



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ELOSULFASE ALFA

INDICAȚIA: MUCOPOLIZAHARIDOZA TIP IVA

Data depunerii dosarului	01.11.2017
Numărul dosarului	32563

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Elosulfase Alfa

1.2. DC: Vimizim ▼

1.3 Cod ATC: A16AB12

1.4. Data eliberării APP: 28/04/2014

1.5. Deținătorul de APP: BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	1 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	1 Flacon de 5 ml x 5 mg alfa elosulfaza

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	3837,94 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	3837,94 lei



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Vimizim (EMA 28.02.2019)

Indicație terapeutică	Doza și volumul recomandate	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>Tratamentul mucopolizah aridozei tip IVA (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienții de orice vârstă.</p>	<p>Tratamentul cu Vimizim trebuie supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea de Vimizim trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face față urgențelor medicale. Administrarea la domiciliu sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății instruit corespunzător poate fi avută în vedere pentru pacienții care tolerează bine perfuziile</p> <p>Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greutatea pacientului (kg) înmulțită cu 2 (mg/kg) = Doza pacientului (mg) • Doza pacientului (mg) împărțită la 1 (mg/ml concentrat de Vimizim) = Numărul total de ml de Vimizim • Cantitatea totală (ml) de Vimizim împărțită la 5 ml per flacon = Numărul total de flacoane • Pacienților care cântăresc < 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. • Pacienților care cântăresc 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. <p>Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).</p> <p>Din cauza posibilelor reacții de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.</p>	<p>Tratamentul se desfășoară după programul de dozare detaliat în RCP.</p> <p>Tratamentul poate fi început la vârste cât mai fragede posibile, fiind conceput pentru utilizarea pe termen lung.</p> <p>Tratament cronic pe toată durata vieții.</p>

Tabelul 1: Volume și viteze de perfuzie recomandate*

Greutatea pacientului (kg)	Volumul total de perfuzie (ml)	Pasul 1 Viteza de perfuzie inițială 0-15 de minute (ml/oră)	Pasul 2 15-30 de minute (ml/oră)	Pasul 3 30-45 de minute (ml/oră)	Pasul 4 45-60 de minute (ml/oră)	Pasul 5 60-75 de minute (ml/oră)	Pasul 6 75-90 de minute (ml/oră)	Pasul 7 90+ minute (ml/oră)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcție de cât tolerează pacientul.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, DDD pentru elosulfază alfa este 20mg.



2. MUCOPOLIZAHARIDOZA TIP IVA

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.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă și este cauzată de deficiența enzimei lizozomale N-acetylglucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parțial degradați de tipul keratan-sulfat (KS) și condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codantă (*galns*) se află pe brațul lung al cromozomului 16 (16q24.3). Mai există și un alt tip al sindromului Morquio, tipul B, (MPS IVB, mucopolizaharidoza tip IVB) în care deficiențele congenitale se datorează absenței sau disfuncționalității enzimei B-galactozidaza, codată de o genă diferită aflată pe brațul scurt al cromozomului 3 (3p.21.33).

Din punct de vedere al incidenței, tipul A este mai des întâlnit decât tipul B.

Absorbția de enzime de către celule în lizozomi este mediată de receptorii manozo-6-fosfat cation-independenți, fapt ce duce la restaurarea activității GALNS și a clearance-ului de KS și C6S.

Acumularea acestor GAG duce la disfuncția generală celulară, a țesuturilor și a organelor, tabloul clinic variind mult în funcție de momentul declanșării simptomatologiei, de spectrul său și de viteza de progresie a patologiei.

Manifestările MPS IVA pot fi *scheletice* și *non-scheletice*.

Printre cele *non-scheletice* amintim: probleme de tip respirator, oftalmologic, ORL, cardiace, hepatomegalie, splenomegalie, atonie.

Manifestările cardiace: cardiomiopatie, valvulopatii corelate cu acumularea GAG în miocard, valvele miocardice și în miointima arterelor coronare.

