



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AVALGLUCOSIDASUM ALPHA

***INDICAȚIE: tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu boală
Pompe (deficit de α -glucozidază acidă)***

Data depunerii dosarului

27.02.2024

Numărul dosarului

6439

PUNCTAJ: 95/87



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AVALGLUCOSIDASUM ALPHA

1.2. DC: Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: A16AB22

1.4 Data eliberării APP: 24 iunie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică: emulsie, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	100 mg (10 mg/ml)
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 10 fl x 100 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.

1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr.402711/20.02.2024

Mărimea ambalajului	cutie x 10 fl x 100 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.
Concentrație	100 mg/fl (10 mg/ml)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	39359,21
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3935,921

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Nexviadyme (alfa avalglucozidază) este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă).

Doze și mod de administrare

Doze

Pacienții pot fi tratați în prealabil cu antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi, pentru prevenirea sau reducerea incidenței reacțiilor alergice.

Doza recomandată de alfa avalglucozidază este de 20 mg/kg greutate corporală, administrată la interval de 2 săptămâni.

Modificări ale dozei la pacienții cu BPDI

La pacienții cu BPDI (boala Pompe cu debut infantil) care nu prezintă ameliorare sau care au un răspuns insuficient în privința funcțiilor cardiacă, respiratorie și/sau motorie în cazul administrării dozei de 20 mg/kg, atunci

când nu sunt îngrijorări privind siguranța (de exemplu hipersensibilitate severă, reacții anafilactice sau risc de retenție hidrosalină), trebuie luată în considerare o creștere a dozei la 40 mg/kg, administrată la interval de două săptămâni. La pacienții care nu tolerează administrarea unei doze de alfa avalglucozidază de 40 mg/kg la interval de două săptămâni (de exemplu hipersensibilitate severă, reacții anafilactice sau risc de retenție hidrosalină), trebuie luată în considerare scăderea dozei la 20 mg/kg, administrată la interval de două săptămâni.

Mod de administrare

Flacoanele de Nexviadyme sunt destinate numai unei singure utilizări și medicamentul trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată treptat, în funcție de răspunsul și confortul pacientului. Se recomandă ca administrarea perfuziei să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră, care să fie crescută treptat, la interval de 30 minute, în cazul în care nu există semne de reacții adverse asociate perfuziei (RAP), în conformitate cu tabelul 1. Semnele vitale trebuie determinate la fiecare pas, înainte de a crește viteza perfuziei.

Tabelul 1 – Schema vitezei perfuziei

Doză recomandată	Viteza de perfuzare (mg/kg și oră)					Durată aproximativă (ore)	
	pas 1	pas 2	pas 3	pas 4	pas 5		
20 mg/kg	1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 până la 5	
40 mg/kg	Proces în 4 pași	1	3	5	7	NA	7
	Proces în 5 pași ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Pentru pacienții cu o doză recomandată de 20 mg/kg și greutatea corporală cuprinsă între 1,25 și 5 kg, se poate utiliza o viteză maximă a perfuziei de 4,8 mg/kg și oră.

^b Pentru pacienții cu BPDI care prezintă lipsa ameliorării, se recomandă o creștere a dozei la 40 mg/kg o dată la două săptămâni. Pentru greutatea corporală cuprinsă între 1,25 și 5 kg, se poate utiliza o viteză maximă a perfuziei de 9,6 mg/kg și oră.

În caz de anafilaxie sau reacție de hipersensibilitate severă sau reacții asociate perfuziei severe, administrarea Nexviadyme trebuie imediat întreruptă și trebuie inițiat un tratament medical adecvat. În cazul reacțiilor de hipersensibilitate sau al RAP ușoare până la moderate, viteza perfuziei poate fi încetinită sau administrarea oprită temporar și/sau inițiat tratamentul medical adecvat. Simptomele pot persista în pofida opririi temporare a administrării perfuziei; prin urmare, medicul curant trebuie să aștepte cel puțin 30 minute pentru ca simptomele reacțiilor adverse să se remită înainte de a decide să oprească administrarea perfuziei pentru restul zilei. Dacă simptomele dispar, pentru o perioadă de 30 minute administrarea perfuziei trebuie efectuată cu o viteză la jumătate sau chiar mai puțin din valoarea vitezei la care au apărut reacțiile adverse, urmată de o creștere a vitezei perfuziei cu 50%, pentru o perioadă de 15 până la 30 de minute. Dacă simptomele nu reapar, viteza perfuziei trebuie crescută la viteza la care au apărut reacțiile adverse și se ia în considerare continuarea creșterii vitezei în mod treptat, până la atingerea vitezei maxime.



Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta >65 de ani.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei și nu poate fi recomandată o schemă de tratament specifică la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei și nu poate fi recomandată o schemă de tratament specifică la această grupă de pacienți.

Copii (pacienți cu vârsta de 6 luni și mai mică)

Siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei la copii cu vârsta de 6 luni și mai mică nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârsta de 6 luni și mai mică.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI AVALGLUCOSIDASUM ALPHA și DC Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „Nexviadyme (alfa avalglucozidază) este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Boala Pompe – prezentare clinică, epidemiologie, management și tratament

Boala Pompe (cunoscută și sub denumirea de deficiență de maltază acidă sau boala de stocare a glicogenului [GSD] tip II) este o boală genetică rară, autosomal recesivă, cauzată de deficitul de alfa-glucozidază acidă lizozomală (GAA), o enzimă care degradează glicogenul. Acumularea rezultată de glicogen în țesuturile corpului, în special în mușchii cardiaci și scheletici, perturbă arhitectura și funcția celulelor afectate, ducând la o varietate de simptome, declin clinic și, în cele din urmă, deces. Pe lângă faptul că este o tulburare de stocare lizozomală, boala Pompe este și o boală neuromusculară, o mioopatie metabolică și o tulburare de stocare a glicogenului.

Incidența globală estimată a bolii Pompe este de 1:40.000, cu aproximativ 3/4 din cazuri cu LOPD (boală Pompe cu debut tardiv) și 1/4 cu IOPD (boală Pompe cu debut infantil). Incidența poate varia foarte mult între diferitele grupuri etnice și s-a bazat istoric pe date retrospective ale frecvenței genelor la purtători. Populațiile care par a fi expuse unui risc mai mare includ populația de origine afro-americană, taiwaneză, olandeză și israeliană. Cu toate acestea, având în vedere că sunt puse în aplicare protocoalele de screening pentru nou-născuți, se vor obține frecvențe de incidență mai concrete (9).

Toate manifestările bolii Pompe sunt cauzate de aceeași deficiență subiacentă de GAA lizozomală. Cu toate acestea, există o eterogenitate semnificativă în prezentarea clinică a bolii Pompe, iar boala se manifestă ca un spectru clinic larg, cu un spectru de semne și simptome clinice.

Boala Pompe a fost clasificată în diferite fenotipuri în funcție de vârsta pacientului la debutul simptomelor, gradul de implicare a organelor și rata de progresie spre deces. Aceste fenotipuri variază de la o formă rapid progresivă a bolii cu debut infantil până la o formă mai lentă cu debut tardiv, cu debutul simptomelor în orice moment după copilărie până la vârsta adultă; există o variabilitate considerabilă și o suprapunere între aceste două extreme.

Majoritatea pacienților cu boala Pompe sunt clasificați cu boala Pompe cu debut tardiv (LOPD).

În prezent, au fost identificate peste 500 de mutații ale GAA, inclusiv mutații fără sens, nonsens, defect de îmbinare și mutații frameshift. În funcție de varietatea mutațiilor, prezentarea clinică a bolii Pompe este eterogenă în ceea ce privește momentul, severitatea și intervalele de simptome observate.

Boala Pompe cu debut infantil (IOPD), care reprezintă până la o treime din cazuri, debutează în primele luni de viață și se caracterizează prin absența practic completă a activității alfa-glucozidazei acide (GAA) (activitatea GAA este mai mică de 1%). Deși activitatea GAA este < 1% la toți pacienții cu IOPD, două grupuri trebuie diferențiate. Pacienții pot sintetiza o formă nefuncțională de GAA sau sunt complet incapabili să formeze orice fel de enzimă nativă. Primii pacienți sunt desemnați ca fiind pozitivi pentru material imunologic cu reactivitate încrucișată (CRIM), în timp ce, cei din urmă sunt clasificați ca fiind negativi pentru CRIM.

În boala Pompe clasică cu debut infantil (IOPD), activitatea GAA mai mică de 1% cauzează o acumulare marcată de glicogen nu numai în mușchiul scheletic, ci și în inimă și alte țesuturi, spre deosebire de formele mai ușoare cu debut mai târziu (LOPD). Pacienții afectați prezintă creșterea creatinin-kinazei, cardiomiopatie hipertrofică (HCM), hipotonie musculară și slăbiciune musculară axială în primele șase luni de viață. IOPD este rapid progresivă, iar majoritatea subiecților netratați decedează în primul an de viață din cauza unei combinații de insuficiență ventilatorie și cardiacă fără a atinge vreo etapă motrică, cum ar fi răsucirea corpului, statul în șezut sau statul în picioare. Supraviețuirea după vârsta de 18 luni este excepțională. IOPD clasică ar trebui să fie diferențiată de boala Pompe neclasică sau infantilă târzie, care se manifestă și la sugari, dar nu are sau prezintă hipertrofie cardiacă mult mai puțin severă.

Majoritatea pacienților cu boala Pompe cu debut tardiv (LOPD) prezintă simptome după copilărie, LOPD având o evoluție mai variabilă în comparație cu IOPD. Simptomele inițiale ale LOPD includ de obicei slăbiciune musculară care se manifestă adesea ca dificultăți la urcarea scărilor, mers, alergare și ridicarea de pe scaun sau din poziție culcat. Dificultățile respiratorii și disfuncția respiratorie din cauza implicării mușchilor respiratorii, oboseala, intoleranța la efort și durerea musculară sunt, de asemenea, frecvente și pot apărea în orice moment al bolii.

De-a lungul timpului, pierderea progresivă a forței musculare reduce mobilitatea și interferă cu capacitatea de a finaliza în mod independent activitățile vieții de zi cu zi, ducând la scăderea calității vieții. Mulți pacienți cu LOPD ajung în cele din urmă imobilizați într-un scaun cu rotile și necesită ventilație, iar LOPD este, de asemenea, asociată cu o mortalitate crescută în raport cu populația generală.

Durata mai lungă a bolii, între 10-15 ani, precum și FVC (capacitatea vitală forțată) prezisă $\leq 80\%$, sunt factori de risc pentru boală cu progresie mai rapidă și mai mult de jumătate dintre pacienții cu LOPD vor necesita în cele din urmă ventilație, după 10-15 ani de progresie simptomatică a bolii. Principala cauză a decesului la acest grup de pacienți este insuficiența respiratorie, proces în care se consideră că disfuncția diafragmei joacă un rol important. Pacienții care sunt simptomatici în timpul copilăriei au o formă mai rapid progresivă a bolii și vor necesita adesea ventilație la o vârstă mai fragedă.

Management

În prezent, singura opțiune de tratament pentru pacienții cu boala Pompe și standardul de îngrijire este terapia de substituție enzimatică (ERT) pe termen lung cu alglucozidază alfa, aprobată la nivel global pentru tratamentul tuturor subgrupurilor de boală Pompe sub denumirile comerciale de Myozyme și Lumizyme. Terapia de substituție enzimatică (ERT) înlocuiește o enzimă deficitară prin perfuzia intravenoasă a enzimei umane recombinante la intervale regulate. Enzima este preluată în celule prin receptorul manoză-6-fosfat și transportată la lizozom.

Aprobarea alglucozidazei alfa s-a bazat pe studii clinice timpurii care demonstrează capacitatea sa de a reduce hipertrofia cardiacă și de a prelungi supraviețuirea fără ventilator invaziv la sugarii cu IOPD (Studiile ALGLU01602 și ALGLU01702) și de a stabiliza funcția respiratorie și de a îmbunătăți distanța de mers pe jos la copiii și adulții cu LOPD (ALGLU02704).

Dezvoltarea și aprobarea ERT a schimbat profund cursul natural al bolii, dezvăluind noi fenotipuri la pacienții cu IOPD clasică care supraviețuiesc cu ERT și extinzând considerabil calitatea vieții pacienților cu LOPD. Cu toate acestea, este recunoscut că declinul progresiv al funcției musculare la pacienții cu boala Pompe nu este complet înlăturat cu alglucozidază alfa ERT. Studiile la pacienții cu LOPD sugerează că unii pacienți tratați cu alglucozidază alfa continuă să prezinte o oarecare scădere a funcției respiratorii, deși într-un ritm mai lent decât înainte de tratament. Răspunsurile la tratament la pacienții cu LOPD variază între indivizi și ar putea exista speranțe de îmbunătățire a acestora.

În ceea ce privește pacienții cu IOPD, datele din literatură indică faptul că unii pacienți tratați cu Myozyme prezintă scăderi ale funcției motorii și ale mobilității începând cu vârsta de 18-24 de luni, în ciuda unei scăderi inițiale a nivelurilor de CK. Un efect care se datorează probabil absorbției reduse a alglucozidazei alfa în țesutul scheletic în comparație cu absorbția în țesutul cardiac. Cu toate acestea, motivele eficacității variabile a ERT și progresia bolii în timp sunt multiple și sunt doar imperfect înțelese. Factorii cunoscuți includ vârsta la începutul terapiei și pre-tratarea patologiei musculare, statusul CRIM și titrurile de anticorpi, distribuția fibrelor de tip I și II și autofagia alterată.



Implementarea ERT a descoperit caracterul multisistemic al IOPD, necunoscut în perioada pre-ERT. Deși ERT a îmbunătățit substanțial prognosticul IOPD, mortalitatea este încă considerabilă, iar scăderea funcției motorii în timp este frecventă la supraviețuitorii pe termen lung. Astfel, sunt necesare eforturi suplimentare uriașe pentru a îmbunătăți rezultatul copiilor afectați de această cea mai severă formă a bolii Pompe, indicând o nevoie medicală nesatisfăcută la pacienții cu IOPD al căror status se deteriorează cu Myozyme.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul clinic la pacienți cu BPDT (boala Pompe cu debut tardiv)

Studiul 1, EFC14028/COMET, a fost un studiu internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, care a comparat eficacitatea și siguranța Nexviadyme și a alfa alglucozidazei la 100 pacienți cu **BPDT netratați anterior**, cu vârsta cuprinsă între 16 și 78 de ani la inițierea tratamentului. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pe baza capacității vitale forțate (CVF) la momentul inițial, sexului, vârstei și țării pentru a li se administra Nexviadyme 20 mg/kg sau alfa alglucozidază, la interval de două săptămâni, timp de 12 luni (49 săptămâni). Studiul 1 a inclus o perioadă de tratament de extensie în regim deschis, în care toți pacienții din brațul cu alfa alglucozidază au fost trecuți la tratamentul cu Nexviadyme și au continuat tratamentul până cel puțin în săptămâna 145. În total, 95 de pacienți au intrat în perioada de regim deschis (51 din brațul cu Nexviadyme și 44 din brațul cu alfa alglucozidază). Un pacient pediatric suplimentar a fost înrolat direct în perioada de extensie a tratamentului cu Nexviadyme.

Criteriul final principal de evaluare al studiului 1 a fost modificarea CVF % din cea prezisă în ortostatism de la momentul inițial la 12 luni (săptămâna 49). În săptămâna 49, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (eroare standard ES) a CVF % prezisă la pacienții tratați cu Nexviadyme și alfa alglucozidază a fost de 2,89% (0,88) și, respectiv, 0,46% (0,93). Diferența medie semnificativă din punct de vedere clinic, prin metoda celor mai mici pătrate, de 2,43% (ÎI 95%: -0,13; 4,99) dintre CVF % prezisă la pacienții tratați cu Nexviadyme și cei tratați cu alfa alglucozidază a depășit limita de non-inferioritate predefinită de -1,1 și a atins pargul de non-inferioritate statistică ($p=0,0074$). Studiul nu a demonstrat semnificație statistică pentru superioritate ($p=0,0626$), iar interpretarea criteriilor finale secundare de evaluare a fost efectuată fără ajustarea multiplicității.

Rezultatele pentru criteriul final principal de evaluare sunt detaliate în Tabelul 1.

Pentru pacienții care au trecut de la alfa alglucozidază la tratamentul cu Nexviadyme după săptămâna 49, modificarea medie LS a CVF exprimată ca % din săptămâna 49 până în săptămâna 145 a fost de 0,7 (1,1) (ÎI 95%: -1,4, 2,8). O stabilizare în CVF % prezisă a fost menținută după trecerea la Nexviadyme în grupul cu alfa alglucozidază, cu valori similare grupului cu Nexviadyme în săptămâna 145. Pacienții care au continuat în brațul cu Nexviadyme au menținut o îmbunătățire a CVF exprimată ca % din valoarea prezisă în comparație cu valoarea inițială.

Criteriul final secundar de evaluare cheie al studiului 1 a fost modificarea distanței totale parcurse în 6 minute (6-Minute Walk Test, 6MWT) de la momentul inițial la 12 luni (săptămâna 49). În săptămâna 49, modificarea medie

prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de valoarea inițială a 6MWT la pacienții tratați cu Nexviadyme și alfa alglucozidază a fost de 32,21 m (9,93) și, respectiv, 2,19 m (10,40). Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate de 30,01 m (Î 95%: 1,33; 58,69) a arătat o îmbunătățire numerică la grupul tratat cu Nexviadyme, comparativ cu alfa alglucozidază.

Tabelul 1. Modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la săptămâna 49 a CVF exprimată procentual din valoarea prezisă în ortostatism

		Nexviadyme (n=51)	Alfa alglucozidază (n=49)
Capacitate vitală forțată % din cea prezisă în ortostatism			
Tratament prealabil la momentul inițial	Medie (DS)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Săptămâna 13	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Săptămâna 25	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Săptămâna 37	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Săptămâna 49	Medie (DS)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Modificare estimată de la momentul inițial până în săptămâna 49 (MMRM)	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Diferența estimată dintre grupuri pentru modificarea de la momentul inițial la săptămâna 49 (MMRM)	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (Î 95%) Valoare-p ^b Valoare-p ^c	2,43 ^a (-0,13, 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: *mixed model repeated measure* - model mixt pentru determinări repetate.

a Pe baza modelului MMRM, modelul include CVF la momentul inițial exprimată procentual din valoarea prezisă (cu continuitate), sex, vârstă (în ani, la momentul inițial), grupul de tratament, vizită, termenul de interacțiune dintre grupul de tratament și vizită, ca efecte fixe.

b Limita de non-inferioritate de -1,1%

c Superioritatea nu a fost atinsă

Rezultatele pentru 6MWT sunt detaliate în tabelul 2. Criteriile finale secundare de evaluare suplimentare ale studiului au fost presiunea inspiratorie maximă (PIM), presiunea expiratorie maximă (PEM), scorul rezumativ al dinamometriei portabile (*Hand-held dynamometry* HHD), scorul total la testul rapid al funcției motorii (*quick motor function test* QMFT) și SF-12 (sondaj privind calitatea vieții legată de starea de sănătate, atât scorurile componentelor fizice, cât și ale celor mintale). Rezultatele pentru aceste criterii finale sunt detaliate în tabelul 2.

Pentru pacienții care au trecut de la alfa alglucozidază la tratamentul cu Nexviadyme după săptămâna 49, modificarea medie LS a 6MWT (distanța parcursă în metri) din săptămâna 49 până în săptămâna 145 a fost de -2,3 m (10,6), Î 95%: -23,2, 18,7. După trecerea din grupul de tratament cu alfa alglucozidază la terapia cu Nexviadyme, în săptămâna 145, s-a observat o stabilizare în 6MWT.

Participanții din brațul cu Nexviadyme au susținut ameliorarea, în comparație cu momentul inițial. La pacienții cu BPDT netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 16 și 78 de ani, care au început să ia Nexviadyme 20 mg/kg la două săptămâni, modificarea medie procentuală (DS) a valorilor tetrazaharidelor hexoze urinare față de momentul inițial până în săptămâna 49 a fost de -53,90% (24,03) și s-a menținut în săptămâna 145 la -53,35% (72,73) la pacienții care au continuat tratamentul cu Nexviadyme. La pacienții care au început administrarea de alglucozidază alfa 20 mg/kg o dată la două săptămâni, modificarea medie procentuală (AS) a tetrazaharidelor hexozice urinare de la momentul inițial până în săptămâna 49 a fost de -10,8% (32,33), scăzută suplimentar la -48,04% (41,97) în săptămâna 145 după trecerea de la alfa alglucozidază la Nexviadyme.

Într-un studiu deschis, necontrolat, efectuat la pacienți cu BPDT, CVF % prezisă și 6MWT au arătat menținerea efectului în timpul tratamentului pe termen lung cu alfa alglucozidază 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, timp de până la 6 ani.

Tabelul 2 – Modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial la săptămâna 49 pentru criteriile finale secundare de evaluare suplimentare

Criteriu final principal de evaluare	Nexviadyme Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES)	Alfa alglucozidază Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES)	Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate (Î 95%)
Distanța la testul de mers timp de 6 minute (6MWT) (metri) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Presiunea inspiratorie maximă (PIM) (exprimată procentual din valoarea prezisă) ^c	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,40 (-1,63, 10,44)
Presiunea expiratorie maximă (exprimată procentual din valoarea prezisă) ^c	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,70, 10,73)
Scoruri rezumative la dinamometrul portabil (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Scor total la testul rapid al funcției motorii (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Sondaj privind calitatea vieții legată de starea de sănătate (SF-12)	Scorul PCS ^d : 2,37 (0,99) Scorul MCS ^e : 2,88 (1,22)	1,60 (1,07) 0,76 (1,32)	0,77 (-2,13, 3,67) 2,12 (-1,46, 5,69)



a Modelul MMRM pentru distanța la 6MWT ajustată pentru valoarea procentuală a CVF prezisă la momentul inițial și valoarea 6MWT la momentul inițial (distanță parcursă în metri), vârstă (în ani, la momentul inițial), sex, grup de tratament, vizită și interacțiunea tratament-în funcție de vizită, ca efecte fixe.

b Modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial la săptămânile 13, 25 și 37 a fost de 18,02 (8,79); 27,26 (9,98) și, respectiv, 28,43 (9,06), în grupul de tratament cu alfa avalglucozidază și 15,11 (9,16); 9,58 (10,41) și, respectiv, 15,49 (9,48), în grupul de tratament cu alfa alglucozidază.

c Analiză post-hoc de sensibilitate excluzând 4 pacienți (2 în fiecare braț de tratament) cu valori suprafiziologice ale PIM și PEM la momentul inițial.

d *Physical Component Summary* - Rezumatul componentei fizice

e *Mental Component Summary* - Rezumatul componentei mintale

Studiul clinic la pacienți cu BPDİ (boala Pompe cu debut infantil)

Studiul 2, ACT14132/mini-COMET, a fost un studiu de cohortă, desfășurat în mai multe etape, de fază 2, deschis, multicentric, multinațional, cu administrare de doze repetate de Nexviadyme, crescute treptat, la **copii și adolescenți cu BPDİ (cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani) care au demonstrat fie declin clinic, fie răspuns clinic suboptimal în timpul tratamentului cu alfa alglucozidază**. Studiul a înrolat un total de 22 pacienți; cohorta 1 a avut 6 pacienți care au demonstrat declin clinic și cărora li s-a administrat o doză de 20 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni; cohorta 2 a avut 5 pacienți care au demonstrat declin clinic și cărora li s-a administrat 40 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni, iar cohorta 3 a avut 11 pacienți care au demonstrat un răspuns suboptimal și cărora li s-a administrat fie Nexviadyme, în doză de 40 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni (5 pacienți), fie alfa alglucozidază în doză stabilă anterioară studiului (variind între 20 mg/kg la interval de două săptămâni și 40 mg/kg săptămânal), timp de 25 săptămâni (6 pacienți).

Criteriul final principal de evaluare al studiului 2 a fost evaluarea siguranței și tolerabilității administrării Nexviadyme. Criteriul final secundar de evaluare a fost determinarea eficacității Nexviadyme. Datele au arătat stabilizarea sau îmbunătățirea rezultatelor privind eficacitatea la determinarea clasificării funcției motorii grosiere 88 (*Gross Motor Function Measure - GMFM-88*), testul rapid al funcției motorii (QMFT), inventarul evaluării pediatrice a invalidității în boala Pompe (Pompe-PEDİ), scorul Z al masei ventriculare stângi (MVS), măsurătorile poziției pleoapelor la pacienții care au avut un declin anterior sau au fost insuficient controlați cu alfa alglucozidază. Efectul tratamentului a fost mai pronunțat în cazul dozei de 40 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, comparativ cu doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni. Doi din șase pacienți tratați cu Nexviadyme cu doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni (cohorta 1) au demonstrat un declin clinic ulterior și li s-a administrat o doză crescută de la 20 la 40 mg/kg la interval de două săptămâni în săptămâna 55 și, respectiv, 61. La toți pacienții cărora li s-a administrat doza de 40 mg/kg la interval de două săptămâni s-a menținut această doză pe durata studiului, fără declin clinic suplimentar.

La copiii și adolescenții cu BPDİ (cu vârsta <18 ani) tratați cu Nexviadyme în doză de 40 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, care au demonstrat fie declin clinic (cohorta 2), fie răspuns clinic suboptimal (cohorta 3) în timpul tratamentului cu alfa alglucozidază, modificarea procentuală medie (DS) a valorii tetrazaharidelor hexoze urinare de la momentul inițial a fost de -40,97% (16,72) și, respectiv, de -37,48% (17,16), după 6 luni. La pacienții

aflați anterior în declin, tratați cu Nexviadyme în doză de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, modificarea procentuală medie (DS) a fost de 0,34% (42,09).

Efectele pe termen lung ale tratamentului cu Nexviadyme au fost evaluate la 10 pacienți în săptămâna 49, la 8 pacienți în săptămâna 73 și la 3 pacienți în săptămâna 97. La pacienții cu BPDI care prezentau anterior declin cu tratamentul cu alfa alglucozidază, eficacitatea asupra parametrilor specifici de declin, inclusiv funcția motorie, masa ventriculară stângă și măsurătorile poziției pleoapelor, a fost susținută până la 2 ani.

Copii și adolescenți

Au fost tratați cu Nexviadyme nouăsprezece copii și adolescenți cu BPDI cu vârsta cuprinsă între 1 an și 12 ani, tratați anterior cu alfa alglucozidază și un copil cu BPDI cu vârsta de 9 ani și un adolescent cu BPDI cu vârsta de 16 ani.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Nexviadyme la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii Pompe.

Toleranță

Populația inclusă pentru studiul toleranței a constat din 138 de pacienți, adulți (n=118) sau copii (n=20), cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avalglucozidază alfa. Durata medie de expunere la avalglucozidază alfa pentru toți pacienții a fost de $103,67 \pm 89,13$ săptămâni și expunerea cumulativă a fost de 274,2 pacient-ani.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, apărute în cursul tratamentului, TEAE ($\geq 20\%$ pentru toți pacienții) au fost rinofaringita (30,4% [n=42]), cefaleea (27,5% [n=38]), diareea (25,4% [n=38]), durerile de spate (23,2% [n=32]), cădere (21,7% [n=30]) și greață (20,3% [n=28]). Cinci (5) pacienți adulți naivi la tratament au prezentat unul sau mai multe TEAE grave, potențial legate de tratamentul cu avalglucozidază alfa (inclusiv 3 în studiul COMET): frisoane/febră, detresă respiratorie/durere în piept, greață, dispnee, dureri de cap/decolorare a pielii/frisoane/creșterea tensiunii arteriale/febră/tahicardie/scăderea saturației de oxigen.

Un număr de 4 pacienți (2,9%), toți pacienți adulți naivi la tratament, au raportat unul sau mai multe TEAE care au condus la întreruperea definitivă a tratamentului cu avalglucozidază alfa. Reacțiile asociate perfuziei au fost raportate la 42 de pacienți (30,4%), în principal sub formă de prurit și erupție cutanată și au apărut în principal în decurs de 2 ore după începerea perfuziei.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia pentru Transparență prin avizul adoptat la data de 23 noiembrie 2022 pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung pentru pacienții cu boala Pompe (deficit de α -glucozidază acidă) cu NEXVIADYME, a acordat următoarele beneficii:



- **important** în formele infantile ale bolii Pompe,
- **scăzut** în formele târzii ale bolii Pompe.

Formele infantile ale bolii Pompe

Luând în considerare următoarele elemente:

- datele exploratorii disponibile, în principal non-comparative, dintr-un studiu de fază II multi-cohortă, referitoare la pacienții care suferă de forma infantilă a bolii (care este o formă mai gravă a bolii decât forma tardivă), care au evidențiat o stabilizare a parametrilor cardiaci sau musculari, o absență a deteriorării condiției, în timp ce acești pacienți au fost tratați anterior cu alglucozidază alfa și au prezentat un declin sau un răspuns insuficient la acest prim tratament;
 - absența datelor privind evoluția pe termen lung a afecțiunilor cardiace, musculare și neurologice care provoacă în cele din urmă dizabilități și a celor privind supraviețuirea globală a pacienților;
 - severitatea acestei forme de boală Pompe și nevoia medicală parțial acoperită;
 - profilul de siguranță al NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) care pare favorabil la copii și adolescenți,
- Comisia consideră că NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică pentru formele infantile ale bolii Pompe.

Formele tardive ale bolii Pompe

Luând în considerare următoarele elemente:

- rezultatele unui studiu care demonstrează non-inferioritatea, dar nu superioritatea NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) în comparație cu MYOZYME (alglucozidază alfa) în ceea ce privește beneficiul tranzitoriu asupra obiectivului funcțional relevant clinic și anume FVC evaluată după 49 de săptămâni de tratament la pacienții naivi la orice tratament de terapie enzimatică;
 - incertitudini cu privire la eficacitatea pe termen lung a NEXVIADYME (avalglucozidază alfa);
 - profilul de siguranță al NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) care pare favorabil,
- Comisia consideră că NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică pentru formele tardive ale bolii Pompe.

Locul în strategia terapeutică:

NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este a doua enzimă de substituție cu autorizație de introducere pe piață în boala Pompe, după MYOZYME (alglucozidază alfa).

În formele tardive ale bolii, ținând cont de rezultatele studiului clinic de non-inferioritate față de alglucozidază alfa efectuat la pacienții naivi tratați, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) reprezintă un tratament de primă linie, la fel ca MYOZYME (alglucozidază alfa) în managementul pacienților cu forme tardive. În absența unei comparații robuste în formele infantile, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) nu poate fi clasificată în raport cu MYOZYME (alglucozidază alfa) și constituie o nouă opțiune terapeutică de primă linie.

Ținând cont de datele din analiza ATU și din studiul mini COMET, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este un tratament care poate fi oferit pacienților care au prezentat eșec la tratamentul cu MYOZYME (alglucozidază alfa).

Observație: Decizia HAS nr. 2022.0330/DC/SEM din 29 septembrie 2022 și reînnoirea acesteia pentru o perioadă de 1 an prin Decizia HAS nr. 2023.0376/DC/SEM din 5 octombrie 2023, reprezintă decizii ale autorității de reglementare franceze în domeniul medicamentului, de autorizare a accesului timpuriu la tratamentul cu medicamentul NEXVIADYME, pentru indicația terapeutică „*tratamentul pacienților adulți și copii cu boala Pompe (deficit de α -glucozidază acidă) în cazul eșecului la terapia cu alglucozidază alfa*”.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 24 august 2022 face următoarele recomandări:

Avalglucozidaza alfa (AVAL) este recomandată, conform autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul bolii Pompe la sugari, copii, tineri și adulți, numai dacă compania furnizează AVAL conform acordului comercial.

Comitetul a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Boala Pompe debutează fie la naștere (debut infantil; IOPD), fie după 12 luni (debut tardiv; LOPD). Singurul tratament pentru boala Pompe este terapia de substituție enzimatică (ERT) cu alglucozidază alfa (ALGLU). AVAL este un ERT alternativ care acționează în același mod. Dovezile limitate arată că AVAL poate pătrunde mai ușor în celule, reducând astfel nivelurile de glicogen mai eficient decât ALGLU, însă beneficiul clinic este incert.
- Pentru tratamentul LOPD, estimările cost-eficacitate sunt incerte din cauza incertitudinilor din dovezile clinice. Dar acestea sunt sub ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS, ca urmare AVAL este recomandat pentru tratamentul LOPD.
- Deoarece IOPD este foarte rară, datele sunt limitate. Ca urmare, au fost emise ipoteze cu privire la eficacitatea sa, ceea ce face ca estimările cost-eficacitate să fie incerte. Când se presupune că AVAL funcționează la fel de bine ca ALGLU, estimările cost-eficacității sunt sub ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Având în vedere povara mare a bolii Pompe asupra copiilor și îngrijitorilor acestora și raritatea afecțiunii, comitetul a acceptat incertitudinile. Prin urmare, AVAL este recomandat pentru tratamentul IOPD.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2546/09.06.2023, avalglucozidaza alfa (Nexviadyme®) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland, ca terapie de substituție enzimatică pe termen lung pentru tratamentul pacienților cu boala Pompe (deficit de α -glucozidază acidă).

Avalglucozidaza alfa oferă o alegere suplimentară de tratament pentru terapia de substituție enzimatică pentru deficitul de α -glucozidază acidă.



Acest aviz se aplică numai în contextul acordurilor aprobate ale NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), care ia în considerare rezultatele de rentabilitate care au stat la baza deciziei sau PAS/prețurile de listă echivalente sau mai mici.

IQWIG/G-BA

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare în domeniul medicamentului din Germania nu există publicat un raport de evaluare pentru medicamentul Nexviadyme pentru indicația de la punctul 1.9, deoarece aceste autorități nu au considerat necesară această evaluare.

În acest context, Sanofi România SRL a depus la dosar răspunsul justificativ al G-BA la solicitarea de consiliere depusă de Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, referitoare la depunerea dosarului medicamentului Nexviadyme (Avalglucosidase alpha) pentru inițierea evaluării pentru indicația de la punctul 1.9. Astfel, G-BA a motivat că nu va fi inițiată nicio evaluare a beneficiilor pentru substanța activă Avalglucosidase alpha pentru tratamentul bolii Pompe, întrucât aria de aplicare autorizată pentru DCI Avalglucosidasum alpha (DC Nexviadyme) este aceeași cu aria de aplicare autorizată pentru DCI Alglucosidasum alpha (DC Myozyme) și nu se referă la o populație diferită de pacienți.

De asemenea, Sanofi România SRL a depus la dosar Rezoluția Comisiei de evaluare din data de 1 ianuarie 2023 cu privire la modificarea conținutului obligatoriu al serviciilor de dispensarizare și îngrijire al pacienților cu boala Pompe tratați cu alglucosidase alpha sau avalglucozidase alpha, fără restricții conform RCP.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Sanofi România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Avalglucosidasum alpha, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în **8** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c) este următoarea:

*„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat*

comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

Menționăm că singurul medicament rambursat în Listă, inclus în Sublista C, Secțiunea C2, P6.9: Boala Pompe, care corespunde definiției comparatorului de mai sus, este medicamentul cu DC Myozyme (DCI Alglucosidasum alpha), care are următoarea indicație terapeutică autorizată conform RCP (7):

„Myozyme este indicat în terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficiență de α -glucozidază acidă)”

și următorul protocol terapeutic aprobat, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiție

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, α -glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate țesuturile indivizilor afectați. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvența este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe și severitatea evoluției.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluție infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficiență cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta și după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescență (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a șasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esențial, musculatura scheletică, de obicei fără suferință cardiacă. Evoluția este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârstă mai mică), conducând la invaliditate și - prin afectare musculară proximală - la insuficiență respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice și în ficat în forma generalizată și este mai redusă și limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice și specifice.

• Criteriile nespecifice:

- clinic:

o pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% și respectiv 62% dintre pacienți), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

o pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie și macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% și respectiv 8% dintre pacienți, cu debut între 1 - 15 ani;

o pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia și macroglosia (raportate la: 100%; 4% și respectiv 4% dintre pacienți), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);

- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibil);

- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;

- biopsia musculară: conținut crescut de glicogen.

• Criterii specifice

- enzimatic: dozarea α -glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaști, țesut muscular). Valoarea acesteia la pacienții cu formă infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei α -glucozidazei (localizată pe 17 q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituție enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienți simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în țara noastră, se stabilește prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calității vieții (la vârsta la care este posibil sau prin informații furnizate de părinți).

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepțional semnalat);

- lipsa de complianță la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă, Neurologie”.

Luând în considerare greutatea mediană totală a populațiilor de pacienți cu BPDT incluși în studiul COMET (76,4 kg) și respectiv a pacienților pediatrici cu BPDİ incluși în studiul Mini-COMET (20,5 kg), calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o greutate medie de 20 kg pentru populația pediatrică și pentru o greutate medie de 70 kg pentru populația adultă (tabelele 3, 4 și 5).

Tabel nr. 3 Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual terapie BPDİ (lei)	Cost anual terapie BPDT (lei)	Costuri față de comparator (%)
Alglucosidasum alpha	Myozyme 50 mg pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	Cutie x 1fl x 50 mg	2143,33	2143,33	445.812,64	1.560.344,24	-
Avalglucosidasum alpha	Nexviadyne 100 mg pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	Cutie x 10 fl x 100 mg	39359,21*	3935,921*	409.335,784	1.432.675,24	- 8,18

*preț aprobat de către Ministerul Sănătății conform avizului de preț nr. 402711/20.02.2024

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

Conform RCP MYOZYME și RCP NEXVIADYME: Doza recomandată este de 20 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Cost anual MYOZYME (BPDİ): 8 fl x 26 administrări x 2143,33 lei = 445.812,64 lei

Cost anual MYOZYME (BPDT): 28 fl x 26 administrări x 2143,33 lei = 1.560.344,24 lei

Cost anual NEXVIADYME (BPDİ): 4 fl x 26 administrări x 3935,921 lei = 409.335,784 lei

Cost anual NEXVIADYME (BPDT): 14 fl x 26 administrări x 3935,921 lei = 1.432.675,244 lei

Tabel nr.4: Vârsta și greutatea pacienților incluși în Studiul EFC14028/COMET (8)

Parameter	Statistics	avalglucosidase alfa	alglucosidase alfa	Total
		(N=51)	(N=49)	
Age (years)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	46.0 (14.5)	50.3 (13.7)	48.1 (14.2)
	Median	47.7	48.9	48.5
	Min ; Max	16 ; 78	20 ; 78	16 ; 78
Age (years) - categorized	Number	51	49	100
	< 18	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	≥ 18 and < 45	23 (45.1)	19 (38.8)	42 (42.0)
	≥ 45	27 (52.9)	30 (61.2)	57 (57.0)
Weight (kg)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	77.8 (22.1)	79.3 (18.2)	78.5 (20.2)
	Median	75.9	78.6	76.4
	Min ; Max	38 ; 129	46 ; 139	38 ; 139

Tabel nr.5: Vârsta și greutatea pacienților incluși în Studiul pediatric ACT14132/Mini-COMET (8)

Parameter	Statistics	Cohort 3				Total
		Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=5)	avalglucosi dase alfa (N=5)	alglucosida se alfa (N=6)	
Weight (kg)	Number	6	5	5	6	11
	Mean (SD)	28.5 (15.0)	32.5 (21.5)	26.8 (10.9)	18.6 (7.3)	22.3 (9.6)
	Median	24.5	23.4	27.3	17.4	20.5
	Min ; Max	13 ; 50	10 ; 64	14 ; 43	10 ; 29	10 ; 43
Age at study entry (years)	Number	6	5	5	6	11
	Mean (SD)	7.6 (3.4)	8.1 (4.1)	6.9 (2.7)	4.7 (3.2)	5.7 (3.0)
	Median	8.2	9.8	8.0	3.6	4.5
	Min ; Max	2 ; 11	1 ; 12	4 ; 10	1 ; 10	1 ; 10
Age at study entry (years) - categorized	Number	6	5	5	6	11
	<6	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (66.7)	6 (54.5)
	≥6 and <12	5 (83.3)	4 (80.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	5 (45.5)
	≥12 and <18	0	0	0	0	0

Terapia cu Nexviadyme generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp de 1 an utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj BPDI	Punctaj BPDT
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15	-
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	-	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România		
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20	20
4. Costurile terapiei		
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30	30
TOTAL	95	87

6. CONCLUZII

- Boala Pompe sau glicogenoza tip 2 este o boală ereditară cronică și progresivă care reduce treptat capacitățile funcționale și scade speranța de viață a pacienților. Boala provoacă un handicap motor cu impact asupra tuturor dimensiunilor vieții: profesională, familială, socială. Simptomele clinice la pacienții cu o formă tardivă a bolii (cea mai

frecvență formă) sunt foarte variabile și greu de prezis. Formele infantile sunt cele mai puțin frecvente, dar cele mai severe forme ale bolii. Progresia lor rapidă amenință prognosticul vital al copiilor pe termen scurt, decesul survenind înainte de vârsta de 2 ani.

- NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) reprezintă a doua enzimă de substituție care a obținut autorizație de introducere pe piață în boala Pompe, după MYOZYME (alglucozidază alfa).
- Raportul beneficiu/risc al medicamentului NEXVIADYME este semnificativ pe termen scurt, însă nu este stabilit pe termen mediu și lung, din cauza absenței datelor care să demonstreze impactul acestuia asupra leziunilor cardiace și musculare datorate bolii și, în general, asupra progresiei bolii și a supraviețuirii globale a pacienților.
- În formele tardive ale bolii, ținând cont de rezultatele studiului clinic COMET de non-inferioritate față de alglucozidază alfa efectuat la pacienții naivi tratați, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este un **tratament de primă linie**, la fel ca MYOZYME (alglucozidază alfa) în managementul pacienților cu forme tardive. De asemenea, în formele infantile, în absența unei comparații robuste, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) nu poate fi clasificată în raport cu MYOZYME (alglucozidază alfa) și constituie **o nouă opțiune terapeutică de primă linie**. Ținând cont de datele din studiul mini COMET, NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) este un tratament care poate fi oferit pacienților care au prezentat eșec la tratamentul cu MYOZYME (alglucozidază alfa).
- Profilul de siguranță al NEXVIADYME (avalglucozidază alfa) pare favorabil și nu evidențiază noi semnale comparativ cu MYOZYME (alglucozidază alfa).

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI AVALGLUCOSIDASUM ALPHA și DC Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „Nexviadyme (alfa avalglucozidază) este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă)”, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.9: Boala Pompe.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI AVALGLUCOSIDASUM ALPHA și DC Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „Nexviadyme (alfa avalglucozidază) este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu boală Pompe (deficit de α -glucozidază acidă)”.



Referințe bibliografice:

1. RCP NEXVIADYME (*Nexviadyme, INN-avalglucosidase alfa (europa.eu)*)
2. AVIS HAS (*NEXVIADYME 100 mg, (has-sante.fr)*)
3. Decizie HAS 29 sept.2022 (*Microsoft Word - DC 2022 0330 SEM AAP CT AP 80 NEXVIADYME CD 20220929 VD (has-sante.fr)*)
4. Decizie HAS 5 oct.2023 (*Microsoft Word - DC 2023 0376 SEM RENOUVELLEMENT AAP NEXVIADIME AP253 CD 20231005 VD (has-sante.fr)*)
5. NICE GUIDANCE (*Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease (nice.org.uk)*)
6. SMC ADVICE (*avalglucosidase-alfa-nexviadyme-abb-final-june-2023-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
7. RCP MYOZYME (*Myozyme, INN-alglucosidase alfa (europa.eu)*)
8. EPAR NEXVIADYME (*Nexviadyme, INN-avalglucosidase alfa (europa.eu)*)
9. *Curr.Treat.Options, Neurol.2022, Pompe Disease: a Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10035871/)*

Raport finalizat în data de: 11.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu