

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LARONIDASI ATC A16AB05 ALDURAZYME®

Presentata da Dr. F. Lilliu – Resp. UO Malattie del Metabolismo e screening neonatale – P.O. Microcitemico
ASL 8 Cagliari

In data luglio 2012

Per le seguenti motivazioni:

“la terapia con laronidasi è l'unica opzione terapeutica per la sostituzione enzimatica a lungo termine della mucopolisaccaridosi tipo I per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche nei pazienti non sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La Mucopolisaccaridosi I (MPS I) è una patologia rara che colpisce da 0,69 a 3,8 ogni 100.000 nati vivi, è eterogenea, progressiva e multisistemica. E' causata dalla carenza dell'enzima alfa-L-iduronidasi, che provoca l'accumulo progressivo di glicosaminoglicani (GAG) in tutti gli organi e tessuti. Tale accumulo conduce a manifestazioni cliniche multisistemiche e progressive di gravità variabile. Storicamente si riconoscono tre sindromi principali che rappresentano l'intero spettro della malattia: Hurler (fenotipo clinico più grave), Hurler-Scheie (fenotipo clinico intermedio) e Scheie (fenotipo clinico meno grave). Queste distinzioni sono state poste sulla base dell'età di comparsa dei primi sintomi, della rapidità di progressione della patologia e della sintomatologia preminente. Esiste un'estrema eterogeneità in termini di severità e sintomatologia all'interno di ogni fenotipo clinico ed anche sovrapposizione tra i diversi fenotipi. Attualmente, nonostante siano state individuate molte delle mutazioni responsabili, non è stato possibile stabilire una correlazione certa tra il genotipo (il gene mutato) e il fenotipo (la gravità dei sintomi e la loro progressione), anche se sono note alcune mutazioni che generalmente danno luogo a fenotipi più gravi. La malattia quindi consiste in un ampio spettro di fenotipi clinici eterogenei; ogni paziente è unico in termini di età e di esordio dei sintomi, progressione della patologia e comorbidità. I test di laboratorio, anche se utili per la conferma diagnostica, non sono predittivi della severità della patologia.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La più recente 'Consensus' europea, raggiunta da un gruppo di 15 esperti, ha individuato e standardizzato due approcci terapeutici: l'uso della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) – per la quale laronidasi è l'unico farmaco disponibile e il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), intervento terapeutico che in questi ultimi 10 anni ha visto crescere di molto le percentuali di successo. La scelta della terapia dipende per lo più da due fattori: la forma clinica con cui la malattia si presenta e l'età in cui viene fatta la diagnosi. Il fenotipo Hurler (MPS IH) è caratterizzato da rapida e progressiva degenerazione del sistema nervoso centrale (SNC); nel fenotipo Scheie (MPS IS) il SNC non è coinvolto e la durata della vita attesa è nella media. Tra questi due estremi vi

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

sono le forme intermedie. La Consensus ha dunque stabilito che per i pazienti Hurler che abbiano ricevuto una diagnosi prima dei due anni e mezzo di età, il trattamento da preferire sia il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Più del 90 per cento dei bimbi con il fenotipo Hurler che ricevono il trapianto da cordone ha un attecchimento completo e quasi la totalità torna ad avere una attività enzimatica nella norma in molti organi, anche se il trapianto non ha risultati di grande rilievo per quello che riguarda il danno scheletrico. Più dubbia, per gli esperti, rimane la strada da seguire con i pazienti che presentano una forma intermedia. Fino ad oggi, infatti, il trapianto è stato riservato quasi esclusivamente ai casi più gravi. Nonostante ciò questa ultima Consensus mostra un'apertura nuova al trapianto. E' stato stabilito che tutti i pazienti, sia quelli che sono candidati al trapianto sia quelli per cui questo procedimento non è indicato, possono comunque beneficiare della terapia enzimatica sostitutiva, che va dunque sempre cominciata il prima possibile (salvo naturalmente specifici motivi che non la rendono praticabile). Si è infatti ribadito che il trattamento con ERT aumenta la sopravvivenza nei pazienti che vengono poi avviati al trapianto e, in coloro che invece non lo saranno, rallenta comunque in maniera evidente la progressione della malattia; anche se non a livello del sistema nervoso centrale, almeno a livello muscoloscheletrico. Nel caso in cui questo sia possibile si comincerà prima la terapia sostitutiva e questa verrà proseguita anche durante quello che viene chiamato 'periodo finestra', cioè il tempo che passa dall'intervento fino al completo attecchimento e dunque alla produzione enzimatica autonoma, tempo che può durare anche qualche mese.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Aldurazyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi I (MPS I; deficit di α -L-iduronidasi), per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche della patologia.