Manifestările respiratorii: obstrucția traheală și insuficiența respiratorie printre primele cauze de mortalitate la pacienții diagnosticați cu MPS IVA (Doherty C. 2017) datorite depunerii GAG pe pereții căilor respiratorii, deformării coloanei vertebrale, traheobronhomalaciei și secrețiilor vâscoase.

La nivelul sistemului locomotor, sunt afectate organe precum oase, ligamente, cartilajii, precum și matricea extracelulară a acestor țesuturi împiedicând osificarea endocondrală și condrogenza (Khan S. 2017).

Pacienții diagnosticați cu MPS IVA prezintă caracteristici fizice distincte, mai ales la nivel scheletal precum: displazie scheletală cu nanism disproporționat, anomalii dentare, gât scurt, compresiune medulară, instabilitate atlantoaxială, stenoză cervicală cu displazia procesului odontoid, cifoscolioza, pectus carinatum, coxa valga, genu valgum, platispondilia corpurilor vertebrale, displazie epifizeală articulară (laxitate articulară), aplatizarea cutiei toracice, obstrucție traheală, complicații pulmonare și o concentrație crescută de keratan-sulfat în sânge și urină. Cu toate că majoritatea pacienților au un aspect normal la naștere, majoritatea anomaliilor scheletale se dezvoltă în primii ani de viață.

Pacienții cu forme severe de MPS IVA rareori supraviețuiesc peste 20 de ani, iar cauzele cele mai frecvente ale mortalității și morbidității sunt compresiunea medulară, instabilitatea la nivelul vertebrelor C1-C2 și compromiterea căilor respiratorii.

Din cauza tabloului clinic complex și pentru a trata complicațiile ortopedice, pacienții necesită numeroase intervenții chirurgicale precum: decompresiune medulară cervicală cu fuziune, osteotomia membrelor, hemiepifizeodeza și reconstrucția sau înlocuirea articulației șoldului. Cu toate acestea, până la vârsta de 20 ani, acești pacienți nu-și vor recăpăta mobilitatea și vor deveni dependenți de scaunul cu roțile.



Pacienții cu forme atenuate de boală pot supraviețui peste vârsta de 70 ani. Datorită acestei variabilități fenotipice, diagnosticul de certitudine poate fi întârziat.

Calitatea vieții pacienților MPS IVA este afectată de progresia bolii datorită frecvenței crescute a infecțiilor comparativ cu restul populației, afectarea vizuală și auditivă, reducerea mobilității, a rezistenței la efort și de complexe intervenții chirurgicale la care sunt supuși, cât și de complicațiile acestora.

Unii pacienți au o formă deosebit de severă a bolii, cu debut precoce, cu o morbiditate crescută și o progresie rapidă, în timp ce alți pacienți prezintă o formă mai atenuată. Semnele și simptomele apar de obicei în copilăria timpurie, iar peste 70% dintre persoanele afectate prezintă semne de boală înainte de vârsta de 3 ani.

În MPS IVA manifestările clinice pot varia de la forme ușoare până la forme severe datorită unei game largi de mutații genice. Severitatea bolii este influențată de perioada de debut, care depinde de activitatea enzimatică reziduală. Simptomele apar atunci când activitatea reziduală enzimatică scade sub 10%. Aproximativ 70% din pacienți au forma clasică a bolii (forma severă).

Incidența raportată a acestei boli variază de la 1 caz la 76 000 de nașteri (Irlanda de Nord) până la 1 caz la 640 000 de nașteri (vestul Australiei).

Prevalența bolii în România este oficial necunoscută, solicitantul prezentând în dosarul depus cazul singurului pacient diagnosticat în România.

În privința polimorfismului, s-au identificat până în prezent 220 mutații ale genei codante *galns*. Cea mai frecventă mutație este prezentă în mai puțin din 9 % din pacienții diagnosticați cu sindromul Morquio, determinând o mare heterogenitate în privința tabloului clinic, severității bolii și ratei de progresie a bolii.

Tratament

Posibilitățile terapeutice ale pacientului român sunt kinoterapia, tratamentul cardiologic pentru controlul tensiunii arteriale și al insuficienței cardiace, precum și inițierea tratamentului de substituție enzimatică pentru încetinirea progresiei complicațiilor bolii, vizând îmbunătățirea funcției cardiace și pulmonare cu îmbunătățirea calității vieții.

Alfa elosulfaza (Vimizim, Biomarin), o terapie de substituție enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane *galns* și este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicație anti-inflamatorie non-steroidiană și tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuiește enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipsește la pacienții cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studiilor clinice că tratamentul îmbunătățește mersul și scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.



Studii clinice

235 de pacienți cu MPS IVA au fost înrolați și expuși la Vimizim în cadrul a șase studii clinice care au evaluat impactul tratamentului asupra manifestărilor sistemice ale MPS IVA pe diferite domenii incluzând rezistența la efort, funcția respiratorie, viteza de creștere, mobilitatea, cât și KS din urină.

Siguranța și eficacitatea Vimizim au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3 efectuat pe 176 de pacienți cu MPS IVA, cu vârste cuprinse între 5 și 57 de ani. Majoritatea pacienților aveau talie mică, un nivel afectat al rezistenței la efort și simptome musculo-scheletice. Pacienții care, la momentul începerii studiului, au putut parcurge o distanță mai mare de 30 de metri (m), dar mai mică de 325 m în cadrul testului de mers pe jos 6 minute (Minute Walk Test, MWT), au fost înrolați în studiu.

Pacienții au primit alfa elosulfază 2 mg/kg o dată pe săptămână (n=58) sau 2 mg/kg o dată la două săptămâni (n=59), sau placebo (n=59) pe o perioadă totală de 24 de săptămâni. Toți pacienții au fost tratați cu antihistaminice înainte de fiecare perfuzie. **Criteriul principal de evaluare** a fost reprezentat de modificarea față de valoarea inițială în săptămâna 24 privind distanța parcursă în cadrul testului de mers pe jos 6 minute în comparație cu placebo.

Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de modificarea față de valoarea inițială în săptămâna 24 privind testul de 3 minute de urcare a treptelor (Minute Stair Climb Test, MSCT) și valorile de KS din urină.

În total, 173 de pacienți au fost înrolați ulterior în cadrul **studiului de extensie** în care pacienții au primit 2 mg/kg de alfa elosulfază o dată pe săptămână sau 2 mg/kg o dată la două săptămâni, și apoi toți au fost schimbați la 2 mg/kg o dată pe săptămână în funcție de disponibilitatea rezultatelor din săptămâna 24.

Rezultatele obținute în privința criteriilor principale și secundare sunt prezentate în tabelul 2.

Efectul tratamentului evaluat privind distanța parcursă în 6 minute, în comparație cu placebo, a fost de 22,5 m (IC95% : [4,0, 40,9]; p=0,0174) pentru regimul de 2 mg/kg per săptămână. Efectul tratamentului evaluat privind treptele urcate pe minut, în comparație cu placebo, a fost de 1,1 trepte/minut (CI95, -2,1, 4,4; p=0,4935) pentru regimul de 2 mg/kg per săptămână. Efectul tratamentului evaluat pentru modificarea procentului de KS din urină, în comparație cu placebo, a fost de -40,7 % (CI95, -49,0, -32,4; p<0,0001) pentru regimul de 2 mg/kg per săptămână. Diferența a fost cea mai mare între grupul care a primit placebo și grupul care a primit tratament săptămânal cu alfa elosulfază pentru toate criteriile de evaluare. Rezultatele regimului cu alfa elosulfază administrat o dată la două săptămâni privind distanța parcursă pe jos în 6 minute sau treptele urcate pe minut, au fost comparabile cu cele ale grupului placebo.



Tabel 2: Rezultatele studiului clinic controlat cu placebo la 2mg/ kg /săptămâna

	Vimizim			Placebo			Vimizim versus Placebo
	Începutul studiului	Săptămâna 24	Schimbare	Începutul studiului	Săptămâna 24	Schimbare	Diferență de schimbări
N	58	57*	57	59	59	59	
Testul de mers pe jos 6 minute (metri)							
Media ± Deviația standard (DS)	203,9 ± 76,32	243,3 ± 83,53	36,5 ± 58,49	211,9 ± 69,88	225,4 ± 83,22	13,5 ± 50,63	22,5 (CI ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Media bazată pe model [‡] (95% II) valoarea p							
Testul de 3 minute de urcare a treptelor (trepte/minut)							
Media ± Deviația standard (DS)	29,6 ± 16,44	34,9 ± 18,39	4,8 ± 8,06	30,0 ± 14,05	33,6 ± 18,36	3,6 ± 8,51	1,1 (II ₉₅ , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Media bazată pe model [‡] (95% II) valoarea p							

* Un pacient din grupul Vimizim a renunțat după 1 perfuzie

‡ Media bazată pe model a Vimizim versus placebo, ajustată pentru valoarea inițială

În cadrul studiilor de extensie adiționale, pacienții care au primit alfa elosulfază 2 mg/kg o dată pe săptămână, au prezentat o menținere a îmbunătățirii inițiale a rezistenței și o reducere neîntreruptă a KS din urină până la 156 de săptămâni.

Imunogenicitate

Toți pacienții au dezvoltat anticorpi la alfa elosulfază în cadrul studiilor clinice. Aproximativ 80% din pacienți au dezvoltat anticorpi de neutralizare capabili să inhibe alfa elosulfaza să se lege de receptorul manozo-6-fosfat cation-independent. S-au observat îmbunătățiri durabile privind măsurile de eficacitate și reducerile valorii de keratan sulfat (KS) din urină în timp pe parcursul studiilor, în pofida prezenței anticorpilor anti alfa elosulfază. Nu s-au evidențiat corelații între titruri mai mari de anticorpi sau prezența anticorpilor de neutralizare și reducerea eficacității sau apariția anafilaxiei sau a altor reacții de hipersensibilitate. S-au observat anticorpi IgE anti alfa elosulfază la ≤ 10% din pacienții tratați și care nu au avut complet legătură cu anafilaxia sau alte reacții de hipersensibilitate și/sau întreruperea tratamentului.

Totuși, pacienții cu răspunsuri pozitive ale anticorpilor de neutralizare au avut valori scăzute ale clearance-ului (CL) total și valoarea medie a timpului de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) prelungit. În pofida modificării profilului farmacocinetic, prezența anticorpilor de neutralizare nu a afectat farmacodinamica, eficacitatea sau siguranța pacienților care au fost tratați cu alfa elosulfază. Nu s-au observat acumulări de alfa elosulfază în plasmă în urma dozajului săptămânal.

Studii observationale

325 de pacienți diagnosticați cu MPS IVA au fost urmăriți până la 10 ani, într-un important studiu observational de istorie naturală a patologiei (MOR-001). Acest studiu sugerează că progresia bolii în timp determină reducerea duranței, limitează creșterea și restricționează activitățile zilnice ale pacienților.



Morquio A Registry Study (MARS) este un registru internațional pentru pacienții diagnosticați cu MPS IVA, care colectează date de istorie naturală, date clinice, date raportate de către pacient (*patient-reported outcomes-PRO*), cât și date de eficacitate pe termen lung și de siguranța a pacienților tratați cu **alfa elosulfaza** (Montaño AM. 2007). Acest registru poate fi o sursă importantă de date de tipul 'real-world' și ar fi important ca și pacienții din România să poată fi înscriși. Astfel, ar putea fi elucidate unele discrepanțe descrise în studiile internaționale între datele rezultate din studiile clinice și mărturisirile pacienților.

Considerații

Din studiile internaționale, reiese că introducerea tratamentului cu **alfa elosulfaza** poate avea implicații semnificative pentru serviciile de specialitate din spitalele publice, chiar dacă numărul pacienților este mic.

Experții clinicieni internaționali sunt de părere că pacienții tratați cu **alfa elosulfaza** au prezentat îmbunătățiri ale stării lor clinice dincolo de cele atribuite efectiv efectului placebo care au cuprins: îmbunătățirea •andurantei, •a funcției pulmonare, a celor •antropometrice, •a dependenței de scaunul cu roțile și •a calității vieții. Experții străini mai descriu și efecte pozitive asupra •somnului, •durerii, •nivelului de energie, •fatigabilității, •dexterității, •abilității de a efectua și finaliza activitățile de zi cu zi. Totuși aceste beneficii nu erau cunoscute la debutul studiilor clinice cu **alfa elosulfaza** (deci aceste studii nu au fost concepute să le captureze). În continuare însă există nevoia de a valida cu dovezi și date robuste aceste afirmații.

Luând în considerare faptul că pacienții înrolați în studiile clinice au prezentat reacții adverse în timpul tratamentului este importantă existența și aplicarea protocoalelor locale pentru managementul lor adecvat cât și raportarea lor corectă de către clinicieni.

3. RECOMANDARILE GHIDULUI EUROPEAN IN TRATAMENTUL MUCOPOLIZAHARIDOZEI TIP IVA

Un ghid internațional al experților despre managementul și tratamentul sindromului Morquio A a fost publicat în 2015 (Hendriksz CJ. 2015). Acest ghid a fost rezultatul unor întâlniri succesive sponsorizate de către compania producătoare care au regrupat un panel multidisciplinar de 26 experți clinicieni mondiali specialiști în pediatrie, genetică, ortopedie, pneumologie, cardiologie, anestezie și terapie intensivă. Din cazurile observate, experții au decis că pacienții nu pot fi clasificați în diferite subgrupuri în funcție de tabloul clinic, severitatea bolii și/sau viteza de progresie. Aceste observații au avut la bază heterogenitatea genotipurilor și a fenotipurilor, puținele date de istorie naturală și fiziopatologie a bolii, cât și observația că pacienții pot prezenta, spre exemplu, talie normală și afectarea severă a funcției respiratorii.

Chiar dacă GAG din urină și testarea activității enzimatică într-o picătură uscată de sânge poate ridica o suspiciune, un diagnostic definitiv presupune demonstrarea unei activități reduse a proteinei *galns* în leucocite sau în fibroblaști. Analiza moleculară poate fi efectuată pentru o confirmare finală a diagnosticului.

Diagnostic

Datorită naturii progresive a sindromului Morquio, o diagnosticare precoce este critică pentru optimizarea rezultatelor obținute de pacient. Tabloul clinic atrage suspiciuni din cauza unui grup de manifestări multisistemice clinice sau descoperiri radiologice. Diagnosticul pozitiv este facilitat într-un centru de boli metabolice sau de genetică și depinde de examenul clinic, imagistic și testarea biochimică într-un laborator de specialitate. În 2013 a fost publicat un algoritm de diagnosticare pentru MPS IVA ([Wood TC, 2013](#)) precum este ilustrat în figura de mai jos.

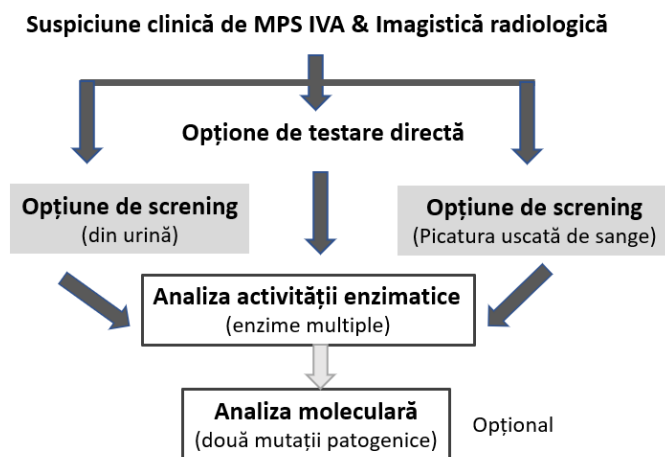


Figura 1. Algoritm diagnosticare pentru MPSIVA (adaptat după [Wood TC, 2013](#))

Datorită rarității diagnosticului acesta trebuie confirmat. Diagnosticul poate fi întârziat la pacienții care nu prezintă semnele clasice inițiale ale bolii. De asemenea testele de screening pentru MPS IVA pot determina rezultate fals negative. Astfel că valoarea proteinelor totale GAG în urină poate să nu fie ridicată la pacienții MPS IVA, mai ales la pacienții cu vârste mai mari, deoarece valorile KS scad cu vârsta și pot atinge valorile superioare întâlnite la persoanele neafectate. Totodată nu toți pacienții au valori ridicate ale KS, iar aceste valori pot fi ridicate și în alte patologii, deci valorile KS nu ar trebui folosite ca și instrument de diagnostic în MPS IVA. De menționat și faptul că deși opțională în diagnosticare, valoarea activității enzimatică în picătura uscată de sânge, poate depinde și de stabilitatea enzimei și de condițiile de stocare. Ca recomandare, pe baza celor afirmate anterior se testează activitatea enzimatică în leucocite și fibroblaști nu numai când screeningul este pozitiv sau neconcludent, dar și când este negativ dar în prezența informațiilor clinico- radiologice sugestive pentru MPS IVA. În cazul în care rezultatul acestei analize nu este concludent, testul trebuie repetat și trebuie continuată investigația cu o analiză genetică. Este recomandată nu numai confirmarea diagnosticului pozitiv de MPS IVA, dar și eliminarea suspiciunilor altor deficiențe lizozomale ce prezintă deficiențe secundare ale proteinei *galns* precum MPS II, III, MPS VI și alte deficiențe multiple de sulfatază. Un diagnostic corect este esențial în decizia terapeutică.

În partea de recomandări de management sunt enumerate următoarele principii:

- modalități terapeutice pentru furnizarea enzimei deficitare
- o abordare multidisciplinară
- testări precoce



În ceea ce privește managementul manifestărilor simptomatice, sunt prezentate detaliat fiecare în parte:

- manifestările musculo-scheletale
- manifestările respiratorii
- manifestările cardiovasculare
- manifestările neurologice
- manifestările oftalmologice
- manifestările orl
- manifestările abdominale
- manifestările dentare
- evaluări generale.

În acest ghid, pentru manifestările multiple și posibile ale bolii, managementul constă mai ales în tratament simptomatic și tratament suportiv. În prezentul ghid, sunt discutate mai pe larg două posibilități de tratamente sistemice:

1. **alfa elosulfaza** pentru care ghidul recomandă ca tratamentul să fie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului de sindrom Morquio A.
2. terapie cu celule stem hematopoietice (HSCT) pentru care panelul de experți afirmă că până la momentul publicării acestui ghid nu existau suficiente date clinice pentru a evalua eficacitatea acestei terapii pentru pacienții diagnosticați cu sindromul Morquio A.

4. EVALUARILE RAPOARTELOR DIN FRANȚA, MAREA BRITANIE ȘI GERMANIA

4.1 HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)

Înalta Autoritate pentru Sănătate, instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Franța a publicat în data de 1 octombrie 2014, în urma evaluării **alfa elosulfaza** în *tratamentul MPS IVA indiferent de vârsta pacienților*, raportul său ([CT13698](#)).

Pentru tratamentul cu **alfa elosulfaza** în MPS IVA, autoritatea franceză, apreciază beneficiul medical (SMR) ca fiind **important**, iar ameliorarea beneficiului medical (ASMR) ca fiind **moderată**, ținând cont totodată de gravitatea patologiei, de faptul că singurele alternative terapeutice disponibile sunt paliative, și de faptul că eficacitatea modestă a **alfa elosulfaza** la testul mersului, a fost demonstrată pe termen scurt.

Alfa elosulfaza este singurul tratament substitutiv în MPS IVA care și-a demonstrat eficacitatea pe termen scurt. Se recomandă inițierea sa la prima diagnosticare și cel mai precoce posibil, sub rezerva verificării eficacității sale pe termen lung.

Comisia recomandă obținerea și analiza datelor de monitorizare a eficacității pe termen lung pentru toți pacienții diagnosticați cu MPS IVA în Franța. Comisia va reevalua Vimizim (**alfa elosulfaza**) pe baza acestor date în maximum 5 ani de la prezenta publicare. Comisia de evaluare a ridicat problema screening-ului neonatal pentru MPS IVA.



