



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Doc. PTR n.147 relativo a:

VELAGLUCERASI ALFA

Novembre 2011

Velaglucerasi alfa

Indicazioni registrate

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

La velaglucerasi alfa è stata autorizzata tramite procedura centralizzata e in Italia è soggetta a prescrizione medica (RR) e in regime di rimborsabilità H. Il medicinale è classificato come farmaco orfano per il trattamento di malattie rare (cod. malattia RCG080). I centri regionale autorizzati alla prescrizione di velaglucerasi alfa sono 7 e sono distribuiti in 4 province (Bologna, Modena, Reggio Emilia e Piacenza).

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La malattia di Gaucher è una rara patologia ereditaria da accumulo lisosomiale. L'incidenza nella popolazione generale è di 1/60.000 circa e la prevalenza 1/100.000 circa. La malattia è causata dalla carenza di glucocerebrosidasi, enzima deputato alla decomposizione del glucocerebroside in glucosio e ceramide. Il risultato di questa carenza enzimatica è un accumulo di glucocerebroside nei lisosomi dei macrofagi, dando vita alle cosiddette "cellule di Gaucher" che si concentrano soprattutto nella milza, nel fegato e nel midollo osseo scatenando quindi i sintomi della malattia, quali anemia, piastrinopenia, stanchezza, tendenza alle ecchimosi e alle emorragie, organomegalia (milza e fegato) e patologia scheletrica (dolore, osteonecrosi).

Si distinguono tre fenotipi principali della malattia, in base alla gravità e alla presenza o meno di un interessamento neurologico:

- *malattia di tipo 1*, rappresenta circa il 95% dei casi, non coinvolge il SNC ed è estremamente variabile per sintomi e decorso;
- *malattia di tipo 2*, con gravi manifestazioni neurologiche che progrediscono rapidamente (neuropatica acuta);
- *malattia di tipo 3*, associa i sintomi della variante non neuropatica (tipo 1) a disturbi neurologici lentamente progressivi (neuropatica cronica).

Attualmente sono disponibili due trattamenti specifici per la malattia di Gaucher.

La terapia enzimatica sostitutiva rappresenta la terapia di elezione. L'analogo imiglucerasi, enzima di sintesi ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante, somministrato per e.v., è indicato per i pazienti affetti dalla malattia di tipo 1 e di tipo 3. Nel giugno 2009, la Ditta produttrice ha segnalato gravi difficoltà nella produzione del medicinale che hanno portato a una situazione di carenza del farmaco a livello globale.

La terapia basata sulla diminuzione del substrato, che utilizza il miglustat, somministrato invece per os, rappresenta un'opzione terapeutica per quei pazienti che non risultano idonei a essere trattati con la TES mediante infusione.

È da rilevare che il CHMP ne ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio con la formula "*under exceptional circumstance*" poiché, a causa della rarità della malattia, non è stato possibile ottenere dati di efficacia e sicurezza esaustivi.

Meccanismo d'azione

La velaglucerasi alfa è una glicoproteina prodotta mediante tecnologia di attivazione genica in una linea cellulare umana e agisce mimando l'azione della glucocerebrosidasi. La velaglucerasi alfa catalizza quindi l'idrolisi del glucocerebroside in glucosio e ceramide nel lisosoma, riducendo la quantità di glucocerebroside accumulato e correggendo la fisiopatologia della malattia di Gaucher.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il farmaco è stato approvato sulla base dei risultati di 5 studi clinici di seguito descritti.

1) Studio di fase III (TKT032) in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 12 mesi che ha valutato l'efficacia di velaglucerasi alfa in 25 pazienti, di età ≥ 2 anni, *naive* alla TES per almeno 30 mesi prima di entrare nello studio. I pazienti, che dovevano avere anemia correlata alla malattia e presentare una delle

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

manifestazioni cliniche della malattia (trombocitopenia o organomegalia), sono stati randomizzati a ricevere 45 U/kg (n=13) o 60 U/kg (n=12) di velaglucerasi alfa (VEL) a settimane alterne.

L'endpoint primario ha preso in esame il cambiamento della concentrazione di emoglobina rispetto al basale per il dosaggio di 60 U/kg. Gli endpoint secondari per entrambi i dosaggi erano i cambiamenti della conta piastrinica, del volume degli organi, dei marcatori surrogati della malattia, e solamente per il dosaggio di 45 U/kg il cambiamento delle concentrazioni di emoglobina dal basale. E' stata anche condotta un'analisi in un sottogruppo di pazienti pediatrici.

Risultati ottenuti nei pazienti adulti (n=18)

Dopo 1 anno, il gruppo 60 U/kg ha mostrato un aumento statisticamente significativo nella concentrazione media di emoglobina (+23%, $p<0,0001$), nella conta piastrinica (+66%, $p=0,0016$) e una riduzione media del volume della milza (-50%, $p=0,0032$) e del fegato (-17%, $p=0,0282$).

In generale, i risultati per il dosaggio da 45 U/kg sono in linea con quelli del gruppo 60 U/kg; tuttavia, un minore effetto dose-correlato si è osservato per l'aumento della conta piastrinica ($+40,9 \times 10^9/l$) per la riduzione del volume della milza (-40%) e del fegato (-6%).

Risultati ottenuti nei pazienti pediatrici (n=7)

I dati dei due gruppi di trattamento (45 e 60 U/kg) sono stati aggregati. Dopo un anno di trattamento, i valori medi della concentrazione di emoglobina e della conta piastrinica sono risultati aumentati del 20% e del 54%, rispettivamente. Il volume splenico e quello epatico sono invece diminuiti (-47% e -13%, rispettivamente). A causa dell'esiguità del campione, non è stata raggiunta la significatività statistica.

2) Studio di fase I/II, in aperto (TKT025 e fase di estensione TKT025EXT) della durata di 9 mesi, condotto su 12 pazienti adulti (≥ 18 anni) non trattati con TES per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio. VEL è stata somministrata a settimane alterne secondo un regime di incremento graduale della dose (15, 30, 60 U/kg) a 3 pazienti, mentre gli altri 9 hanno iniziato il trattamento alla dose standard (60 U/kg).

L'endpoint primario ha valutato la sicurezza del trattamento farmacologico, mentre l'endpoint secondario ha preso in esame l'efficacia clinica della VEL.

Il farmaco ha dimostrato di determinare miglioramenti della concentrazione di emoglobina (+11%) e della conta piastrinica (+15%) statisticamente significativi ($p>0,001$) trascorsi 3 mesi dall'inizio della terapia. Al termine dello studio i risultati, tutti statisticamente significativi, hanno dimostrato un aumento delle concentrazioni dell'emoglobina (+19%), della conta piastrinica (+68%) e una riduzione media del volume splenico e epatico del 50% e 18%, rispettivamente.

La fase di estensione in aperto, della durata complessiva di 60 mesi, ha coinvolto i 10 pazienti che avevano completato lo studio di fase I/II e avevano ricevuto un trattamento iniziale con 60 U/kg di VEL a settimane alterne. Al termine di una terapia della durata minima di 12 mesi, tutti i pazienti che avevano raggiunto almeno 2 dei 4 obiettivi terapeutici predefiniti (miglioramento dell'anemia, trombocitopenia, epatomegalie e/o splenomegalia) hanno ricevuto una riduzione graduale del dosaggio fino a 30 U/kg (dose mediana: 35 U/kg).

I principali risultati dello studio indicano che:

- a 48 mesi, il 100% dei pazienti, indipendentemente dalla riduzione della dose, ha raggiunto gli obiettivi terapeutici analizzati nel lungo periodo, incluso anche il miglioramento della BMD;
- a 57 mesi, la riduzione percentuale media rispetto al basale del volume di fegato e di milza è stata del -39% e del -74%, rispettivamente;
- a 60 mesi, l'aumento medio della concentrazione di emoglobina dal basale è stato di 2,4 g/dl e l'aumento medio nella conta piastrinica è stato pari a $85,1 \times 10^9/l$.

3) Studio di non inferiorità di fase III (HGT-GCB-039) in doppio cieco, controllato vs comparatore attivo (imiglucerasi, IMI), a gruppi paralleli, della durata di 9 mesi, condotto in 34 pazienti, di 2 anni di età o superiore, *naive* alla TES per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio. I criteri di inclusione prevedevano la presenza delle manifestazioni cliniche della malattia; i pazienti inclusi sono stati randomizzati a ricevere VEL o IMI allo stesso dosaggio di 60 U/kg a settimane alterne.

Risultati

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

L'endpoint primario ha confrontato l'efficacia dei due farmaci; dopo 9 mesi di trattamento l'aumento delle concentrazioni di emoglobina con VEL è risultato clinicamente e statisticamente non inferiore a quello associato a IMI (differenza media del trattamento dal basale, [velaglucerasi-imiglucerasi]: 0,135 g/dl).

L'endpoint secondario ha confrontato l'efficacia sugli altri parametri clinici: non sono emerse differenze significative tra VEL e IMI nella variazione della conta piastrinica, del volume del fegato e della milza e nel tempo alla prima risposta dell'emoglobina (definito come aumento di 1 g/dl dal basale).

4) Studio di fase I/II (TKT034) non randomizzato, in aperto, non-controllato, della durata di 12 mesi, teso a valutare la sicurezza della VEL in 40 pazienti di età pari o superiore a 2 anni che avevano ricevuto un trattamento con IMI per almeno 30 mesi consecutivi. VEL è stata somministrata allo stesso dosaggio di imiglucerasi precedentemente utilizzato, che variava da 15 a 60 U/kg.

Sotto il profilo della tollerabilità, VEL si è dimostrato non inferiore al trattamento con IMI. Tre pazienti nel braccio di trattamento con IMI hanno sviluppato IgG *versus* nessun paziente trattato con VEL.

Riguardo ai parametri clinici, la concentrazione di emoglobina e la conta piastrinica si sono mantenute entro livelli terapeutici durante i 12 mesi di trattamento.

La velaglucerasi, prodotta con tecniche di attivazione genica da una linea cellulare umana, potrebbe escludere il rischio di contaminazioni virali, evento che può verificarsi con il farmaco prodotto con le tecnologie del DNA ricombinante da cellule animali, come l'imiglucerasi.

Costo

Un flaconcino di polvere per uso endovenoso di velaglucerasi alfa da 200 U ha un prezzo *ex-factory* di 736,16 € (IVA esclusa) e un prezzo doppio per il dosaggio da 400 U (1472,32 €, IVA esclusa). La terapia prevede un trattamento a settimane alterne, che, per un individuo di 32 kg di peso corporeo ha un prezzo annuo pari a 191.401,6 euro.

Non c'è differenza di prezzo tra velaglucerasi e il precedente analogo enzimatico, imiglucerasi.

Sicurezza

La maggior parte degli eventi avversi emersi durante il trattamento con velaglucerasi alfa erano di entità lieve o moderata: i più comunemente osservati sono stati cefalea, vertigini, bassa o alta pressione sanguigna, stanchezza, debolezza e febbre. Solo un paziente trattato con velaglucerasi alfa ha sviluppato anticorpi anti-velaglucerasi alfa rispetto ai 4 pazienti trattati con imiglucerasi.

Conclusioni

La velaglucerasi alfa si è dimostrata efficace nel raggiungere alcuni endpoint surrogati (aumento concentrazione di emoglobina e della conta piastrinica, riduzione del volume di milza e fegato) e dal confronto con l'analogo imiglucerasi è emersa una non inferiorità.

Come per l'imiglucerasi, non è noto il ruolo del farmaco nel migliorare le condizioni cliniche di rilievo associate alla patologia (es. sopravvivenza, qualità di vita etc.). I due farmaci appaiono sovrapponibili per dati di efficacia, sicurezza e costo, tuttavia la velaglucerasi alfa sembra essere contraddistinta da un minor rischio di contaminazione virale (cfr. "Sicurezza").

Anche in considerazione delle recenti problematiche legate alla carenza di scorte dell'imiglucerasi, la CRF decide di includere la velaglucerasi alfa in PTR al fine di consentire la disponibilità dell'uno o dell'altro prodotto in caso di carenze in commercio. Pertanto, i due principi attivi verranno indicati nel PTR con simbolo grafico uguale per invitare le CPF a scegliere secondo criteri di sovrapponibilità terapeutica e di economicità.

Bibliografia di riferimento

1. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 1 marzo 2011 (G.U. n.69 del 25/03/2011).
2. *European Public Assessment Report* Vpriv. EMA/568818/2010.
3. *European Medicines Agency* (EMA). Assessment Report for Vpriv. Procedure Doc.Ref.:EMA/H/C/001249.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

4. Elstein D. et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Disease* 2010 jan; 46(1):119-123.
5. 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 dec; 83(12): 890-895.
6. Nota Informativa Importante concordata con l’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) su Cerezyme (imiglucerasi) del 26/04/2010.

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 novembre 2011