



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

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

Doc. PTR n. 149 relativo a:

IDURSULFASI

Novembre 2011

Idursulfasi

Indicazioni registrate

L'idursulfasi è indicata per il trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II).

Negli studi clinici non sono stati esaminati i soggetti eterozigoti di sesso femminile.

Il farmaco è stato autorizzato dall'EMA con la formula “*under exceptional circumstance*” poiché, a causa della rarità della malattia, non è stato possibile ottenere dati di efficacia e sicurezza esaustivi.

Prima di essere approvata dall'EMA, l'idursulfasi era inclusa nell'elenco dei medicinali erogabili SSN ai sensi della Legge 648/96 (Determinazione AIFA del 9 giugno 2006, G.U.139/2006).

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II) è una malattia a prevalenza maschile legata al cromosoma X e causata da livelli insufficienti dell'enzima lisosomiale iduronato-2-solfatasi. La funzione dell'iduronato-2-solfatasi consiste nel catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG), dermatan solfato ed eparan solfato, attraverso il clivaggio delle frazioni solfato legate agli oligosaccaridi. A causa dell'assenza o della carenza dell'enzima iduronato-2-solfatasi, nei pazienti affetti dalla sindrome di Hunter si verifica un accumulo progressivo di GAG all'interno delle cellule che porta alla congestione cellulare, all'organomegalia, alla distruzione di tessuti e alla disfunzione di sistemi organici. Generalmente, i pazienti colpiti da questa malattia manifestano ritardo nello sviluppo mentale, ingrossamento della lingua (con conseguente difficoltà a deglutire e a parlare) e dei lineamenti facciali, compromissione della capacità visiva, sordità, rigidità delle articolazioni, deformità dello scheletro, bassa statura, epatosplenomegalia e problemi cardiorespiratori (ridotta capacità respiratoria e disturbi delle valvole cardiache). Il deposito di GAG a livello orofaringeo e del tratto respiratorio causa macroglossia, restringimento della sovra glottide e tracheomalacia, fattori che contribuiscono alla compromissione della funzionalità polmonare e all'apnea notturna.

La prevalenza della malattia stimata nella popolazione è pari a 0,02/10.000, con un'età di esordio compresa tra i 2,5 e i 4,5 anni. Generalmente, più precoce è l'età di esordio, più grave sarà il suo decorso clinico. L'aspettativa di vita dei pazienti con sindrome di Hunter è pari a 20-30 anni a causa dell'aggravarsi di insufficienza cardiaca e respiratoria.

Attualmente, il trattamento di questa patologia è palliativo e orientato all'attenuazione dei sintomi clinici, come ad esempio la chirurgia per l'ostruzione delle vie aeree e la *Continuous Positive Airway Pressure* (C-PAP) per controllare l'apnea notturna. Sono stati proposti anche il trapianto di midollo e di cellule staminali, ma i risultati ad oggi disponibili sono limitati e inadeguati a raccomandare tale approccio.

Meccanismo d'azione

L'idursulfasi è una forma purificata dell'enzima lisosomiale I2S, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in linee cellulari umane, sostituendo così l'enzima che non viene prodotto in quantità sufficienti. La soluzione del farmaco deve essere infusa per 1-3 ore e, sebbene la sua emivita sia approssimativamente di 45 minuti, l'idursulfasi necessita di 1 sola somministrazione settimanale.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia e la sicurezza dell'idursulfasi sono state valutate in uno studio clinico¹ di fase II/III multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo/*dummy*^a. Sono stati inclusi 96 pazienti di sesso maschile con diagnosi di sindrome di Hunter confermata sulla base di parametri clinici e biochimici, di età compresa tra i 5

^a Per garantire la cecità dello studio, i pazienti nel braccio di trattamento a settimane alterne hanno ricevuto una infusione di placebo nella settimana compresa tra una infusione di idursulfasi e l'altra.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

e i 31 anni (età media: 14,2 anni; il 45% dei pazienti aveva un'età compresa tra 5 e 11 anni, il 25% ≥ 19 anni e il 75% era di razza nera).

Il disegno dello studio prevedeva l'allocazione dei pazienti in 3 bracci di confronto, e precisamente:

- idursulfasi 0,5 mg/kg ogni settimana (n=32);
- idursulfasi 0,5 mg/kg a settimane alterne (n=32);
- placebo ogni settimana (n=32).

L'obiettivo primario dello studio era determinare l'efficacia di una dose settimanale di idursulfasi (0,5 mg/kg) nel trattamento della sindrome di Hunter. A tale scopo, è stato utilizzato un endpoint primario di tipo composito che ha valutato i cambiamenti dal basale alla settimana 53 nella 1) distanza totale percorsa in 6 minuti a piedi (6MWT), quale misura di resistenza, e nella 2) percentuale prevista di capacità vitale forzata (FVC), quale misura di funzionalità polmonare, determinata tramite spirometria.

L'obiettivo secondario dello studio ha invece valutato l'efficacia del trattamento con idursulfasi a settimane alterne (0,5 mg/kg).

Gli endpoint secondari hanno preso in esame i cambiamenti nei singoli componenti dell'endpoint composito (6MWT e FVC), il volume epatico e splancnico, i livelli di GAG nelle urine, la massa ventricolare cardiaca sinistra tramite ecocardiografia e la mobilità articolare mediante il *Passive Join Range of Motion* (JROM).

Alla settimana 53, i pazienti trattati con la somministrazione settimanale di idursulfasi hanno mostrato variazioni statisticamente significative (differenza $18,96 \pm 6,47$; $p=0,0049$)⁸ rispetto al basale nel raggiungimento dell'endpoint primario composito. Questo risultato è stato essenzialmente dovuto al miglioramento della 6MWT ($p=0,0131$) e non della FVC ($p=0,0650$). Dallo schema a settimane alterne è emerso un miglioramento rispetto al placebo al limite della significatività statistica (differenza $12,86 \pm 6,17$ $p=0,0416$) e solo per l'endpoint 6MWT, ma non per la FVC. Infine, dal confronto tra i due trattamenti (ogni settimana *versus* settimane alterne) non sono emerse differenze statisticamente significative (differenza $10,84 \pm 7,11$; $p=0,1329$).

In merito agli endpoint secondari, il trattamento con idursulfasi 0,5 mg/kg ha evidenziato rispetto al placebo una riduzione statisticamente significativa del volume epatico e della milza ($p<0,0001$).

I principali risultati degli endpoint primari e secondari sono riportati nella tabella che segue:

Endpoint	52 settimane di trattamento 0,5 mg/kg alla settimana			
	Media (ES: errore standard) ponderata marginalmente (MO: margine osservato)		Differenza media del trattamento rispetto al placebo (ES)	Valore p (rispetto al placebo)
	Idursulfasi	Placebo		
Composito (6MWT e CVF %)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF % prevista	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Volume assoluto della CVF (cc)	230,0 (40,0)	50,0 (40,0)	190,0 (60,0)	0,0011
Livelli urinari dei GAG (μg GAG/mg creatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% di variazione nel volume del fegato	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% di variazione nel volume della milza	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Per quanto riguarda i risultati dell'endpoint composito primario, il CHMP dell'EMA mette in rilievo nell'EPAR che i cambiamenti rispetto al basale aggiustati sono sempre più bassi in tutti i gruppi di trattamento rispetto a quelli non aggiustati e pertanto non sembrano riflettere l'esperienza dei pazienti nello studio clinico pilota.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Lo studio pilota è proseguito in una fase di estensione in aperto (TKT024EXT), attraverso la quale è stata definitivamente chiarita la maggiore efficacia del trattamento con idursulfasi ogni settimana rispetto a quello a settimane alterne (dosaggio non previsto dal RCP dell'idursulfasi).

Inoltre, è stato condotto uno studio di fase I/II di supporto, *dose-finding*, della durata di 6 mesi (TKT008), che ha coinvolto 12 pazienti. I pazienti che hanno completato lo studio TKT008 (n=12) hanno continuato a ricevere il trattamento con idursulfasi nella fase di estensione in aperto di 24 mesi (TKT018), ancora in corso. Poiché non sono disponibili dati sulla dose settimanale assunta dai pazienti dello studio TKT008 al basale, il CHMP ha avanzato dubbi sul fatto che la dose selezionata fosse ottimale per quella popolazione di pazienti. Nonostante negli studi preclinici fosse stata testata la dose di 1 mg/kg, essa non è stata valutata clinicamente. È probabile che la determinazione dei livelli di GAG nelle urine abbia messo in evidenza come l'inizio della terapia con dosi superiori a 0,5 mg/kg sia ottimale per normalizzare rapidamente tali livelli, dopodiché è possibile utilizzare una dose di mantenimento più bassa o una somministrazione a settimane alterne. In ogni caso, il CHMP, pur avendo espresso parere positivo alla commercializzazione dell'idursulfasi, ha ritenuto necessari ulteriori studi di *dose-finding* poiché i risultati dell'unico studio disponibile (TKT008) non sono conclusivi. Ad esempio, mancano informazioni sull'efficacia del dosaggio di 0,15 mg/kg/settimana, apparentemente più sicuro, nonché sul dosaggio di 1,5 mg/kg/ settimana, più efficace ma per il quale mancano dati di sicurezza. Lo studio di *dose-finding* inoltre non ha fornito informazioni sul tempo di infusione necessario a ridurre al minimo il rischio di ADR correlate all'infusione (vedi paragrafo "Sicurezza"). Secondo l'EPAR, tutti questi aspetti verranno approfonditi attraverso l'*Hunter Outcome Survey (HOS) Registry* (vedasi sezione "*Risk Management Plan*" dell'EPAR).

I dati a supporto dell'idursulfasi presentano diversi limiti, tra cui la sua natura proteica che gli impedisce il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. Di conseguenza, la presunta efficacia del farmaco rimane limitata all'attenuazione dei sintomi somatici della malattia, senza che vi possa essere un miglioramento dei sintomi neurologici.

Un altro limite è rappresentato dal mancato arruolamento dei pazienti di età inferiore a 5 anni (età di esordio della malattia: 2,5–4,5 anni). L'Azienda produttrice ha condotto analisi per determinare l'influenza dell'età sui parametri farmacodinamici, farmacocinetici e di immunogenicità su varie classi di età > 5 anni. Nonostante i pazienti più giovani abbiano livelli urinari di GAG superiori ai pazienti di età maggiore, dalle analisi condotte sembra che l'età non abbia effetti clinicamente rilevanti su farmacocinetica e immunogenicità. Tra le misure da intraprendere nel follow-up, vi è l'approfondimento di importanti aspetti di sicurezza, oltre che di farmacodinamica e farmacocinetica nei soggetti < 5 anni di età.

Costo

La confezione di idursulfasi in commercio è composta da una fiala monouso contenente 6 mg di idursulfasi in 3 ml di soluzione³ e ha un prezzo *ex factory* (IVA esclusa) di 2925,00 €.⁴ Alla posologia raccomandata di 0,5 mg/kg/settimana, per un paziente di 32 kg sono necessarie 3 confezioni per un totale di 16 mg al costo di 8.775,00 € e un conseguente spreco di 2 mg pari a 975,00 €. Quindi, il costo annuale del trattamento a base di idursulfasi è di 456.300,00 €, con uno spreco di 50.700 € (104 mg).

Sicurezza

La terapia a base di idursulfasi è risultata generalmente ben tollerata al dosaggio di 0,5 mg/kg sia in regime di somministrazione settimanale sia di settimane alterne. Nessun paziente ha abbandonato lo studio a causa di reazioni avverse (ADR). Le ADR che si sono verificate con maggiore frequenza con l'idursulfasi rispetto al placebo sono state mal di testa, dolori addominali, artralgia e rash cutanei. Tra le ADR gravi vanno segnalati alcuni casi di ipossia per i quali è stata necessaria la terapia con ossigeno o la tracheotomia, convulsioni e ADR cardiache.

L'aspetto più preoccupante riguarda le reazioni legate all'infusione e le reazioni di immunogenicità (anticorpi anti-IgG rilevati nel 46,9% dei pazienti trattati con idursulfasi, senza differenze tra il trattamento ogni settimana e quello a settimane alterne). Riguardo alle prime, esse sembrano dipendere dalla dose e dalla frequenza di infusione (somministrazione ogni settimana > somministrazione a settimane alterne), con

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

un'incidenza maggiore nei primi 6-12 mesi di terapia. Poiché si tratta di eventi che si sono verificati anche nel gruppo del placebo, è stato ipotizzato che siano dovuti a una reazione vagale piuttosto che al farmaco stesso. Per i pazienti che hanno sviluppato gli anticorpi al farmaco in studio, si è registrato un aumento di incidenza delle ADR legate all'infusione, senza alcun effetto importante sui parametri farmacocinetici.

Nonostante siano disponibili anche i dati di sicurezza per un periodo di 3 mesi oltre alla durata dello studio pilota, si tratta di un tempo troppo breve per poter trarre conclusioni solide, anche considerando il piccolo numero di pazienti trattati. Tutti questi aspetti saranno indagati e approfonditi nel registro *Hunter Outcome Survey*.

Durante lo studio pilota si sono verificati 4 decessi (uno nel gruppo placebo): nell'EPAR si afferma che nessuno dei casi è da attribuire al farmaco in studio.

Conclusioni

Le evidenze a supporto dell'idursulfasi sono preliminari e basate sui risultati di un unico studio pilota che presenta diversi limiti metodologici (impiego di un endpoint primario surrogato, incertezza sull'aggiustamento statistico dei risultati, studio a breve termine condotto in pochi pazienti di età superiore a quella di esordio e in cui i sintomi sono meno gravi, esclusione di pazienti di sesso femminile). Non è noto se il miglioramento, peraltro modesto, emerso dai risultati dell'endpoint primario composito (6MWT e FVC) si traduca in un miglioramento del controllo della malattia a lungo termine e degli esiti clinici rilevanti per questa tipologia di pazienti (qualità di vita, dolore, ospedalizzazione e risorse necessarie per la cura quotidiana dei malati⁶). Inoltre, l'idursulfasi è una proteina e in quanto tale non passa la barriera ematoencefalica, impedendo così qualsiasi tipo di attività sui sintomi che coinvolgono il SNC.

A fronte di un profilo di efficacia incerto, restano da approfondire importanti aspetti di sicurezza, tra cui le reazioni nella sede di infusione, l'immunogenicità e lo sviluppo di anticorpi che potrebbe portare ad una perdita di efficacia dell'idursulfasi, sebbene gli autori dell'articolo pubblicato su *Gen Med* nel 2006 sostengano che questi fenomeni vada incontro a tolleranza entro il primo anno di trattamento (6 mesi-1 anno).

Il farmaco non sembra offrire vantaggi neppure dal punto di vista economico, con un costo per anno di terapia che non appare giustificato.

Fino a quando non saranno disponibili nuove e più robuste evidenze, la CRF esprime parere negativo all'inserimento dell'idursulfasi nel PTR per il trattamento della sindrome di Hunter.

Bibliografia

1. *European Medicines Agency* Procedure No. EMEA/H/C/000700.
2. Joseph Muenzer et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II Hunter syndrome) *Genet Med* 2006;8(8):465–473.
3. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n. 22 del 23.06.2011.
4. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 4 marzo 2011 (G.U. n.69 del 25.03.11).
5. CADTH 2007.
6. *Scottish Medicine Consortium* No. (391/07).

Altre fonti bibliografiche di riferimento:

- *Aust Prescr* 2008;31:108-11.
- *Scottish Medicine Consortium* No. (391/07).