4.2 NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)

Institutul National pentru Excelența în Sănătate, instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor a evaluat **alfa elosulfaza** pentru *tratamentul MPS IVA la adulti și copii* în decembrie 2015 (HST2). Din raportul publicat pe site-ul instituției din Marea Britanie, reținem unele aspecte de considerat.

La momentul evaluării, NICE estima un număr de 88 de pacienți diagnosticați în Anglia, cu 3 noi diagnosticări anuale estimate, dintre care 74-77 pacienți erau considerați eligibili pentru tratament de substituție enzimatică cu **alfa elosulfaza**.

Comitetul de evaluare a considerat că unele beneficii ale tratamentului cu **alfa elosulfaza** au fost probabil corect evidențiate în studiile clinice, dar multe din adevăratele beneficii pe termen lung ale terapiei rămân încă necunoscute.

NICE consideră importantă trasarea unor principii care să ghideze clinicienii practicieni în privința **criteriilor de inițiere și discontinuitate a tratamentului** chiar dacă aceste criterii ar trebui individualizate în funcție de pacient. Se propune ca pacienții diagnosticați într-un stadiu incipient al bolii care ar putea răspunde mai bine la tratament, comparativ cu cei aflați într-un stadiu sever al bolii care ar putea să nu răspundă în aceeași măsură la tratament, să fie primii care să-l primească. Tratamentul odată inițiat, ar putea fi întrerupt în cazul pacienților care nu răspund deloc la tratament sau la cei care nu reușesc să respecte în totalitate programul de terapie. Aceste posibile scenarii trebuie discutate și explicate pacientului înainte de inițierea tratamentului pentru ca așteptările sale de la tratament să fie luate în considerare și pentru ca pacientul să-și dea consimțământul în cazul unui posibil scenariu clinic de întrerupere a tratamentului.

Se pare din cele afirmate de experții clinicieni britanici, că beneficiile tratamentului pot continua până la 2 ani după oprirea tratamentului, dar cum o analiză de impact a începerii și opririi tratamentului nu a fost realizată din lipsa unor dovezi clare, multe incertitudini nu ar putea servi ca bază solidă pentru o decizie corectă.

Pe baza evidențelor prezentate și analizate, NICE a considerat costul **alfa elosulfaza** încorporat în programul de acces al pacienților prea ridicat, pentru ca acest tratament să fie recomandat în afara unui alt tip de program negociat împreună cu deținătorul autorizației de punere pe piață pentru o durată de 5 ani (*managed access agreement*) care include:

- multiple alte reduceri aplicate la costurile totale suportate de spitalele publice din Anglia,
- monitorizarea pacienților beneficiari cu înscrierea acestora în registrul MARS,
- definirea criteriilor de inițiere și discontinuitate, cât și
- criteriile de răspuns pentru continuarea tratamentului, crescând astfel valoarea adăugată a tratamentului, într-un context general incert al beneficiilor clinice.

La finalul perioadei agreeate, se vor reevalua beneficiile clinice în prezența noilor dovezi, iar NICE va decide menținerea sau nu a recomandării de tratament, pacienții fiind informați deja despre aceste perspective și dându-și deja acordul.

În concluzie, NICE recomandă **alfa elosulfaza** pentru *tratamentul MPS IVA la adulti și copii*, în condițiile programului negociat pentru **alfa elosulfaza**.



4.3 SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)

În septembrie 2015 (SMC 1072/15), Consorțiul Medical Scoțian, instituția care evaluează tehnologiile medicale în Scoția, a evaluat medicamentul cu statut *ultra-orfan* (SMC)- **alfa elosulfaza** (Vimizim) pentru tratamentul MPS IVA la pacienții de toate vârstele, iar în urma analizei riguroase facute **nu a recomandat** folosirea acestei noi terapii în spitalele publice din Scoția.

S-a considerat că justificarea deținătorului autorizației de punere pe piață depusă la dosar, privind costul ridicat al terapiei în relație cu beneficiile medicale a fost insuficientă și mai mult, compania producătoare nu a prezentat o analiză economică suficient de robustă pentru a primi recomandarea favorabilă din partea SMC.

