



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: OLEZARSENUM**

**INDICAȚIE: *tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic, suplimentar față de dietă, la pacienții adulți***

***Data depunerii dosarului*** **23.12.2025**

***Număr dosar*** **93247**

**PUNCTAJ: 80 de puncte**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Olezarsenum  
1.2. DC: Tryngolza 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
1.3. Cod ATC: încă nealocat  
1.4. Data primei autorizări: 17 septembrie 2025  
1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum AB, Sverige  
1.6. Tip DCI: orfană  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Concentrații	80 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	ambalaj cu un stilou injector (pen) preumplut unidoză care conține olezarsen 80 mg în 0,8 ml de soluție

- 1.8. Preț conform Avizului eliberat de MS cu nr. 555583/13.01.2026, în baza notei AFR 146/12.01.2026

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	136 765,08 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	136 765,08 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tryngolza

**Tryngolza este indicat pentru tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic, suplimentar față de dietă, la pacienții adulți.**

Doza recomandată de olezarsen este de 80 mg, administrată prin injecție subcutanată o dată pe lună.

### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] cuprinsă între  $\geq 30$  și  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>).

Olezarsen nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul.

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală  $\leq$  limita superioară a normalului [LSN] cu aspartat aminotransferază [AST]  $>$  LSN, sau bilirubină totală  $> 1- 1,5 \times$  LSN cu orice valoare a AST). Olezarsen nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul.

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.



### **Mod de administrare**

Tryngolza este destinat numai administrării subcutanate. Acesta nu trebuie administrat intramuscular. Fiecare stilou injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacient trebuie instruiți cu privire la administrarea acestui medicament, în conformitate cu instrucțiunile de utilizare detaliate furnizate la finalul prospectului.

Tryngolza trebuie administrat în abdomen sau în partea frontală a coapsei. Partea posterioară a brațului poate fi, de asemenea, utilizată ca loc de injectare, dacă injecția este administrată de un profesionist din domeniul sănătății sau de o persoană care are grijă de pacient. Acesta nu trebuie injectat în zone de piele care prezintă echimoze, sensibilitate, roșeață sau indurație, la nivelul cicatricilor sau pielii deteriorate; zona din jurul ombilicului trebuie evitată. Este posibil ca unii pacienți să nu răspundă la tratament după 6 luni; în acest caz, medicul prescriptor trebuie să ia în considerare încetarea administrării de olezarsen, de la caz la caz.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP

### **Mecanism de acțiune**

Olezarsen este un conjugat format dintr-o oligonucleotidă antisens și o structură triantennară de N-acetilgalactozamină (GalNAc3), care determină degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) al apolipoproteinei C3 (apoC-III) prin legare selectivă la ARNm-ul acesteia, ceea ce duce la clivajul mediat de ribonucleaza H1 (RNază H1) al ARNm-ului apoC-III. Olezarsen este perfect complementar cu locusul de pe cromozomul 11, pozițiile 116,833,046 până la 116,833,065, corespunzând genei apoC-III conform bazei de date Ensembl, versiunea 109 (raportată la ansamblul de referință GRCh38) a genomului homo sapiens. Acest lucru determină reduceri specifice ale proteinei apoC-III serice, rezultând scăderea concentrațiilor plasmaticice ale trigliceridelor. Studiile sugerează că apoC-III reglează atât metabolizarea trigliceridelor, cât și clearance-ul hepatic al chilomicronilor și al altor lipoproteine cu conținut crescut de trigliceride.

### **Data expirării brevetului**

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Tryngolza, data expirării brevetului pentru Tryngolza este decembrie 2031.

### **PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Tryngolza, compania DM Regulatory Consulting SRL, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 93247/2025 aferent medicamentului cu DCI Olezarsenum pentru indicația terapeutică: **„tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic, suplimentar față de dietă, la pacienții adulți”** prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

## 2. GENERALITĂȚI DESPRE SINDROMUL CHILOMICRONEMIEI FAMILIALE

Sindromul de chilomicronemie familială este o afecțiune rară și gravă a metabolismului lipidic, cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată prin afectarea severă a funcției lipoproteinlipazei (LPL), care determină hipertrigliceridemie severă și hiperchilomicronemie.

LPL este o enzimă extracelulară ancorată la suprafața luminală a pereților endoteliali capilari și prezentă în principal în inimă, mușchii scheletici și țesutul adipos. Funcția fiziologică a LPL este reprezentată de hidroliza trigliceridelor în chilomicroni și lipoproteine cu densitate foarte mică, promovând clearance-ul lipoproteinelor bogate în trigliceride din circulație.

Sindromul de chilomicronemie familială, denumit anterior „deficit de lipoproteinlipază” sau „*hiperlipoproteinemie Fredrickson de tip I*” se manifestă inițial din copilărie până la începutul vârstei adulte ca hipertrigliceridemie severă, cu niveluri plasmatice de trigliceride *à jeun* >10 mmol/L. Pacienții cu sindrom de chilomicronemie familială au niveluri de trigliceride de aproximativ 10 până la 100 de ori peste nivelul de referință de < 1,7 mmol/L (150 mg/dL).

Sindromul de chilomicronemie familială are o prevalență estimată la nivel mondial de aproximativ 1 până la 13 persoane dintr-un milion de locuitori (până la 3600 de pacienți în Statele Unite). Ratele de prevalență variază în funcție de regiunea geografică și de confirmarea diagnosticului prin testare genetică sau prin utilizarea criteriilor clinice. Mutațiile din gena LPL sau mutațiile din genele care codifică proteine ce reglează activitatea LPL (de exemplu, apoC-II) sunt responsabile de apariția acestui sindrom. Cele mai frecvente mutații sunt detectate în genele LPL, APO C2, ApoAV, GPIHBP1, LMF1. Până în prezent, există cinci gene implicate în apariția sindromului de chilomicronemie familială: LPL, GPIHBP1, APOA5, APOC2 și LMF1. LPL este gena cel mai frecvent afectată, reprezentând 60-80% din cazuri. Activitatea redusă a LPL are ca rezultat o eliminare ineficientă a trigliceridelor și acumularea de chilomicroni în plasmă, ceea ce determină hipertrigliceridemie severă și chilomicronemie, deoarece chilomicronii mari rămân în circulație, chiar și după perioade de post prelungit. Mutațiile bialelice din genele LPL conduc la o activitate LPL sever afectată.

Manifestările sindromului de chilomicronemie familială sunt heterogene. Majoritatea simptomelor sunt cauzate de niveluri crescute de chilomicroni și pot varia de la disconfort abdominal până la insuficiență multiorganică. Majoritatea pacienților pot prezenta simptome în copilăria timpurie sau adolescență, dar pot prezenta simptome și în etape ulterioare ale vieții. Durerea abdominală intermitentă recurentă, neasociată cu pancreatită și fatigabilitatea sunt cele mai frecvente simptome. Alte simptome prezente sunt: balonarea, astenia, indigestia, dureri articulare, tulburări de memorie, depresie și dificultăți de concentrare.

Diagnosticul este indicat de nivelurile serice de trigliceride (TG)  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 885$  mg/dL) sau  $\geq 1000$  mg/dL ( $\geq 11,2$  mmol/L), în special în cazul determinărilor multiple și este susținut de un istoric medical detaliat și o examinare clinică. Vârsta de debut a afecțiunii (copilărie), lipsa de răspuns la tratamentele standard (fibrați, acizi grași omega 3 din uleiurile de pește, statinele, niacina) și antecedentele de pancreatită acută reprezintă indicatori esențiali pentru diagnosticul de sindrom de chilomicronemie familială. La examinarea clinică se pot constata xantoame eruptive, lipemie retiniană și hepatosplenomegalie, dar aceste semne nu sunt patognomonice pentru sindromul de chilomicronemie familială. Dintre investigațiile paraclinice care se recomandă pentru acești pacienți se numără: determinarea mai multor paneluri lipidice *à jeun*, apo B, TSH, HbA1c, transaminazei serice, creatininei și analizei de urină pentru glucoză, proteine, a raportului albumină-creatinină și efectuarea testării genetice, care servește drept standard de aur pentru diagnostic și care poate fi utilă în ghidarea tratamentului și a prevenției. În



diagnosticare sunt utilizați și algoritmi clinici, precum scorul Moulin și scorul North American FCS (NAFCS, <https://tgaware.com/diagnosing-fcs/fcs-diagnostic-scoring/>), pentru a diferenția sindromul de chilomicronemie familială de alte diagnostice.

Datorită expunerii pe tot parcursul vieții la creșteri severe ale trigliceridelor, prevalența pancreatitei (inclusiv a pancreatitei recurente) este raportată ca fiind de 10 ori mai mare la pacienții cu sindrom de chilomicronemie familială comparativ cu pacienții cu alte forme de hipertrigliceridemie severă.

Societatea Europeană de Cardiologie/Societatea Europeană de Ateroscleroză a subliniat în ghidurile sale că riscul de pancreatită este semnificativ clinic dacă trigliceridele au valori  $>10$  mmol/L (880 mg/dL), în special atunci când apare în asocieră cu chilomicronemie familială, iar acțiunile de prevenire a pancreatitei acute sunt obligatorii. Atât pancreatita, cât și boala cardiovasculară aterosclerotică pot determina evenimente acute, inclusiv spitalizare și/sau deces.

Prevalența pancreatitei acute în rândul pacienților cu sindrom de chilomicronemie familială poate ajunge până la 67%, iar riscul de complicații majore este de 2 până la 3 ori mai mare comparativ cu pacienții cu pancreatită care nu au hipertrigliceridemie. În general, riscul de pancreatită acută crește cu 3% până la 4% cu fiecare creștere incrementală de 100 mg/dl a nivelurilor de trigliceride. S-a demonstrat că un nivel de trigliceride  $> 880$  mg/dl este asociat cu chilomicronemie persistentă. Riscul de pancreatită acută crește mai mult atunci când nivelurile de trigliceride sunt  $> 2000$  mg/dl.

Episoadele recurente de pancreatită acută pot determina dezvoltarea pancreatitei cronice, care poate fi fatală sau poate conduce la leziuni pancreatice permanente, rezultând insuficiență exocrină sau endocrină permanentă, inclusiv diabet zaharat de tip 1. Toate aceste complicații scad calitatea vieții pacienților cu sindrom de chilomicronemie familială.

Cel mai important pas în managementul acestor pacienți este reprezentat de regimul igienico-dietetic, care presupune restricția aportului lipidic. Ca terapie nutrițională medicală se recomandă o dietă extrem de săracă în grăsimi, de obicei cu restricționarea aportului de grăsimi la  $<10\%$  până la  $15\%$  din calorile zilnice sau  $<20$  g, asigurându-se în același timp satisfacerea necesarului de acizi grași esențiali pentru a preveni deficiențele. Adoptarea unei diete echilibrate, creșterea activității fizice (minimum 150 - 300 de minute pe săptămână activitate fizică aerobă de intensitate moderată), controlul greutății corporale și evitarea alcoolului sunt măsuri esențiale pentru reducerea trigliceridelor și prevenirea complicațiilor cardiovasculare și pancreatice.

Inhibitorii apolipoproteinei C-III reprezintă o altă opțiune de tratament pentru pacienții cu sindrom de chilomicronemie familială. Din această clasă, face parte medicamentul volanesorsen (Waylivra), care a fost aprobat de EMA ca adjuvant la dietă la pacienții adulți cu sindrom de chilomicronemie familială confirmat genetic care prezintă un risc crescut de pancreatită. Profilul de siguranță al volanesorsenului a fost bine definit, dar riscul de trombocitopenie și sângerare existent la pacienții tratați cu această terapie impune necesitatea monitorizării regulate a nivelului trombocitelor.

Alt medicament din aceeași clasă este olezarsen. Detalii privind eficacitatea și siguranța acestui medicament sunt prezentate în secțiunile următoare ale acestui raport.

O altă abordare terapeutică este plasmafereza, efectuată în vederea evitării apariției pancreatitei acute. Rezultatele obținute sunt spectaculoase, însă nu se mențin pe o perioadă mare de timp.



Managementul conservator versus plasmafereza au fost evaluate în studii clinice care au înrolat un număr mic de pacienți. Rezultatele obținute în aceste studii au evidențiat faptul că plasmafereza nu prezintă beneficii semnificative.

### **3. DESEMNAREA DE MEDICAMENT ORFAN PENTRU DCI OLEZARSENUM**

Prin Decizia nr. C(2024)6009 (final) din 21 august 2024, produsul medicamentos "*Olezarsen sodic*" a fost desemnat de către Comisia Europeană ca produs medicamentos orfan și înregistrat în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane în conformitate cu articolul 5 alineatul (9) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului.

Cererea de evaluare în vederea desemnării ca medicament orfan a produsului medicamentos "*Olezarsen sodic*" a fost înaintată de către compania Ionis Ireland Limited, Agenției Europene pentru Medicamente la data de 22 mai 2024 în conformitate cu articolul 5 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat avizul favorabil pentru încadrarea ca medicament orfan a produsului medicamentos "*Olezarsen sodic*" la data de 18 iulie 2024, iar Comisia Europeană a primit acest aviz la data de 23 iulie 2024, iar decizia finală a fost emisă 1 lună mai târziu.

Ulterior, prin Decizia nr. C(2025)7978 final din 17.11.2025 Comisia Europeană a aprobat transferul produsului medicamentos orfan "*Olezarsen sodic*" deținut de compania Ionis Ireland Limited, către compania Swedish Orphan Biovitrum AB.

La data de 25 iulie 2025, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane (COMP) din cadrul EMA a reevaluat statutul de medicament orfan. Acest raport poate fi consultat la următorul link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).

Conform raportului european mai sus menționat, medicamentul Tryngolza, comparativ cu medicamentul Waylivra (DCI Volanesorsenum), nu are restricții de utilizare la pacienții cu risc crescut de pancreatită și nici la cei care nu au răspuns la dietă și la terapia de scădere a trigliceridelor. Întrucât terapia cu Waylivra asociază un risc de trombocitopenie, în RCP Waylivra sunt menționate contraindicații de administrare la pacienții cu trombocitopenie cronică sau inexplicabilă și recomandarea ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu trombocitopenie (număr de trombocite < 140 x 10<sup>9</sup>/L). Astfel de contraindicații nu au fost stabilite pentru Tryngolza. Prin urmare, indicația aprobată pentru medicamentul Tryngolza acoperă o populație mai largă de pacienți cu sindrom de chilomicronemie familială, în comparație cu Waylivra.

Produsul medicamentos "*Olezarsen sodic*" a fost autorizat pentru punere pe piață la data de 17 septembrie 2025 cu denumirea de Tryngolza.

### **4. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI OLEZARSENUM ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI CHILOMICRONEMIEI FAMILIALE**

Eficacitatea și siguranța olezarsenului au fost studiate într-un studiu clinic randomizat, multicentric, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (studiul Balance) care a inclus 66 de pacienți adulți cu SCF. Pacienții au fost



selecția și înrolați pe baza unor variante genetice documentate de tip pierdere a funcției în diferite gene cunoscute ca provocând deficiențe complete sau parțiale ale activității enzimatice a lipoprotein lipazei, o enzimă care hidrolizează TG transportate de lipoproteinele cu conținut crescut de TG în acizi grași liberi.

După o perioadă de introducere de  $\geq 4$  săptămâni, în care pacienții au continuat să urmeze o dietă cu  $\leq 20$  g de grăsime pe zi, pacienții au fost repartizați aleatoriu, în raport de 1:1, în cohorta A (50 mg) sau cohorta B (80 mg), și fiecare cohortă a fost apoi repartizată aleatoriu în raport de 2:1 la administrarea de olezarsen sau respectiv placebo, prin injectare subcutanată, pe o perioadă de tratament de 53 de săptămâni.

Principalele criterii de includere în studiu au fost: diagnostic de SCF, confirmat prin documentarea caracterului homozigot, heterozigot compus sau heterozigot dublu pentru mutații de tip pierdere a funcției în genele cauzale pentru tipul 1 [cum sunt lipoprotein lipaza (LPL), proteina 1 de legare a lipoproteinelor cu densitate crescută ancorată în glicozilfosfatidilinozitol (GPIHBP1), apolipoproteina A5 (APOA5), apolipoproteina C2 (APOC2), glicerol-3-fosfat dehidrogenază 1 (GPD1) sau factorul de maturare a lipazei 1 (LMF1)]; și cu sau fără antecedente de pancreatită.

Antecedentele de pancreatită sunt definite ca diagnostic documentat de pancreatită acută sau spitalizare pentru durere abdominală severă, compatibilă cu pancreatita acută, fără diagnostic alternativ, în intervalul de 10 ani anterior selecției. Înrolarea pacienților fără antecedente de pancreatită a fost plafonată la o proporție de 35% (adică  $\leq 21$  din cei 60 de pacienți planificați).

Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților au fost, în general, similare între cele 3 grupuri de tratament. A fost înrolat un număr de 66 de pacienți. Vârsta medie a fost de 45 de ani, 38 (58%) au fost femei, 56 (85%) au fost de rasă albă și 59 (89%) de etnie non-hispanică sau latinoamericană.

Dintr-un total de 66 de pacienți, 55 (83%) au prezentat mutație de tip pierdere a funcției în gena LPL, inclusiv 40 (61%) cu mutație LPL homozigotă, iar 11 (17%) au prezentat alte variante cauzale în genele APOA5, GPIHBP1, LMF1 și APOC2. Proporția de pacienți cu diabet zaharat la momentul înrolării a fost de 32% în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg și 14% în grupul de tratament cu olezarsen 50 mg, comparativ cu 26% în grupul cu administrare de placebo. În toate grupurile de tratament, pacienții înrolați se aflau sub tratament cu statine (24%), acizi grași omega-3 (38%), fibrați (46%) sau alte tratamente hipolipemice (9%) la intrarea în studiu.

Pacienții aflați sub tratament hipolipemiant au trebuit să mențină doze stabile timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de selecție și să rămână sub tratament stabil pe tot parcursul studiului. În plus, toți pacienții au trebuit să respecte regimul alimentar prescris pe întreaga durată a studiului.

Șaptezeci și unu la sută (71%) din toți pacienții au avut antecedente de pancreatită acută documentată în ultimii 10 ani. Valoarea medie (abaterea standard [AS]) a TG în condiții de repaus alimentar la momentul inițial a fost de 2 629,5 (1 315,45) mg/dl.

Olezarsenul a determinat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a valorilor trigliceridelor în grupul de tratament cu doza de 80 mg, comparativ cu placebo, în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a eficacității, definit ca modificarea procentuală a valorii trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, de la momentul inițial până în luna 6 (media săptămânilor 23, 25 și 27). Doza de olezarsen 50 mg nu face parte din schema terapeutică aprobată pentru SCF și nu sunt prezentate analize suplimentare.

**Tabelul nr. 1: Modificări medii față de momentul inițial (MI) și modificări procentuale (%) medii estimate prin metoda celor mai mici pătrate față de MI în ceea ce privește parametrii lipidici/lipoproteici la pacienții cu SCF în Lunile 6 și 12 (studiul Balance)**

Parameter (mg/dL)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs. Placebo	
	BL	% change month 6	% change month 12	BL	% change month 6	% change month 12	Treatment difference (95% CI)	
							at month 6	at month 12
Triglycerides	2 613.1	-32	-39	2 595.7	+12	+21	-43.5* (-69.1, -17.9)	-59.4† (-90.7, -28.1)
ApoC-III	27.5	-66	-64	27.7	+8	+17	-73.7† (-94.6, -52.8)	-81.3† (-104.7, -57.9)
ApoB-48	11.6	-59	-79	14.2	+25	-4	-84.0† (-137.0, -31.0)	-75.6 (-153.2, +1.9)
Non-HDL-C	262.9	-19	-28	271.3	+5	+12	-24.2† (-40.5, -7.9)	-39.7† (-63.1, -16.3)

Abbreviations: apoB-48 = apolipoprotein B-48; apoC-III = apolipoprotein CIII; non-HDL-C = nonhigh density lipoprotein cholesterol; N = number of patients; CI = confidence interval; BL = baseline.

Note: Analyses results were based on an analysis of covariance model with treatment, the two randomisation stratification factors, prior history of pancreatitis within 10 years prior to screening (yes vs. no), previous treatment with the unconjugated ASO (yes vs. no) as the fixed effects and logtransformed baseline value as a covariate. Missing data was imputed using placebo washout imputation. The 95% CIs of treatment differences were calculated using a robust variance estimator.

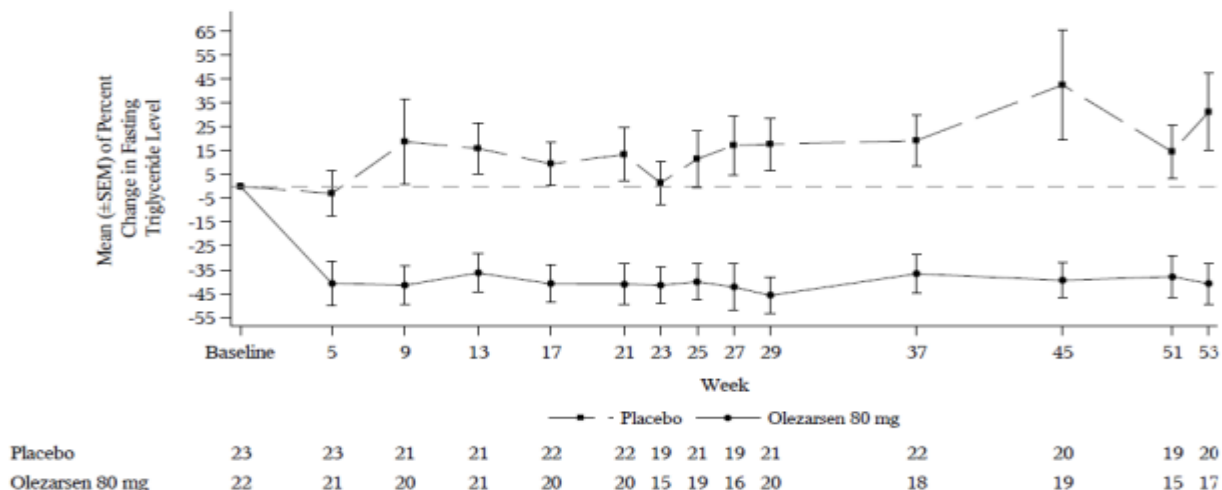
\* Reached statistical significance (p value < 0.05).

† Reached nominal significance (p value < 0.05).

Modificarea procentuală ajustată pentru placebo a valorilor TG față de momentul inițial în luna 12 în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg a fost nominal semnificativă. În urma administrării dozei de olezarsen 80 mg la interval de 4 săptămâni, s-a observat o scădere a valorilor apoC-III în condiții de repaus alimentar la prima evaluare (săptămâna 5). Modificarea procentuală față de momentul inițial, corectată cu placebo, a fost de -57%, -69%, -74%, și -81% în lunile 1, 3, 6 și, respectiv, 12.

Reducerile valorilor apoB-48 și non-HDL-C în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg au fost demonstrate în luna 6 și au fost susținute în luna 12. Modificările procentuale medii ale valorilor TG față de momentul inițial în timp au demonstrat un efect consecvent de scădere în timpul perioadei de tratament de 12 luni (Figura 1).

**Figura 1: Modificarea procentuală în timp a valorilor trigliceridelor în condiții de repaus alimentar (studiul Balance)**





Pe parcursul perioadei de tratament de 12 luni, incidența numerică a pancreatitei la pacienții tratați cu olezarsen 80 mg a fost mai mică, comparativ cu placebo (1 pacient a prezentat 1 eveniment de pancreatită acută confirmat în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg, comparativ cu 11 evenimente prezentate de 7 pacienți din grupul cu administrare de placebo).

Timpul până la apariția primului eveniment de pancreatită a fost mai lung în grupul tratat cu olezarsen 80 mg (357 de zile), comparativ cu placebo (9 zile). Rata medie de apariție a evenimentelor de pancreatită la 100 pacienți a fost de 4,37 pentru grupul total de tratament cu olezarsen (80 mg și 50 mg), comparativ cu 36,31 pentru grupul cu administrare de placebo. Raportul ratei medii de apariție a evenimentelor de pancreatită pentru grupul total de tratament cu olezarsen față de placebo a fost de 0,12 (Î 95%: 0,022, 0,656).

În studiul Balance, cu o durată a tratamentului de până la 53 de săptămâni, anticorpii antimedament (AAM) au fost depistați foarte frecvent, 18 din 43 (42%) de pacienți tratați cu olezarsen dezvoltând AAM în timpul tratamentului. Nu au fost observate dovezi ale unui impact al AAM asupra farmacodinamicii, siguranței sau eficacității; cu toate acestea, datele sunt limitate.

La pacienții cu SCF, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu olezarsen au fost eritemul la nivelul locului de injectare (17%), cefaleea (16%), artralgia (15%) și vărsăturile (10%).

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la olezarsen la 89 de pacienți cu SCF în studiile clinice, la care s-a administrat cel puțin o doză de olezarsen. Dintre aceștia, la 77 de pacienți s-a administrat tratament timp de cel puțin 6 luni și la 65 de pacienți s-a administrat tratament timp de cel puțin 12 luni. Durata medie a tratamentului pentru acești pacienți a fost de 521 de zile (interval: între 28 și 1080 de zile).

**Tabelul nr. 2: Reacții adverse**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la nivelul locului de injectare	Modificări de culoare la nivelul locului de injectare Frisoane Durere la nivelul locului de injectare Tumefiere la nivelul locului de injectare

Reacții severe de hipersensibilitate (inclusiv simptome de bronhospasm, eritem difuz, tumefiere facială, urticarie, frisoane și mialgii) au fost observate la 2 pacienți în studiile clinice. La ambii pacienți, evenimentul a fost acut, a necesitat tratament și a dus la oprirea tratamentului.

La nivelul locului de injectare la pacienții cu SCF tratați cu olezarsen au apărut reacții. Aceste reacții locale au fost în general ușoare și au constat în eritem la nivelul locului de injectare (17%), modificări de culoare (9%), durere



(6%) și tumefiere (5%). Aceste evenimente fie dispar de la sine, fie pot fi abordate terapeutic prin tratament simptomatic.

## **5. AUTORIZAREA DE FOLOSIRE ÎN TRATAMENTE DE ULTIMĂ INSTANȚĂ ÎN ROMÂNIA PENTRU MEDICAMENTUL EVALUAT PENTRU INDICAȚIA DEPUȘĂ**

Solicitantul a depus ca parte a documentației Autorizația de folosire a unui medicament în tratamente de ultimă instanță emisă de ANMDMR pentru medicamentul Tryngolza. Autorizația are nr. 128/2025 și a fost emisă ca urmare a cererii cu nr. de înregistrare 53302/01.08.2025. Autorizația a fost acordată pentru 1 pacient, iar centrul clinic menționat în Autorizație este Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Louis Țurcanu” Timișoara. Conform autorizației emise, eligibilitatea pacientului pentru program va fi asumată de medicul curant care solicită tratamentul. Această autorizație are valabilitatea de 6 luni de la data emiterii și poate fi reînnoită ulterior pentru încă 6 luni. Precizăm că pacientul pentru care a fost emisă autorizația avea 18 ani.

## **6. DATE ESTIMATIVE PRIVIND PACIENȚII ELIGIBILI DIN ROMÂNIA PENTRU TERAPIA CU DCI OLEZARSENUM**

Conform informațiilor prezentate în documentația depusă de către solicitant, nr. total de pacienți (prevalenți și incidenți) estimat pentru tratamentul cu DCI Olezarsenum pentru o perioadă de 5 ani, după includerea în Listă a acestui medicament este:

2026: 3 pacienți;  
2027: 6 pacienți;  
2028: 8 pacienți;  
2029: 10 pacienți;  
2030: 12 pacienți.

## **7. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE**

Reprezentantul din România al DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Olezarsenum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 2 state membre UE: Austria și Germania.



## 8. PUNCTAJ

**Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată**

Criteriu	Nr. de puncte
<b>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</b>	<b>70</b>
<b>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</b> a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	<b>10</b>
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>

## 9. CONCLUZII

Conform Ordinului M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Olezarsenum** cu indicația: „tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic, suplimentar față de dietă, la pacienții adulți” **întreține criteriile de includere 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.

## 10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Olezarsenum** și indicația „tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic, suplimentar față de dietă, la pacienții adulți”.

Raport finalizat în 28 mai 2026

### Referințe bibliografice:

- O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
- H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare



3. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare

4. EPAR Tryngolza

5. Rezumatul caracteristicilor produsului Tryngolza

6. Fiza Javed MD Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association Journal of Clinical Lipidology Volume 19, Issue 3, May–June 2025, Pages 382-403

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

**Șef Serviciu SETS**  
**Farm. Sp. Octavian Matei**

