



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: VELAGLUCERASE ALFA

INDICAȚIE: terapie de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher

Data depunerii dosarului 15.04.2016

Numărul dosarului 2574

PUNCTAJ: 80



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: Velaglucerase alfa

1.2. DC: Vpriv

1.3 Cod ATC: A16AB10

1.4. Data eliberării APP: 19.06.2015

1.5. Deținătorul APP: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited-Irlanda

1.6. Tip DCI: orfana

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	400 unități
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	5 flacoane din sticlă x 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	32 086,66 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6 417,332 RON



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

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ul Vpriv [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului
VPRIV este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher.	Doza recomandată este de 60 unități/kg administrată o dată la două săptămâni. Ajustarea dozei* se poate face de la caz la caz, în funcție de performanțe și de menținerea obiectivelor terapeutice. Studiile clinice au evaluat doze cuprinse între 15 și 60 unități/kg o dată la două săptămâni. Nu au fost studiate doze mai mari de 60 unități/kg. Pacienții în curs de tratament cu imiglucerază în cadrul terapiei de substituție enzimatică pentru boala Gaucher de tip 1 pot trece la VPRIV, folosind aceeași doză și aceeași frecvență.	Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

**Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică:* Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, pe baza cunoștințelor actuale privind farmacocinetica și farmacodinamica velaglucerazei alfa.

Pacienți în vârstă (≥65 ani): Pacienții în vârstă pot primi doze cuprinse între aceleași valori (15-60 unități/kg) ca și alți pacienți adulți.

Copii și adolescenți: Douăzeci din cei 94 de pacienți (21%) care au primit velaglucerază alfa pe durata studiilor clinice au fost copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani). Profilul de siguranță și eficacitate a fost similar la copii și la adulți.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND BOALA GAUCHER

Boala Gaucher este o afecțiune metabolică rară, cu transmitere autozomal recesivă, determinată de un deficit al enzimei lizozomale β -glucozidaza acidă. Această enzimă descompune glucozilceramida, o componentă cheie a structurii lipidelor din membranele celulare, în glucoză și ceramidă. În cazul persoanelor care suferă de boala Gaucher, degradarea glucozilceramidei este insuficientă, ceea ce duce la acumularea unei cantități mari din acest substrat în lizozomii macrofagelor (denumite „celule Gaucher”), ducând la o patologie secundară extinsă. Celulele Gaucher se găsesc în mod obișnuit în ficat, splină, măduva osoasă și ocazional în plămâni, rinichi și intestine.



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

Din punct de vedere clinic, boala Gaucher prezintă un spectru fenotipic heterogen. Cele mai frecvente manifestări ale bolii sunt reprezentate de:

- ✓ hepatosplenomegalie,
- ✓ trombocitopenie,
- ✓ anemie și
- ✓ afectare scheletică.

Anomaliile scheletice sunt frecvent cele mai debilitante și invalidante manifestări ale bolii Gaucher. Aceste manifestări scheletice includ infiltrarea măduvei osoase, osteonecroză, dureri osoase, osteopenie și osteoporoză, fracturi patologice și retard de creștere.

Boala Gaucher este asociată cu creșterea glucogenezei și a metabolismului bazal care pot contribui la stări de oboseală și cașexie. Pacienții cu această afecțiune prezintă o capacitate diminuată a răspunsului inflamator. În plus, boala Gaucher a fost asociată cu un risc crescut de anomalii ale imunoglobulinelor cum ar fi:

- ✓ hiperimunoglobulinemie,
- ✓ gamapatie policlonală,
- ✓ gamapatie monoclonală de semnificație nedeterminată și
- ✓ mielom multiplu.

Istoricul natural al bolii Gaucher prezintă de obicei o progresie, cu riscul apariției în timp a complicațiilor ireversibile la nivelul diferitelor organe. Manifestările clinice ale bolii Gaucher pot afecta negativ calitatea vieții. Boala Gaucher este asociată cu morbiditate crescută și mortalitate precoce [2].

Există 3 tipuri clinice delimitate de absența sau prezența și progresia manifestărilor neurologice:

1. tipul 1, forma adultă, nonneuropatică
2. tipul 2, forma infantilă sau acută neuropatică
3. tipul 3, forma juvenilă.

Tipul 1 este cel mai frecvent întâlnit și reprezintă 95% din cazurile diagnosticate cu boală Gaucher. Vârsta de debut a simptomelor bolii Gaucher tipul 1 este variabilă; sunt descrise 2 perioade de vârf ale diagnosticării: <10-15 ani și respectiv, în jur de 25 ani.

Pacienții diagnosticați cu această afecțiune la vârste mici (<10-15 ani), tind să prezinte un grad ridicat al hepatosplenomegaliei, asociată cu citopenii, iar pacienții diagnosticați mai târziu, au o tendință mai mare de afectare osoasă cronică [3].

La copii, boala Gaucher poate duce la retardare de creștere și pubertate întârziată.