Somministrazione

Il regime posologico consigliato di Aldurazyme è 100 UI/kg di peso corporeo, somministrato una volta la settimana per infusione endovenosa. La durata della terapia è indeterminata.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Considerata la natura di malattia rara della MPS I, gli studi si basano su popolazioni ridotte e/o su registri spontanei. Al momento è disponibile un solo RCT relativo all'efficacia di laronidasi con disegno in doppio cieco vs placebo. A seguito di 26 settimane di trattamento con 100U/Kg sono stati considerati gli endpoints primari della capacità respiratoria sotto sforzo e il test del la distanza percorsa su rettilineo in 6 minuti, ottenendo un incremento percentuale rispettivamente di 5,6 punti e 38,1 punti. I pazienti affetti da MPS I infatti hanno una ridotta capacità polmonare e ridotta escursione diaframmatica nonché un alterato sviluppo delle giunzioni articolari. A questi endpoints sono stati associati altre valutazioni secondarie necessarie ad una stima globale del quadro clinico, che si presenta sempre complesso, quali l'accumulo di GA nelle urine, la riduzione del volume epatico e splenico. Tutte le valutazioni hanno dato esito positivo in favore della terapia con laronidasi e non sono state rilevate AE rilevanti, posto che il 91% dei pazienti ha sviluppato IgG anti laronidasi. Tutti i pazienti

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

hanno completato lo studio e sono stati successivamente coinvolti in una estensione a sei anni che ha confermato la persistenza degli effetti favorevoli relativi agli endpoints precedentemente considerati. In generale i pazienti mostrano una migliorata performance nelle attività quotidiane dovuta alla ridotta progressione delle disfunzioni multi organo e ad uno sviluppo fisico più regolare; la terapia quindi si dimostra efficace nello stabilizzare e far regredire la sintomatologia eccetto che nelle manifestazioni neurologiche. Gli aspetti cognitivi migliorano probabilmente in conseguenza del positivo andamento delle condizioni generali. Di Wraith *et al.*, si riporta uno studio prospettico in aperto con 20 pazienti arruolati a ricevere laronidasi 100U/Kg per 52 settimane e valutati secondo endpoints primari e di efficacia quali il livello urinario di GAG, riduzione del volume epatico e del ventricolo cardiaco sinistro. La sicurezza della terapia è stata valutata sul GAG che si attesta su una media del 61,3% con una migliore risposta nei pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-laronidasi; il volume epatico si è mediamente ridotto del 69,5% mentre non è rilevabile una riduzione significativa del volume ventricolare e quindi un incremento della frazione di eiezione. I pazienti di età <2,5 anni hanno mostrato una evoluzione delle facoltà cognitive comparabile con soggetti sani legata probabilmente in maniera indiretta al miglioramento generale dello stato di salute. Gli autori medesimi indicano la necessità di follow-up a lungo termine per la valutazione degli effetti diretti e indiretti sulla sintomatologia neurologica. Lo studio di Tolar *et al.* considera l'associazione di laronidasi con HSCT per 11-14 settimane prima e 8 settimane dopo il trapianto al fine di ridurre la morbidità e migliorare la sopravvivenza. Accertata la sicurezza del trattamento combinato (nessuna caso di rigetto immunomediato) gli autori estenderebbero la raccomandazione d'uso a tutti i pazienti con MPS IH severa candidati a trapianto al fine di migliorarne l'outcome. Le Consensus Procedure europee del 2011, di cui al lavoro di Minke *et al.*, si basano sullo studio retrospettivo di quindici casi clinici e, oltre a fornire, raccomandazioni validate e condivise ha confermato gli outcomes delle due opzioni terapeutiche e della loro combinazione come la percentuale di sopravvivenza a HSCT attestata su percentuali >90%.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Negli studi clinici ha dimostrato efficacia nello stabilizzare e far regredire la sintomatologia nei pazienti non eleggibili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche e attualmente è l'unica terapia autorizzata.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Attualmente è l'unico farmaco autorizzato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi I (MPS I; deficit di α -L-iduronidasi), per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche della patologia

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Laronidasi – Aldurazyme® è una specialità registrata in fascia H e sottoposta a monitoraggio intensivo.
Prezzo ex factory: € 651,70

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Laronidasi negli studi clinici si è dimostrato efficace nello stabilizzare e far regredire la sintomatologia nei pazienti non eleggibili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Attualmente è l'unica opzione terapeutica per i pazienti con diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi I.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Minke H de Rue t Al: Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet Journal of Rare Disease 2011, 6:55;
2. Wraith J.E. et Al: The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. Expert Opin Pharmacother. 2005 Mar;6(3):489-506;
3. Tolar J. et Al: Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. Bone Marrow Transplant. 2008 Mar;41(6):531-5. Epub 2007 Nov 26;
4. Moore D. et Al: The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. Orphanet J Rare Dis. 2008 Sep 16;3:24. doi: 10.1186/1750-1172-3-24;
Pastores G.M. et Al: The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. Mol Genet Metab. 2007 May;91(1):37-47. Epub 2007 Mar 2;
5. Wraith J.E. et Al: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8;
6. Wraith J.E. et Al: Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). Pediatrics. 2007 Jul;120(1):e37-46. Epub 2007 Jun 4;
7. Kakkis E.D. et Al: Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med, Vol. 344, No. 3 Jan 18,2001;
8. Sifuentes M. et Al: A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab. 2007 Feb; 90(2):171-80. Epub 2006 Sep 29;
9. Lorne A. Et Al: Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics. 2009 Jan;123(1):229-40. doi: 10.1542/peds.2007-3847.