și a hepatosplenomegaliei.

Reducerea GAGu

Tratamentul cu vestronidază alfa a determinat o reducere rapidă și susținută, semnificativă ($p < 0,0001$) a excreției GAGu DS cu o modificare procentuală a mediei celor mai mici pătrate (ES) de -60% (6,6) în săptămâna 4, care a fost susținută la -61% (6,4) în săptămâna 48. Pacienții care au intrat în perioada de continuare până la săptămâna 132 au prezentat o reducere suplimentară a GAGu DS.

Creștere

La momentul includerii în studiu, toți cei 8 pacienți prezentau tulburări de creștere. Scorul z mediu (AS) al înălțimii măsurate în ortostatism s-a îmbunătățit față de momentul inițial cu +0,196 (0,30) în săptămâna 48. S-a observat o tendință nesemnificativă de intensificare a vitezei de creștere după tratamentul cu vestronidază alfa, de la un scor z mediu (AS) de -2,59 (1,49) la momentul inițial până la -0,392 (2,10) ulterior momentului inițial ($p = 0,27$).

Hepatomegalie

Toți pacienții cu hepatomegalie evaluați prin examen ecografic la momentul includerii în studiu ($n = 3/8$) au prezentat reducerea dimensiunii ficatului până la valori normale corespunzătoare pentru vârstă și sex înainte de încetarea studiului.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <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;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI Vestronidasum alfa** cu **DC MEPSEVII 2 mg/ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația: „*tratamentul manifestărilor non-neurologice ale mucopolizaharidozelor VII (MPS VII; sindromul Sly)*”, întrunește punctajul de includere **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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI Vestronidasum alfa** cu **DC MEPSEVII 2 mg/ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația: „*tratamentul manifestărilor non-neurologice ale mucopolizaharidozelor VII (MPS VII; sindromul Sly)*”.

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-12-973> ;
2. HAS- https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18299_MEPSEVII_PIC_INS_AvisDef_CT18299.pdf
3. ORDIN Nr. 861/2014 *”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, neincluderea 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”.*

Raport finalizat în data de 25.08.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu