

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI VELAGLUCERASI ALFA A16AB10  
(VPRIV®)**

**Presentata da** Dott. F. Lilliu – S.C. Clinica Pediatrica ASL 8 di Cagliari;

**In data** luglio 2011

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*Trattamento della Malattia di Gaucher tipo I*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La Malattia di Gaucher è una patologia ereditaria rara da accumulo lisosomiale, causata dalla carenza dell'enzima glucocerebrosidasi (coinvolto nella degradazione dei glicosfingolipidi complessi): la carenza di questo enzima determina l'accumulo di glucosilceramide nei macrofagi che si accumulano nel fegato, nella milza nell'osso e nel midollo osseo, determinando epatomegalia, splenomegalia, alterazioni dello scheletro, anemia e trombocitopenia.

La Malattia di Tipo I (forma non neuropatica) colpisce 1 su 40.000-60.000 persone con una maggior prevalenza tra gli Ebrei Askenazi (frequenza che varia da 1 su 450 a 1 su 1000): in questo tipo di patologia il decorso e i sintomi sono molto variabili e l'esordio si può verificare a qualsiasi età; inoltre non vi è coinvolgimento neurologico.

Il Tipo II (forma neuropatica acuta) si manifesta entro il 4° mese di vita e sono presenti gravi alterazioni neurologiche, con sopravvivenza che non va oltre il secondo anno di vita; ha una frequenza di 1 ogni 100.000 nati.

Il Tipo III (forma neuropatica sub-acuta) associa i sintomi neurologici ai sintomi del Tipo I, si manifesta in genere in età prescolare, e i pazienti possono sopravvivere sino a 30-40 anni; l'incidenza è di circa 1 su 50.000-100.000.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Il trattamento standard è costituito dalla terapia enzimatica sostitutiva (TES o ERT, enzyme replacement therapy) con l'imiglucerasi (una forma modificata di  $\beta$ -glucosidasi acida umana prodotta mediante tecniche di DNA ricombinante da colture cellulari di ovaio di criceto cinese) che viene somministrata ogni due settimane a dosi comprese tra 30 UI/kg e 60 UI/kg. Purtroppo a partire da giugno 2009 vi sono stati problemi di produzione del farmaco, determinando una situazione di carenza di farmaco a livello mondiale, con conseguente impossibilità di somministrare il trattamento a molti pazienti.

Più recentemente è stato introdotto un inibitore di substrato, miglustat, che inibisce la sintesi di glucocerebroside agendo sull'enzima glucosilceramide sintetasi: questo farmaco viene somministrato per os (1 cpr 100 mg per 3 volte al giorno). E' indicato per il trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1 di pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata e per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

VPRIV è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.

#### Somministrazione

La dose raccomandata è 60 Unità/Unità/kg da somministrare a settimane alterne.

Al raggiungimento e al mantenimento degli obiettivi terapeutici è possibile effettuare aggiustamenti posologici su base individuale. Gli studi clinici hanno valutato dosaggi compresi tra 15 e 60 Unità/kg a settimane alterne. Dosi superiori a 60 Unità/kg non sono state valutate.

#### Effetti avversi e controindicazioni

Le reazioni avverse più gravi osservate nei pazienti partecipanti agli studi clinici erano reazioni da ipersensibilità. Le reazioni avverse più comuni erano reazioni da infusione. I sintomi delle reazioni da infusione osservati con maggiore frequenza includevano cefalea, vertigini, ipotensione, ipertensione, nausea, affaticamento/astenia e ipertensione/aumento della temperatura corporea. L'unica reazione avversa che ha comportato la sospensione del trattamento era una reazione da infusione.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La documentazione presentata per la registrazione è costituita da 4 studi clinici condotti su un totale di 113 pazienti.

Lo studio HGT-GCB-039 è stato considerato lo studio principale poiché è l'unico condotto versus farmaco attivo (imiglucerasi), mentre gli altri studi sono stati considerati di supporto.

#### Studio HGT-GCB-039

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha arruolato 35 pazienti che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere velaglucerasi o imiglucerasi. I pazienti erano affetti da malattia di Gaucher di Tipo I, di età >2 anni e non dovevano aver ricevuto alcuna terapia nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio. Ai pazienti è stato somministrato il farmaco a un dosaggio di 60 U/kg a settimane alterne per 39 settimane.

L'obiettivo primario di efficacia era la differenza rispetto al basale dei valori di Hgb tra i due gruppi di trattamento; endpoints secondari erano la differenza media e i cambiamenti in percentuale dal basale della conta piastrinica, del volume della milza e del fegato, dell'attività della chitotriosidasi, dei livelli di CCL18 (due marcatori biologici che spesso, ma non sempre, mostrano livelli elevati nei pazienti affetti dalla patologia) e il tempo di risposta all'innalzamento di Hgb >1 g/dL.

Dei 35 pazienti randomizzati, 34 hanno ricevuto il trattamento, 17 con imiglucerasi e 17 con velaglucerasi. Non vi sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda il cambiamento dei livelli di emoglobina rispetto al basale (endpoint di efficacia primario) né per gli endpoint secondari (conta piastrinica, dimensioni di fegato e milza, livelli di chitotriosidasi plasmatica, livelli di CCL18 e tempo di aumento dell'Hgb).

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

Su richiesta del CHMP dell'EMA è stata effettuata un'analisi della percentuale di risposta per l'Hgb, la conta piastrinica, il volume di fegato e milza. Nel gruppo velaglucerasi alfa l'aumento di Hgb è stato buono nel 52,9% dei pazienti, medio nel 35,3% dei pazienti e non vi è stata risposta nel 11,8%. Nel gruppo imiglucerasi è stato del 41,2%, 41,2% e 17,6% rispettivamente.

Per la conta piastrinica sono stati esaminati 15 pazienti (8 nel gruppo velaglucerasi e 7 nel gruppo imiglucerasi) con un valore sotto la norma al basale: nel gruppo velaglucerasi la risposta è stata buona in 7 pazienti e media in 1 paziente; nel gruppo imiglucerasi 7 pazienti hanno avuto una buona risposta.

Per i parametri relativi alle dimensioni del fegato e della milza tutti i pazienti di entrambi i gruppi hanno avuto una buona risposta.

Per quanto riguarda la sicurezza i due trattamenti sembrano essere simili: si sono verificate reazioni avverse solo nel gruppo velaglucerasi, ma di queste solo 1 (reazione allergica cutanea) è probabilmente legata al trattamento. Reazioni cutanee sono state descritte anche per imiglucerasi, pertanto la differenza molto probabilmente è dovuta al numero ridotto di pazienti trattati.

### Studio TKT025

Studio di fase I/II in aperto, condotto in unico centro su 12 pazienti naive al trattamento (nessuna terapia nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio). La fase I dello studio aveva un disegno di dose-escalation: il primo paziente ha ricevuto due dosi di 15 U/Kg e una dose di 30 U/kg, i due pazienti successivi hanno ricevuto una dose 15 U/Kg e una dose 30 U/Kg. Vista la tollerabilità di queste dosi, sono state aumentate successivamente a 60U/Kg. Gli altri 9 pazienti successivi hanno ricevuto la dose 60 U/Kg direttamente. Sono stati tutti trattati a settimane alterne per 9 mesi per un totale di 20 dosi. Dopo 3 mesi di terapia sono stati rilevati aumenti statisticamente significativi rispetto al basale della emoglobina e della conta piastrinica, e una riduzione delle dimensioni del fegato e della milza dopo 6 mesi. Vi è stata anche riduzione dei livelli di chitotriosidasi e del CCL18.

### Studio TKT025EXT

Lo studio è un'estensione in aperto nei pazienti che hanno completato lo studio TKT025: nello studio sono stati inclusi i pazienti che avevano raggiunto almeno due dei 4 obiettivi terapeutici ( aumento dei livelli di Hgb, aumento della conta piastrinica, riduzione del volume del fegato e della milza) dello studio precedente.

I pazienti sono stati trattati per almeno 3 mesi con velaglucerasi 60 U/Kg a settimane alterne: dopo 12 mesi di terapia continuativa sono stati rivalutati per una riduzione della dose con il passaggio a 45 U/Kg per 3 mesi e quindi a 30 U/Kg per un totale di 60 mesi di terapia.

Obiettivo primario era valutare la sicurezza a lungo termine della velaglucerasi alfa, mentre l'obiettivo secondario era valutare il mantenimento dell'efficacia.

Non vi sono state reazioni avverse gravi, nessun paziente ha abbandonato lo studio e non è stata rilevata la presenza di anticorpi anti-velaglucerasi. Le reazioni avverse più comuni sono state mal di testa, nausea, dolore osseo e aumento della temperatura corporea. Si sono verificate reazioni all'infusione.

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

I risultati mostrano come l'effetto nell'incremento di Hgb sia mantenuto, così come l'aumento della conta piastrinica che tende ad aumentare anche dopo 5 anni di terapia. Anche la riduzione del volume di milza e fegato viene mantenuta con il proseguire della terapia.

Sono stati pubblicati anche i dati relativi alla densità minerale ossea dopo 69 mesi di trattamento: in tutti i pazienti è stato evidenziato un incremento statisticamente significativo della densità minerale ossea rispetto al basale.

### Studio TK032

Studio di fase III multicentrico randomizzato in doppio-cieco che confrontava due dosi di velaglucerasi 60 U/kg e 30 U/KG, che ha arruolato 25 pazienti che non avevano ricevuto nessuna terapia enzimatica sostitutiva nei 30 mesi precedenti all'ingresso nello studio. Endpoint primario era la variazione dei livelli di Hgb rispetto al basale dopo 12 mesi di trattamento con la dose di 60 U/Kg: si è rilevato un incremento dei valori di Hgb del 23,25%.

Endpoint secondario era la variazione dei livelli di Hgb nei pazienti trattati con la dose 45 U/Kg: vi è stato un incremento pari al 23,81%.

In entrambi i gruppi vi è stato un incremento della conta piastrinica (65,93% e 66,38% nel gruppo 60 U/kg e nel gruppo 45 U/Kg rispettivamente) e una diminuzione significativa del volume della milza (1,92% e 1,87%, rispettivamente); la diminuzione del volume del fegato è stata meno marcata.

### Studio TKT034

Studio di fase II/III multicentrico in aperto che ha valutato per 12 mesi la sicurezza della terapia con velaglucerasi in pazienti che avevano ricevuto imiglucerasi per almeno 30 mesi consecutivi, e per almeno i 6 mesi precedenti l'ingresso nello studio. Sono stati arruolati 41 pazienti e di questi 40 hanno ricevuto almeno una dose. Velaglucerasi è stato somministrato allo stesso dosaggio della imiglucerasi. Non vi sono stati cambiamenti statisticamente significativi rispetto al basale per quanto riguarda i livelli di Hgb, la conta piastrinica, le dimensioni di fegato e milza.

## **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI**

L'unico studio disponibile verso l'imoglucerasi, che rappresenta il trattamento standard, ha mostrato la pari efficacia e sicurezza della velaglucerasi. Sembrerebbe inoltre che la velaglucerasi determini in minor misura la formazione di anticorpi, ma i dati sono comunque raccolti su un numero ridotto di pazienti pertanto questo aspetto dovrà essere approfondito.

## **6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO**

La velaglucerasi alfa è una forma ricombinante dell'enzima glucocerbrosidasi ottenuto da linee cellulari umane, ed ha ottenuto dall'EMA la classificazione di farmaco orfano, così come l'imiglucerasi.

La velaglucerasi rappresenta l'unico altro trattamento disponibile per la Malattia di Gaucher di Tipo I, e a parità di efficacia, sicurezza e costo, potrebbe rappresentare un vantaggio in caso di carenza sul mercato internazionale della imiglucerasi.

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

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	DOSE	COSTO/UI	CLASSE
Imiglucerasi	Cerezyme fl 400 UI/10 ml	30-60 U/Kg ogni due settimane	€ 3,32/UI*	H
Imiglucerasi	Cerezyme IV fl 200 U/5 ml	30-60 U/Kg ogni due settimane	€ 3,32/UI*	H
Velaglucerasi	Vpriv fl 400 UI	30-60 U/kg ogni due settimane	€ 3,32/UI*	H

\*Prezzo massimo di cessione al SSN

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

### MOTIVAZIONI

Velaglucerasi rappresenta l'unico altro trattamento disponibile per il la Malattia di Gaucher di Tipo I, e a parità di efficacia, sicurezza e costo, potrebbe rappresentare un vantaggio in caso di carenza sul mercato internazionale della imiglucerasi.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. VPRIV® RCP
2. Vpriv® EMA assessment report;
3. Ari Zimran, Gheona Altarescu, Mici Philips, Drorit Attias, Marina Jmoudiak, Maher Deeb, Nan Wang, Kiran Bhirangi, Gabriel M. Cohn and Deborah Elstein - Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience – Blood 2010 115: 4651-4656;
4. Deborah Elstein, A. Joseph Foldes, David Zahrieh, Gabriel M. Cohn, Maja Djordjevic, Costin Brutaru, Ari Zimran - Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction - Blood Cells, Molecules, and Diseases 47 (2011) 56–61;
5. E Cassinerio, G.Fabio, M.D. Cappellini – “La malattia di gaucher: una malattia rara di interesse internistico” – Medicina Italia n° 3/08;
6. G. M Pastores - Velaglucerase alfa, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease - Current Opinion in Investigational Drugs 2010 11(4):472-478;
7. B. Brumshtein et al. – Characterization of gene-activated human acid-β-glucosidase: Crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages – Glycobiology vol 20 no.1 pp 24-32 2010;
8. T.M. Cox, J.P. Schofield – Gaucher's disease: clinical features and natural history – Bailliere's Clinical haematology vol 10 no. 4 December 1997;
9. Deborah Elstein et al. - Early Achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease – Blood Cells Mol. Diseases (2010), doi: 10.1016/j.bcnd.2010.07.008;
10. Meikle PJ et al. – Prevalence of lysosomal storage disorder – JAMA 1999; 281: 149-254;
11. Weinreb N et al. – A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase – Am J Hematol. 2008; 83: 890-895;