Pentru acest raport, SMC a ținut cont de punctul de vedere atât al comisiilor de specialiști din spitalele publice din Scoția, cât și al asociațiilor reprezentând cei 9 pacienți diagnosticați cu aceasta patologie la acel moment în Scoția.

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

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru **alfa elosulfaza** în tratamentul MPS IVA (EU/3/09/657) la data de 27 iulie 2009.

În momentul deciziei, sindromul Morquio A afecta mai puțin de 1,5 pacienți din 10 000 locuitori ai țărilor membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 504 800 000 locuitori (Eurostat 2009), estimând astfel 76 000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului pentru statutul de medicație orfană, nu existau alte metode satisfăcătoare de tratament aprobate în UE pentru în tratamentul MPS IVA. Tratamentele disponibile aveau ca scop ameliorarea simptomatologiei și includeau tratamentul chirurgical, medicamente antiinfecțioase și antiinflamatoare, antialgice cât și oxigenoterapie pentru pacienții cu probleme respiratorii.

Efectele produse de **alfa elosulfaza** au fost evaluate pe modele experimentale. La momentul depunerii dosarului pentru statutul de medicație orfană, nici un studiu clinic la pacienții cu MPS IVA nu demarase. La acea dată, **alfa elosulfaza** nu era autorizat în nici un alt stat al UE pentru tratamentul MPS IVA și nici nu fusese în prealabil desemnat medicament cu statut orfan nicăieri în lume.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției europene a medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 4 iunie 2009 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru **alfa elosulfaza**.

În data de 28 aprilie 2014 **alfa elosulfaza** (Vimizim) a fost primit autorizația de punere pe piața la nivel european pentru tratamentul MPS IVA la pacienții de orice vârstă.

Criteriile pe care s-a bazat opinia pozitivă a COMP au fost următoarele:

- gravitatea patologiei
- existența în UE a unor metode alternative în diagnosticarea, prevenția și tratamentul
- raritatea patologiei (afectarea a mai puțin de 5 din 10 000 de locuitori din UE) sau investiții importante.

Medicamentele cu statul *orfan* sunt evaluate din punct de vedere al activității lor potențiale



aflându-se sub continuă monitorizare.

Statutul de medicament orfan diferă de autorizația de punere pe piață, pentru care medicamentul trebuie să-și demonstreze calitatea, siguranța și eficacitatea.

6. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent, tratamentul medicamentos al mucopolizaharidozei tip IVA (sindromul Morquio A, MPS IVA) nu este compensat în România.

7. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiile reprezentantului pentru România cât și ale deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu **DCI Elosulfase Alfa** (Vimizim) este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Portugalia, Spania și Ungaria.

8. 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 Elosulfase Alfa în statele membre ale UE – 14 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	80

9. PRECIZARI DETM

Comisia de contestații întrunită în data de 25.09.2019 a admis Contestația DAPP care a depus completări în susținerea cererii anterior emiterii deciziei.

Conform Anexei 2 , pct I, subpunctul 17 : „Dacă în cursul perioadei de evaluare apar elemente noi legate de criteriile prevăzute în prezenta metodologie care pot duce la creșterea numărului de puncte ce se pot obține în cadrul procesului de evaluare a tehnologiilor medicale, deținătorul autorizației de punere pe piață sau reprezentantul legal al acestuia are dreptul să facă o revenire la solicitarea inițială și să depună documentele suplimentare care fac dovada elementelor apărute ulterior datei la care a fost depusă solicitarea inițială.”

Astfel, Comisia admite contestația și decide refacerea evaluării și a raportului de evaluare cu luarea în considerare a completărilor și clarificărilor aduse de solicitant în ceea ce privește atât numărul de țări cât și numele deținătorului autorizației de punere pe piață modificat față de momentul cererii inițiale, acesta fiind în prezent BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED.

10. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Elosulfase Alfa** **întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

11. RECOMANDARE

În vederea prescrierii ulterioare, este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Elosulfase Alfa** cu indicația: *"tratamentul mucopolizaharidozei tip IVA (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienții de orice vârstă"*.

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu