

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI IDURSULFASI A16AB09

(ELAPRASE®)

Presentata da Dott. Franco Lilliu – Struttura Complessa di Clinica Pediatrica 2° Univ degli studi di Cagliari

In data luglio 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Unico farmaco disponibile per il trattamento a lungo termine di pazienti con sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II)

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La sindrome di Hunter è una malattia metabolica estremamente rara* detta anche mucopolissaridosi di tipo II e causata dalla carenza dell'enzima lisosomiale iduronato-2-solfatasi. Questo enzima catalizza la rottura del terminale 2-O-sulfato dai glicosaminoglicani (GAG), dermatan sulfato e eparan sulfato. Livelli insufficienti di questo enzima portano a un progressivo accumulo di GAG nei lisosomi di differenti tipi di cellule, causando organomegalia, distruzione dei tessuti, e disfunzione sistemica degli organi.

Si tratta dunque di una malattia lisosomiale. Si stima che al mondo vi siano mediamente 2.000 malati di questa patologia. In linea generale la malattia si caratterizza per macrocefalia, ritardo mentale, disturbi dell'umore e del carattere che comporta un'aggressività anormale. La Sindrome di Hunter è inserita in Italia tra le malattie rare esenti.

La Sindrome di Hunter tuttavia si manifesta in due forme differenti tra loro per la gravità dei sintomi e le aspettative di vita. La più grave è la forma A che insorge precocemente, può portare alla morte intorno al 15° anno di vita ed ha molte analogie con un'altra forma di mucopolisaccaridosi, la malattia di Hurler. Questa forma si caratterizza per lineamenti facciali grossolani, bassa statura, deformazioni ossee, rigidità articolare e ritardo mentale. L'inizio della malattia è di solito tra i due e i quattro anni di età, con un progressivo coinvolgimento neurologico e somatico. I pazienti possono avere una grave degenerazione della retina, ma la cornea rimane caratteristicamente chiara. La diarrea cronica, legata all'interessamento del sistema nervoso autonomico, e forse anche ad una disfunzione della mucosa, è un problema fastidioso in molti dei pazienti giovani.

C'è poi la forma B che insorge più tardi ed è meno grave e permette la sopravvivenza fino all'età adulta. La perdita di udito interessa probabilmente la totalità dei pazienti. Sono comuni la sindrome del tunnel carpale e la rigidità articolare, che possono portare ad una perdita di funzionalità. La mielopatia cervicale dovuta ad un restringimento del canale spinale e alla compressione dei nervi può essere più comune di quanto generalmente si riconosca. E' stata osservata una discreta opacità corneale, documentabile attraverso una lampada a fessura. L'elettroretinografia ha evidenziato una disfunzione della retina, ma molto meno estesa rispetto a quella presente nella forma grave. E' stato documentato un papilledema cronico senza incremento della pressione endocranica, dovuto probabilmente alla deposizione di glicosaminoglicani nella sclera, che causa compressione del nervo ottico a livello intrasclerale. Idursulfase è una forma purificata di iduronate-2-sulfatase umano, l'enzima lisosomiale carente nella sindrome di Hunter. Il trattamento dei pazienti con sindrome di Hunter con Elaprase per via endovenosa con enzimi esogeni permette il catabolismo del GAG accumulato.

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

*Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, ovvero il numero di caso presenti in un dato momento in una data popolazione, non supera una determinata soglia. Nell'Unione Europea (Programma d'azione Comunitario sulle malattie rare 1999-2003) questa soglia è fissata a allo 0,05% della popolazione, ossia 1 caso su 2.000 abitanti e l'Italia si attiene a tale definizione. Altri paesi adottano parametri leggermente diversi, negli USA ad esempio una malattia è considerata rara quando non supera la soglia dello 0.08%.

La legge giapponese, invece, definisce rara una patologia che comprende meno di 50.000 casi (4/10.000) in Giappone.

Molte patologie sono però molto più rare, arrivando appena a una frequenza dello 0,001%, cioè un caso ogni 100.000 persone.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Nessun altro farmaco disponibile

L'FDA ha approvato l'utilizzodel farmaco in data 24-7-2006.

Secondo quanto riportato nella richiesta di inserimento del farmaco in Sardegna si stima esserci una prevalenza pari a 2, l'incidenza dovrebbe essere 2 nuovi casi /anno.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Trattamento a lungo termine di pazienti con sindrome di Hunter.

Posologia e modo di somministrazione

Il farmaco deve essere somministrato alla dose di 0.5mg/kg di peso corporeo ogni settimana sotto la supervisione di un medico o di un professionista sanitario. La durata dell'infusione endovenosa deve essere di 3 ore per poi essere ridotta gradualmente a 1 ora nel caso non si verificano reazioni associate all'infusione. Se dopo diversi mesi di somministrazione ospedaliera non si verificano reazioni avverse si può pensare alla somministrazione domiciliare.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

In un RCT in doppio cieco di 53 settimane sono stati reclutati 96 pazienti tra i 5 e i 31 anni con una documentata deficienza di attività dell'enzima iduronato-2-sulfatasi e una predetta capacità vitale forzata (%-predicted FVC) inferiore all'80%. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere o idursulfase al dosaggio di 0.5 mg/kg una volta alla settimana (n=32), o idursulfase 0.5 mg/kg a settimane alterne (n=32), o placebo per 53 settimane. L'efficacia primaria è stata valutata usando un punteggio composito a due componenti ovvero la somma del grado di modifica del valore basale, alla 53° settimana, in distanza della camminata e il grado di modifica della %-predicted FVC. La distanza della camminata è misurata usando un test di camminata di sei minuti (6-MWT).

Alla fine delle 53 settimane si registra una differenza statisticamente significativa nell'endpoint composito di efficacia primaria tra i 3 gruppi, e in particolar modo tra il gruppo del trattamento settimanale con idursulfase e il gruppo placebo (p=0.0049). I risultati dello studio sono descritti nella tabella seguente:

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

| | Idursulfase (n=32) | | | Placebo (n=32) | | |
|--|--------------------|---------------|-------------|----------------|---------------|-------------|
| | Baseline | Settimana 53 | Cambiamento | Baseline | Settimana 53 | Cambiamento |
| Risultati 6-MWT in metri | | | | | | |
| Mean +/- SD | 392 +/- 108 | 436 +/- 138 | 44 +/- 70 | 393 +/- 106 | 400 +/- 106 | 7 +/- 54 |
| Median | 397 | 429 | 31 | 403 | 412 | -4 |
| Percentiles (25th, 75th) | 316, 488 | 365, 536 | 0, 94 | 400, 469 | 361, 460 | -30, 31 |
| test %-predicted FVC | | | | | | |
| Mean +/- SD | 55.3 +/- 15.9 | 58.7 +/- 19.3 | 3.4 +/- 10 | 55.6 +/- 12.3 | 56.3 +/- 15.7 | 0.8 +/- 9.6 |
| Median | 54.9 | 59.2 | 2.1 | 57.4 | 54.6 | -2.5 |
| Percentiles (25th, 75th) | 43.6, 69.3 | 44.4, 70.7 | -0.8, 9.5 | 46.9, 64.4 | 43.8, 67.5 | -5.4, 5 |
| Key: FVC = forced vital capacity; 6-MWT = 6-minute walking test; n = number of patients; SD = standard deviation | | | | | | |

La differenza tra il gruppo di trattamento settimanale e il placebo per il 6-MWT è stata di 37 +/- 16 metri (p=0.01). Le modifiche nel %-predicted FVC non sono state statisticamente significative con una differenza tra il gruppo di trattamento settimanale e il gruppo placebo di 2.7% +/- 2.5% (p=0.07).

La bioattività è stata determinata sulla base dei livelli urinari di glicosaminoglicano (GAG) e di modifiche nelle dimensioni di fegato e milza. Mentre tutti i pazienti avevano elevate livello di GAG al vaseline, una riduzione statisticamente significativa è stata osservata nel gruppo di trattamento. Tuttavia i livelli ridotti di GAG erano ancora sopra il normale limite più alto nella metà dei pazienti trattati con idursulfase. Durante le 53 settimane si osserva una riduzione del volume del fegato e della milza nel gruppo del trattamento settimanale con idursulfasi mentre nessuna differenza viene registrata nel gruppo placebo.

L'analisi retrospettiva di Glamuzina ha rianalizzato i parametri di 11 ragazzi con MPS II trattati con idursulfase tra aprile 2007 (o data di diagnosi) e febbraio 2010. Alcuni risultati sono differenti rispetto ai dati dei trial pubblicati e c'è solo un piccolo numero di risultati analizzabili ottenuti per FVC % predetto e 6MWT. Il maggiore inconveniente è l'alta prevalenza di coinvolgimento neurologico e la giovane età dei pazienti nello studio di coorte in paragone con il trial clinico. Questo studio enfatizza le limitazioni degli strumenti utilizzati.

La revisione Cochrane ha evidenziato che sono necessari più studi per ottenere maggiori informazioni sugli effetti e sulla sicurezza a lungo termine (De Silva et al, 2011).

L'esperienza clinica di un panel di 66 pazienti (Muenzel et al, 2011) suggerisce che il miglioramento somatico (e.g., riduzione del volume epatico, mobilità incrementata e riduzione della frequenza delle infezioni respiratorie) può avvenire nei pazienti più gravi. I benefici cognitivi non sono stati visti. Si concorda che, in generale, i pazienti gravi sono candidati per almeno 6-12 mesi nel trial, escludendo i pazienti che sono gravemente danneggiati

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

neurologicamente, quelli in stato vegetativo e quelli che hanno una condizione che può portare alla morte nel breve periodo. La decisione di iniziare la terapia con idursulfase nella sindrome di Hunter severa deve essere presa da clinici e genitori e deve essere basata su realistiche aspettative dei benefici e rischi, con la comprensione che il trattamento con idursulfase potrebbe non dare benefici dimostrabili.

Efficacia e tollerabilità

Sicurezza ed efficacia di idursulfasi non è stata stabilita nei pazienti al di sotto di 5 anni né nei pazienti al di sopra dei 65. Non sono stati esaminati i soggetti eterozigoti di sesso femminile.

Gli effetti collaterali principali sono correlati all'infusione, che sono soprattutto le reazioni cutanee (rash, prurito, orticaria), febbre, mal di testa e ipertensione. Alcuni pazienti possono avere gravi reazioni allergiche, anche mortali, con difficoltà respiratoria, ipossia, perdita di coscienza, edema della gola e della lingua.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Non è disponibile alcun altro trattamento farmacologico.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Le prove di efficacia correnti sono limitate. Infatti l'RCT non descrive importanti outcomes. Dimostra che la terapia sostitutiva dell'enzima con idursulfase è efficace nella capacità funzionale (distanza percorsa con camminata in 6 minuti e capacità vitale forzata), nel ridurre il volume di fegato e milza e i livelli urinari di escrezione di glicosaminoglicano nei pazienti con MDS II rispetto al placebo. Non c'è alcuna evidenza relativa agli outcome importanti come miglioramento nella crescita, apnea nel sonno, funzionalità cardiaca, qualità di vita e mortalità. Sono necessari più studi per ottenere maggiori informazioni sugli effetti e sulla sicurezza a lungo termine.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

ELAPRASE*IV 1FL 3ML 2MG/ML (MINSAN 039403011) PREZZO EX FACTORY (G.U.69/2011) € 2639,81 (CFO aggiornato al 08/11/2011) .

È uno dei farmaci più costosi mai prodotti; nell'ipotesi di un paziente con peso di 12kg la terapia costa, infatti, 137.270 euro all'anno. Si arriva a 549.000 euro all'anno per un paziente che pesa 50kg.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Unica opzione terapeutica disponibile nei pazienti con sindrome di Hunter.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. <http://www.osservatoriomalattie.it/index.php/home/38-sezioni/81-che-cose-la-sindrome-di-hunter-mucopolisaccaridosi-tipo-ii> (ACCESSO 14/11/2011);
3. Product Information: ELAPRASE(TM) IV solution, idursulfase IV solution. Shire Human Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA, 2007;
4. Silva et al. - Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) Editorial Group: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Published Online: 9 NOV 2011 Sulla base della ricerca su Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Trials Register (date of last search 01 September 2011) e su EMBASE, PubMed and the Literature Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (date of last search October 2009);
5. Schulze-Frenking et al. - Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. - Inherit Metab Dis. 2011;34:203-8. Epub 2010 Oct 27;
6. Muenzer et al. - Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome - Genet Med. 2011 Feb;13(2):95-101;
7. Muenzer et al.- Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey - Genet Med. 2011 Feb;13(2):102-9;
8. Glamuzina E. et al - Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points - J Inherit Metab Dis. 2011 Jun;34(3):749-54. Epub 2011 Feb 16;
9. Muenzer J. - The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus - Eur J Pediatr. 2011 Oct 29. [Epub ahead of print];
10. Muenzer J et al - Mol Genet Metab 2007 329-327;
11. Muenzer J et al - Genet Med 2006 465-473.