Hipertensiunea pulmonară reprezintă o altă complicație frecventă a bolii Gaucher. Pacienții care au fost supuși splenectomiei prezintă un risc crescut de hipertensiune arterială pulmonară [2].



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

Tipul 2 de boală Gaucher este mai puțin comun și se caracterizează prin evoluție rapidă neurodegenerativă cu implicare viscerală extinsă și deces în primii 2 ani.

Tipul 3 de boală Gaucher prezintă manifestări clinice intermediare între cele ale tipului 1 și 2 care debutează în copilărie, iar decesul apare la 10-15 ani. Afectarea neurologică debutează tardiv și este mai puțin severă față de tipul 2 de boală [3].

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

În data de 6 iunie 2010 medicamentului cu DCI velaglucerază alfa i s-a acordat, de către Comisia Europeană, statutul de orfan (EU/3/10/752), pentru indicația „tratamentul bolii Gaucher” în baza îndeplinirii a 3 condiții:

- 1) se administrează într-o patologie considerată gravă;
- 2) există și alte metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament, la momentul evaluării medicamentului
- 3) boala este rară (3 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE) sau tratamentul necesită investiții destul de mari.

Velaglucerază alfa este o glicoproteină produsă prin tehnologia de activare genetică într-o linie celulară umană și are rolul de a suplimenta sau înlocui beta-glucoocerebrozidaza, enzima deficientă implicată în apariția bolii Gaucher.

La momentul evaluării velaglucerazei alfa ca medicament orfan, boala Gaucher afecta 3 persoane din 10.000 de locuitori din UE, iar principalele terapii medicamentoase erau reprezentate de imiglucerază, o β -glucozidază acidă recombinantă cu rolul de a substitui activitatea enzimatică deficientă (terapie de linia I) și respectiv de miglustat, un inhibitor al glucozilceramid sintetazei (enzimă responsabilă de prima etapă a sintezei majorității glicolipidelor) ca terapie de linia II-a, când tratamentul de substituție enzimatică nu reprezintă o opțiune.

Experții Comisiei Europene au evaluat suficiente informații, care au demonstrat că velaglucerază alfa prezintă un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu boala Gaucher, reprezentând o alternativă la tratamentul cu imiglucerază, cu un potențial imunogenic, mai scăzut decât cel al imiglucerazei [4].

La scurt timp după primirea statutului de orfan, medicamentul velagluceraza alfa a fost evaluat în vederea acordării autorizației de punere pe piață.

Prin urmare, în perioada 7-8 iulie 2010, experții din cadrul Comitetului pentru medicamente orfane (COMP) au reevaluat medicamentul pentru a stabili dacă la momentul în care va primi autorizația de punere pe piață velagluceraza alfa va îndeplini criteriile esențiale pentru menținerea încadrării ca orfan.

Concluziile în urma reevaluării, au fost următoarele:

- statusul de boală severă a rămas neschimbat,



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

- prevalența bolii la momentul reevaluării (3 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE),
- rezultatele studiilor clinice efectuate au evidențiat că velagluceraza alfa nu este inferioară imiglucerazei
- velaglucerază alfa a prezentat un beneficiu important comparativ cu imigluceraza, justificat de contribuția semnificativă la terapia bolii Gaucher, în condițiile în care netratat pacientul cu boală Gaucher tipul 1 avea o speranță de viață redusă, iar tratamentul cu imiglucerază nu era disponibil pentru toți pacienții eligibili datorită unor probleme persistente de aprovizionare cu acest medicament în UE
- velaglucerază alfa a prezentat un mecanism de acțiune diferit de cel al miglustatului, acesta din urmă fiind indicat doar pacienților cărora nu li se recomanda terapia de substituție enzimatică.

Raportul publicat în data de 10 septembrie 2010 pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului reflectă opinia pozitivă a experților din cadrul COMP de menținere a statutului de medicament orfan pentru velaglucerază alfa [5].

În data de 26 august 2010, medicamentul cu DCI velaglucerase alfa a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială VPRIV [6].

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL ÎN BOALA GAUCHER

Conform ghidului belgian de diagnostic, tratament și monitorizare a bolii Gaucher publicat în anul 2004, terapia de substituție enzimatică reprezintă tratamentul standard pentru pacienții cu tipul 1 și 3 de boală Gaucher. În cazul formelor neuronopatice cronice, administrarea terapiei de substituție enzimatică este eficace și sigură ea determinând ameliorarea simptomelor care nu sunt determinate de afectarea neuronală. Administrată în cazul formelor acute neuronopatice ale bolii Gaucher, terapia de substituție enzimatică nu aduce nici un beneficiu terapeutic. Totuși, în cazurile de afectare bulbară severă această terapie poate fi utilizată în scop paliativ, pentru ameliorarea simptomelor viscerale [7].

În ghidul belgian revizuit în mai 2016, se precizează că administrarea incipientă a terapiei de substituție enzimatică în doză optimă determină ameliorarea semnificativă a hepatosplenomegaliei, a parametrilor hematologici și a afectării osoase. Efectele benefice ale terapiei enzimatică îmbunătățesc calitatea vieții acestor pacienți [8].

În ghidul britanic pentru evaluarea, monitorizarea și tratamentul bolii Gaucher la pacienții pediatrici, publicat în 2012, se recomandă ca terapia de substituție enzimatică să fie administrată tuturor pacienților pediatrici diagnosticați cu tipul 1 și 3 de boală Gaucher. De asemenea, se amintește că nu există dovezi care să evidențieze că afectarea neurologică a pacienților cu tipul 2 de boală Gaucher s-ar ameliora sub terapia enzimatică [9].





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

Recomandările Societății Europene de Pediatrie privind managementul bolii Gaucher la copii, publicate în anul 2012, prevăd administrarea terapiei de substituție enzimatică tuturor pacienților pediatrici simptomatici cu tipul 1 și 3 de boală Gaucher, în scopul prevenirii progresiei bolii și îmbunătățirii calității vieții acestor pacienților. Răspunsul la tratament va determina frecvența monitorizării bolii și stabilirea dozei optime din medicamentele enzimatiche. Pentru tipul 2 de boală Gaucher, tratamentul este suportiv[10].

Ghidul clinic croat pentru diagnosticul și managementul pacienților adulți cu boală Gaucher, publicat în anul 2014, menționează terapia de substituție enzimatică ca fiind o terapie eficientă care administrată în stadiul incipient al bolii determină ameliorarea semnificativă a bolii și implicit a calității vieții acestor pacienți [11].

5. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA PENTRU BOALA GAUCHER

În prezent, tratamentul compensat în România pentru boala Gaucher este reprezentat de medicamentele cu DCI-urile imiglucerasum și miglustatum.

Conform RCP-ului Cerezyme, imiglucerasum este indicată ca tratament de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Gaucher non-neuronopată (Tip 1) sau neuronopată cronică (Tip 3), care prezintă manifestări clinice semnificative non-neurologice ale bolii.

Manifestările non-neurologice ale bolii Gaucher includ una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni:

- anemie, după excluderea altor cauze, cum este deficitul de fier
- trombocitopenie
- boală osoasă, după excluderea altor cauze, cum este carența vitaminei D
- hepatomegalie sau splenomegalie [2].

Conform RCP-ului Zavesca, miglustatul este indicat la pacienți adulți, pentru tratamentul pe cale orală al bolii Gaucher de tip 1, ușoară până la moderată. Zavesca poate fi utilizată numai în tratamentul pacienților care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică [12].

În HG 720/2008 modificat și completat în 23 octombrie 2015, cele două medicamente sunt menționate în sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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, la G29 Boala Gaucher, pozițiile 1 și 2 [13].

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI velaglucerasum alfa este rambursat în 23 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cipru, Croația, Republica Cehă, Danemarca,



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

Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Ungaria, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Polonia, Slovacia, Slovenia, Suedia, Spania.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 23 țări	25
Total Punctaj	80

8. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Velaglucerase alfa **întrunește punctajul de admitere necondiționată** 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.

9. RECOMANDĂRI

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Velaglucerase alfa având indicația:

- **terapie de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher.**

Referințe bibliografice:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vpriv 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001249/WC500096382.pdf, accesat în luna august 2016
2. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Cerezyme 200 U Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000157/WC500024112.pdf, accesat în luna august 2016
3. Tinsley R. Harrison, Principles of Internal Medicine, ed. a 14-a, vol 2, p.2393;
4. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/169787/2010 Rev.1, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500094025.pdf, accesat în luna august 2016



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

5. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/433831/2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2010/09/WC500096728.pdf, accesat în luna august 2016
6. Vpriv, velaglucerase alfa, Authorisation details, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001249/human_med_001381.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, accesat în luna august 2016
7. The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Monitoring of Gaucher's Disease, 2004
8. Belgian expert opinion, for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's Disease, http://cema.uza.be/static/documenten/informatie_metabole_ziekten/Belgian%20Expert%20Opinion%20for%20Diagnosis,%20Treatment%20an%20Monitoring%20of%20Gaucher.pdf, accesat în luna august 2016
9. The Paediatric Gaucher Disease in England: Guidelines for Assessment, Monitoring, and Enzyme Replacement Therapy, 2012
10. Paige Kaplan et al. Revised recommendations for the management of gaucher disease in children, <http://link.springer.com/article/10.1007/s00431-012-1771-z>, accesat în luna august 2016
11. Merkler M,, Gaucher disease-guidelines for diagnosis and management of adult patients, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154180>, accesat în luna august 2016
12. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Zavesca 100 mg capsule, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000435/WC500046726.pdf , accesat în luna august 2016
13. HOTĂRÂRE Nr. 720 din 9 iulie 2008, pentru aprobarea Listei 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, Text în vigoare începând cu data de 23 octombrie 2015

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu