



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OLIPUDASE ALFA

INDICAȚIE: ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sfinghielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B

Data depunerii dosarului

20.10.2022

Numărul dosarului

15118

PUNCTAJ: 80

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: OLIPUDASE ALFA

1.2. DC: Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: A16AB25

1.4. Data eliberării APP: 24.06.2022

1.5. Deținătorul de APP: Genzyme Europe B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică: concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

<i>Forma farmaceutică</i>	<i>pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
<i>Concentrație</i>	<i>20 mg/fl (4 mg/ml)</i>
<i>Calea de administrare</i>	<i>administrare intravenoasă</i>
<i>Mărimea ambalajului</i>	<i>cutie x 1 flac. din sticlă care conține 20 mg pulb. pt. conc. pt. sol.perf.</i>

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

<i>Medicament</i>	<i>Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</i>	<i>21.223,66</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</i>	<i>21.223,66</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Xenpozyme este indicat ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de svingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Xenpozyme trebuie monitorizat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în gestionarea DSMA sau a altor tulburări metabolice ereditare. Perfuzia cu Xenpozyme trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Metabolizarea rapidă de către alfa olipudază a svingomielinei (SM) acumulate generează produși de descompunere cu efect pro-inflamator, care pot induce reacții asociate perfuziei și/sau creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. O schemă de creștere a dozei poate minimiza majoritatea acestor reacții adverse.

Doza de Xenpozyme se bazează pe greutatea corporală reală pentru pacientul cu un indice de masă corporală (IMC) ≤ 30 sau o greutate corporală optimă pentru pacientul cu un IMC > 30 (vezi pct. pentru pacienții cu un IMC > 30 din RCP).

Adulți

Faza de creștere a dozei

Doza inițială recomandată de Xenpozyme este de 0,1 mg/kg* pentru adulți (vezi și pct. „Doze omise” din RCP pentru îndrumări suplimentare) și ulterior doza trebuie crescută conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 1:

Tabelul 1: Schema de creștere a dozei la adulți

Pacienți adulți (≥ 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	0,1 mg/kg*
A doua doză (Săptămâna 2)	0,3 mg/kg*
A treia doză (Săptămâna 4)	0,3 mg/kg*
A patra doză (Săptămâna 6)	0,6 mg/kg*
A cincea doză (Săptămâna 8)	0,6 mg/kg*
A șasea doză (Săptămâna 10)	1 mg/kg*
A șaptea doză (Săptămâna 12)	2 mg/kg*
A opta doză (Săptămâna 14)	3 mg/kg* (doza de întreținere recomandată)

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30 . Pentru pacienții cu IMC > 30 , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii din RCP.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată de Xenpozyme este de 3 mg/kg* o dată la 2 săptămâni.

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30 . Pentru pacienții cu IMC > 30 , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii din RCP.

Copii și adolescenți

Faza de creștere a dozei

Doza inițială recomandată de Xenpozyme este de 0,03 mg/kg* pentru pacienții copii și adolescenți, iar doza trebuie crescută ulterior conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 2:

Tabelul 2: Schema de creștere a dozei la pacienții copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți (0 până la 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	0,03 mg/kg*
A doua doză (Săptămâna 2)	0,1 mg/kg*
A treia doză (Săptămâna 4)	0,3 mg/kg*
A patra doză (Săptămâna 6)	0,3 mg/kg*
A cincea doză (Săptămâna 8)	0,6 mg/kg*
A șasea doză (Săptămâna 10)	0,6 mg/kg*
A șaptea doză (Săptămâna 12)	1 mg/kg*
A opta doză (Săptămâna 14)	2 mg/kg*
A noua doză (Săptămâna 16)	3 mg/kg* (doza de întreținere recomandată)

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC > 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii din RCP.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată de Xenpozyme este de 3 mg/kg* o dată la 2 săptămâni.

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC > 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Pacienți cu IMC > 30

La pacienții adulți, copii și adolescenți cu un indice de masă corporală (IMC) > 30, greutatea corporală utilizată pentru calcularea dozei de Xenpozyme este estimată prin următoarea metodă (pentru fazele de creștere și întreținere a dozei).

Greutatea corporală (kg) care va fi utilizată pentru calcularea dozei = $30 \times (\text{înălțimea reală în m})^2$

Exemplu:

Pentru un pacient cu:

IMC de 38

greutate corporală de 110 kg

cu o înălțime de 1,7 m.

Doza care va fi administrată va fi calculată utilizând o greutate corporală de $30 \times 1,72 = 86,7$ kg.

Doze omise

O doză este considerată omisă atunci când nu este administrată în decurs de 3 zile de la data programată. Atunci când o doză de Xenpozyme este omisă, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, administrările trebuie programate o dată la 2 săptămâni de la data ultimei administrări.

În timpul fazei de creștere a dozei:

- Dacă se omite 1 perfuzie: trebuie administrată ultima doză tolerată, înainte de reluarea creșterii dozei conform schemei utilizate la adulți (Tabelul 1) sau la copii și adolescenți (Tabelul 2).

- Dacă sunt omise 2 perfuzii consecutive: trebuie administrată 1 doză cu un nivel mai mic decât ultima doză tolerată (utilizând o doză minimă de 0,3 mg/kg), înainte de a relua creșterea dozei, conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.
- Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

La următoarea perfuzie programată după o doză omisă, dacă doza administrată este de 0,3 sau 0,6 mg/kg, doza respectivă trebuie administrată de două ori conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

În timpul fazei de întreținere:

- Dacă se omite 1 perfuzie de întreținere: trebuie administrată doza de întreținere și schema de tratament ajustată în consecință.
- Dacă sunt omise 2 perfuzii de întreținere consecutive: trebuie administrată 1 doză sub doza de întreținere (adică 2 mg/kg). Apoi, pentru perfuziile ulterioare trebuie administrată doza de întreținere (3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.
- Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii de întreținere consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor

Nivelurile transaminazelor (alanin aminotransferază [ALT] și aspartat aminotransferază [AST]) trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizate în timpul oricăror faze de creștere a dozei. Dacă concentrațiile plasmatice ale transaminazelor pre-perfuzie sunt crescute peste valoarea inițială și > de 2 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN), doza de Xenpozyme poate fi ajustată (doza anterioară poate fi repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi oprit temporar în conformitate cu gradul de creștere a transaminazelor. Dacă un pacient necesită o ajustare a dozei sau o întrerupere a tratamentului, reinițierea tratamentului trebuie să urmeze schema de creștere a dozei descrisă în Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru pacienții adulți și respectiv copii și adolescenți și recomandările în cazul dozelor omise (vezi pct. privind dozele omise).

Mod de administrare

Xenpozyme este doar pentru administrare intravenoasă. Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferință utilizând o pompă de perfuzie. După reconstituire și diluare, soluția se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare trebuie crescută treptat în timpul perfuziei numai în absența reacțiilor asociate perfuziei.

Administrarea perfuziei la domiciliu în timpul fazei de întreținere

Administrarea perfuziei la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, poate fi luată în considerare pentru pacienții cărora li se administrează doza de întreținere și care tolerează bine perfuziile. Decizia de a permite pacienților să treacă la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandarea medicului care prescrie medicamentul.

consultul unui medic. Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate, perfuziile ulterioare trebuie administrate numai într-o locație în care sunt disponibile măsuri de resuscitare. Dozele și vitezele de perfuzare trebuie să rămână constante pe durata administrării la domiciliu și nu trebuie modificate fără supravegherea medicului care a prescris medicamentul. În cazul în care au fost omise doze sau au fost amânate perfuziile, trebuie contactat medicul care a prescris tratamentul.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

La data de 5 decembrie 2016, Comisia Europeană a acordat **desemnarea orfană** (EU/3/01/056) deținătorului autorizației de punere pe piață, Genzyme Europe BV, Țările de Jos, pentru svingomielinaza acidă umană recombinantă (cunoscută și sub numele de olipudase alfa) pentru tratamentul bolii Niemann-Pick (3).

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI OLIPUDASE ALFA și DC Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „*Xenpozyme este indicat ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de svingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

2. DEFICIENȚA DE SFINGOMIELINAZĂ ACIDĂ – CARACTERISTICI GENERALE, EPIDEMIOLOGIE ȘI TRATAMENT

Deficiența de svingomielinază acidă (ASMD) sau boala Niemann-Pick tip A și B (NPA și NPB), este o boală de stocare lizozomală autozomal recesivă ultra-rară, cauzată de mutații ale genei SMPD1 care codifică enzima lizozomală svingomielinază acidă (SMA). Când activitatea SMA este deficitară, substratul său (svingomielina) se acumulează treptat în celule, în principal monocite și macrofage, în special în țesuturile hepatice, splenice, pulmonare și, în cazuri mai severe, la nivelul sistemului nervos central, rezultând în disfuncția de organ cu manifestări clinice variabile.

Pentru confirmarea diagnosticului se efectuează analiza activității sfinгомielinazei acide și analiza genetică a genei SMPD1.

Caracteristicile subtipurilor diferă:

- Boala Niemann-Pick de tip B (NPD B), care este cea mai frecventă formă, este un subtip ușor caracterizat prin implicare cronică multiviscerală și sistemică, cu afectare neurologică redusă sau deloc. ASMD tip B este de obicei diagnosticată la vârsta pediatrică. Este o boală care duce la comorbidități, o deteriorare a calității vieții și poate pune viața în pericol. Prezintă leziuni multisistemice, inclusiv hepatosplenomegalie moderată până la masivă, pneumonită interstițială difuză responsabilă de dispnee progresivă și de severitate variabilă, leziuni hematologice cu trombocitopenie responsabilă de sângerare, anemie, leziuni osoase (durere, osteopenie), insuficiență hepatică care poate merge până la fibroză hepatică și ciroză, un profil aterogen, întârzierea creșterii și a pubertății. Durata medie de viață până la deces este de 23,5 ani (interval 0,6 -72 ani).
- Boala Niemann-Pick tip A/B (NPD A/B) este un subtip intermediar între formele A și B. Se caracterizează printr-un debut mai tardiv și o progresie mai lentă a simptomelor neurologice (deficit cognitiv, dizabilități de învățare, neuropatie periferică) decât forma A și prin simptome sistemice similare cu cele observate în forma B. Durata medie de viață până la deces este de 8,5 ani (interval 2-32 ani).

Epidemiologie

Într-o revizuire sistematică a studiilor de prevalență la naștere, pe baza datelor de la pacienții cu ASMD de tip A și B, care au efectuat testări la unitățile de testare biochimică, prevalența nașterii la 100.000 de nașteri vii a fost raportată ca fiind 0,4 în Australia, 0,53 în Țările de Jos, 0,6 în nordul Portugaliei, 0,33 în Republica Cehă și 0,25 în Emiratele Arabe Unite; plasând incidența la naștere a ASMD la aproximativ 0,4 până la 0,6 la 100.000 de nașteri.

Principalele cauze ale mortalității precoce din ASMD de tip B și A/B sunt insuficiența respiratorie, insuficiența hepatică și complicațiile hemoragice. Manifestările clinice ale ASMD au impact semnificativ asupra vieții pacienților: pe lângă durere și oboseală cronică, absenteism școlar și profesional, integrare socială și profesională limitată, sunt raportate și o calitate a vieții afectată (în special datorită tratamentului precum oxigenoterapie), dificultăți și restricții în activitățile vieții de zi cu zi (teama de ruptură a splinei, simptome respiratorii cum ar fi dispneea).

Tratament

Până în prezent, nu există niciun tratament autorizat sau utilizat off-label în gestionarea ASMD. Managementul actual este multidisciplinar și doar simptomatic.

Reducerea hepatosplenomegaliei și, în consecință, corectarea anomaliilor hematologice și lipidice și îmbunătățirea stării respiratorii pot îmbunătăți rezultatul pacientului.

Pentru tratamentul simptomelor de bază ale bolii se utilizează următoarele intervenții: pentru neutropenie: antibiotic (de obicei penicilină sau azitromicină), cu tulburări gastrointestinale și risc de rezistență; pentru

capacitatea pulmonară: substanțe inhalatorii (cortizon, bronhodilatatoare); pentru densitatea osoasă: calciu; pentru trombocitopenie: plasmă proaspătă; pentru colesterol ridicat: statine în doze foarte mari și dietă săracă în grăsimi.

Deși sunt utilizate statinele, acestea nu corectează pe deplin profilul lipidic anormal (adică, concentrația scăzută de HDL). În plus, medicamentele hipolipemiante nu sunt utilizate de obicei la copii, deoarece pot întârzia creșterea. Oxigenul suplimentar poate fi necesar atunci când complicațiile pulmonare sunt severe. De asemenea, a fost raportată utilizarea hormonului de creștere. În plus, loperamida este utilizată pentru a trata diareea, precum și medicamentele antialgice (evitând AINS și paracetamol).

Au fost făcute mai multe încercări de a utiliza transplantul de celule și organe solide ca sursă indirectă de terapie de înlocuire a ASM. Transplantul fie de „foi” de celule amniotice, fie de celule epiteliale amniotice purificate a fost efectuat la mai mulți pacienți la capătul visceral cronic al spectrului ASMD. Majoritatea pacienților nu au prezentat o modificare vizibilă a hepatosplenomegaliei. Această abordare a fost limitată de viabilitatea pe termen scurt a celulelor amniotice, care necesită repetarea procedurilor de transplant la fiecare 2 până la 4 luni pentru a menține activitatea corectivă a ASM.

Având în vedere experiența limitată, de până în prezent, referitoare la transplantul de celule și organe, observațiile din aceste cazuri au arătat că o oarecare îmbunătățire a caracteristicilor somatice poate apărea la pacienții cu implicare cronică viscerală a spectrului ASMD. Cu toate acestea, s-a observat o îmbunătățire mică sau deloc în încetinirea progresiei bolii la pacienții cu implicare neuroviscerală infantilă.

În prezent, există o nevoie medicală nesatisfăcută de terapie de substituție enzimatică pentru manifestările non-neurologice ale ASMD de tip B și A/B la copii și adulți.

3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Eficacitatea Xenozyme a fost evaluată în 3 studii clinice (studiul ASCEND la pacienți adulți, studiul ASCEND-Peds la pacienți copii și adolescenți și un studiu de extensie la pacienți adulți, copii și adolescenți) care au implicat un total de 61 de pacienți cu DSMA, astfel:

- Studiul ASCEND la adulți, un studiu de fază II/III multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo cu durată de 52 de săptămâni, al cărui obiectiv a fost de a evalua eficacitatea și toleranța olipudasei alfa la adulții cu deficit documentat de ASM și un diagnostic clinic compatibil cu boala de tip B (NPD B). Acest studiu se continuă cu o fază de extindere deschisă de 4 ani, încă în curs, din care sunt disponibile primele rezultate la 104 săptămâni.
- Studiul ASCEND-Peds la copii, un studiu de fază I/II (ASCEND-Peds), multicentric, deschis, non-comparativ de 64 de săptămâni la pacienți cu vârsta sub 18 ani, dintre care majoritatea (60,0%) au avut o boală de tip B (NPD) și 40,0% au avut boală de tip A/B (NPD A/B). Eficacitatea a fost un obiectiv secundar explorator.

- Studiul de extensie de fază II (LTS13632) la adulți și copii, ce a inclus pacienți adulți cu boală de tip B (NPD B) care au participat la un studiu de fază Ib și copiii incluși în studiul ASCEND-Peds, pentru a evalua toleranța pe termen lung a olipudasei alfa, pentru o durată de 9 ani. Sunt disponibile doar rezultatele intermediare ale acestui studiu, care este încă în curs. Eficacitatea a fost un obiectiv secundar explorator.

Studiul ASCEND este un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de fază II/III, cu doze repetate, efectuat la pacienți adulți cu DSMA (de tip A/B și B). Un total de 36 de pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Xenpozyme, fie placebo. Tratamentul a fost administrat în ambele grupuri sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni. Pacienților cărora li s-a administrat Xenpozyme le-a fost crescută treptat doza de la 0,1 mg/kg la o doză țintă de 3 mg/kg. Studiul a fost împărțit în 2 perioade consecutive: o perioadă de analiză primară (PAP) controlată cu placebo, în regim dublu-orb, randomizată, care a durat până în săptămâna 52, urmată de o perioadă de tratament de extensie (PTE), timp de până la 4 ani. Pacienții repartizați în brațul cu placebo în PAP au trecut la tratamentul activ în PTE pentru a atinge doza țintă de 3 mg/kg, în timp ce pacienții din brațul inițial cu Xenpozyme au continuat tratamentul.

Pacienții înrolați în studiu au avut o capacitate de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon (DPco) $\leq 70\%$ din valoarea normală prezisă, un volum splenic ≥ 6 volumul normal (MN) măsurat prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) și scoruri ≥ 5 la scorul asociat splenomegaliei (SAS). În general, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacientului a fost de 30 de ani (interval: 18-66 ani). Vârsta medie (deviația standard, DS) la diagnosticul de DSMA a fost de 18 (18,4) ani. La momentul inițial, manifestările neurologice au fost observate la 9 din 36 de pacienți adulți (25%) în concordanță cu un diagnostic clinic de DSMA de tip A/B. Restul de 27 de pacienți au avut un diagnostic clinic compatibil cu DSMA de tip B.

Acest studiu a inclus 2 criterii finale de evaluare primare separate privind eficacitatea: modificarea procentuală a DPco (exprimat în % din valoarea normală) și a volumului splenic (exprimat în % ai multiplilor MN), măsurat prin RMN, de la momentul inițial până în săptămâna 52. Criteriile finale de evaluare secundare privind eficacitatea au inclus modificarea procentuală a volumului hepatic (în MN) și a numărului de trombocite de la momentul inițial până în săptămâna 52. Au fost evaluați, de asemenea, parametrii farmacodinamici (valorile ceramidei și liso-sfingomielinei [o formă deacilată a SM]).

Au fost observate ameliorări ale modificării procentuale medii a DPco % prezis ($p=0,0004$) și a volumului splenic ($p<0,0001$), precum și a volumului hepatic mediu ($p<0,0001$) și a numărului de trombocite ($p=0,0185$) în grupul de tratament cu Xenpozyme, în comparație cu grupul cu placebo, în timpul perioadei de analiză primară cu durată de 52 de săptămâni. O îmbunătățire semnificativă a modificării procentuale medii a DPco % prezis, a volumului splenic, a volumului hepatic și a numărului de trombocite a fost observată la săptămâna 26 a

tratamentului, prima evaluare a criteriului final de evaluare post-doză. Rezultatele din PAP la săptămâna 52 sunt detaliate în Tabelul 3.

În plus, lizo-sfingomielină, care este substanțial crescută în plasma pacienților cu DSMA, a scăzut semnificativ, reflectând reducerea conținutului de sfingomielină în țesut. Modificarea procentuală medie LS de la momentul inițial până în săptămâna 52 (SE) a nivelului de lizo-sfingomielină plasmatică pre-perfuzie a fost de 77,7 % (3,9) în grupul tratat cu Xenpozyme, comparativ cu 5,0% (4,2) în grupul placebo. Conținutul de sfingomielină hepatică, evaluat prin histopatologie, a scăzut cu 92,0% (SE: 8,1) față de momentul inițial până în săptămâna 52 în grupul de tratament cu Xenpozyme (comparativ cu +10,3% (SE: 7,8) în grupul cu placebo).

Șaptesprezece din 18 pacienți cărora li s-a administrat anterior placebo și 18 din 18 pacienți tratați anterior cu Xenpozyme timp de 52 de săptămâni (PAP) au început sau, respectiv au continuat tratamentul cu Xenpozyme timp de până la 4 ani. Efectele susținute ale Xenpozyme asupra criteriilor finale de evaluare a eficacității până în săptămâna 104 sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul nr.3. Valorile medii (DS) pentru criteriile finale de evaluare a eficacității la momentul inițial și modificarea procentuală medie (ES) prin metoda celor mai mici pătrate (LS) de la momentul inițial până în săptămâna 52

	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Diferență [Î 95%]	Valoarea p*
Criterii finale de evaluare primare				
DPco % prezis mediu la momentul inițial	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Modificarea procentuală a DPco % prezis de la momentul inițial la săptămâna 52	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Volum splenic mediu (MN) la momentul inițial	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Modificarea procentuală a volumului splenic de la momentul inițial la săptămâna 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	<0,0001
Criterii finale de evaluare secundare				
Volum hepatic mediu (MN) la momentul inițial	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Modificarea procentuală a volumului hepatic de la momentul inițial la săptămâna 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	<0,0001
Volum trombocitar mediu (10 ⁹ /L) la momentul inițial	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Modificarea procentuală a numărului de trombocite de la momentul inițial la săptămâna 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

*Semnificativ statistic după ajustarea multiplicității

Tabelul nr. 4. Modificarea procentuală medie LS (ES) de la momentul inițial până în săptămâna 104 pentru volumul hepatic (MN) și numărul de trombocite (109/l) la pacienții tratați cu Xenpozyme timp de 104 săptămâni

	Grupul de tratament anterior cu alfa olipudază	
	săptămâna 52 (debutul PTE)	săptămâna 104
N	17	14
Modificare procentuală a volumului hepatic (DS)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Modificare procentuală a numărului de trombocite (DS)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: număr de pacienți

Studiul de extensie la pacienți adulți:

Cinci pacienți adulți care au participat la un studiu deschis cu doză crescută progresiv, efectuat la pacienți cu DSMA au continuat tratamentul într-un studiu de extensie în regim deschis și li s-a administrat Xenpozyme timp de până la > 7 ani. Pe parcursul studiului, s-au observat la adulți ameliorări susținute ale DPco % prezis, volumului splenic și hepatic și ale numărului de trombocite, comparativ cu momentul inițial (Tabelul 5).

Tabelul nr.5. Modificarea procentuală medie (DS) față de valorile inițiale până în luna 78 a parametrilor de eficacitate

	Luna 78 (N=5)
Modificarea procentuală a % DPco prezis (DS)	55,3% (48,1)
Modificarea procentuală a volumului splenic (DS)	-59,5% (4,7)
Modificarea procentuală a volumului hepatic (DS)	-43,7% (16,7)
Modificarea procentuală a numărului de trombocite (DS)	38,5% (14,7)

N: număr de pacienți

Studiul ASCEND-Peds (studiul clinic de fază 1/2) este un studiu multicentric, deschis, cu doză repetată, de evaluare a siguranței și tolerabilității Xenpozyme administrat timp de 64 de săptămâni la pacienții copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani cu DSMA (de tip A/B și B). În plus, criteriile finale de evaluare exploratorii privind eficacitatea legate de organomegalie, funcțiile pulmonare și hepatice și creșterea liniară au fost evaluate în săptămâna 52.

Unui total de 20 de pacienți (4 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 9 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și 7 sugari/copii cu vârsta < 6 ani) li s-a crescut treptat doza de Xenpozyme printr-o schemă de

creșterea a dozei de la 0,03 mg/kg la o doză țintă de 3 mg/kg. Tratamentul a fost administrat sub formă de perfuzie i.v. o dată la 2 săptămâni, timp de până la 64 de săptămâni.

Pacienții înrolați în studiu au avut un volum splenic ≥ 5 MN măsurat prin RMN. Pacienții au fost distribuiți din toate categoriile de vârstă, cuprinsă între 1,5 și 17,5 ani, ambele sexe fiind reprezentate în mod egal. Vârsta medie (DS) la punerea diagnosticului de DSMA a fost de 2,5 ani. La momentul inițial, manifestările neurologice au fost observate la 8 din 20 de pacienți copii și adolescenți (40%) în concordanță cu un diagnostic clinic de DSMA de tip A/B. Restul de 12 pacienți au avut un diagnostic clinic compatibil cu DSMA de tip B.

Tratamentul cu Xenpozyme a dus la ameliorări ale modificării procentuale medii a DPco % prezis, a volumului splenic și hepatic, a numărului de trombocite și a progresiei creșterii liniare (măsurate pe baza scorurilor Z de înălțime) în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial (Tabelul 6).

Tabelul nr.6. Modificarea procentuală medie LS (ES) sau modificarea medie (DS) de la momentul inițial până în săptămâna 52 (toată cohorta de vârstă) a parametrilor de eficacitate

	Valoarea la momentul inițial (n=20)	Săptămâna 52 (n=20)
DPco % prezis mediu (DS) Modificarea procentuală a DPco % prezis* ÎI 95%	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Volum splenic mediu (MN) (DS) Modificarea procentuală a volumului splenic (în MN) ÎI 95%	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Volum hepatic mediu (MN) (DS) Modificarea procentuală a volumului hepatic (în MN) ÎI 95%	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Numărul mediu de trombocite ($10^9/l$) (DS) Modificarea procentuală a numărului de trombocite ÎI 95%	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9; 50,1
Scorurile Z medii pentru înălțime (DS) Modificări ale scorurilor Z pentru înălțime* ÎI 95%	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38;0,73)

*DPco a fost evaluat la 9 pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 5 ani, care au putut efectua testul, modificarea scorului Z pentru înălțime a fost evaluată la 19 pacienți copii și adolescenți.

În plus, valorile medii LS ale ceramidei plasmatică și ale lizo-sfingomielinei înainte de administrarea perfuziei au fost reduse cu 57% (ES: 5,1) și respectiv 87,2% (ES: 1,3) comparativ cu momentul inițial, după 52 de săptămâni de

tratament. Efectele Xenpozyme asupra volumelor splenic și hepatic, numărului de trombocite și scorurilor Z pentru înălțime au fost observate la toate cohortele de vârstă pediatrică incluse în studiu.

Studiu de extensie la pacienți copii și adolescenți

Douăzeci de pacienți copii și adolescenți care au participat la studiul ASCEND-Peds au continuat tratamentul într-un studiu de extensie în regim deschis și li s-a administrat Xenpozyme timp de până la > 5 ani.

S-au observat ameliorări susținute ale parametrilor de eficacitate (procentul DPco prezis, volumul splenic și hepatic, numărul de trombocite, scorurile Z pentru înălțime și vârsta osoasă) la pacienții copii și adolescenți pe parcursul studiului până în luna 48 (vezi Tabelul 7).

Tabelul nr.7. Modificarea procentuală medie sau modificarea medie (DS) de la momentul inițial până în luna 48 (toată cohorta de vârstă) a parametrilor de eficacitate

	Luna 48
N	5
Modificare procentuală a DPco % prezis (DS)	60,3 (58,5)
N	7
Modificare procentuală a volumului splenic (DS)	-69,1 (4,1)
N	7
Modificare procentuală a volumului hepatic (DS)	-55,4 (11,0)
N	5
Modificare procentuală a numărului de trombocite (DS)	35,8 (42,4)
N	5
Modificarea scorurilor Z pentru înălțime (DS)	2,3 (0,8)
N	7
Modificarea vârstei osoase (luni) (DS)	18,5 (19,0)

N: număr de pacienți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xenpozyme la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul Deficitului de Sfingomielinază Acidă.

Concluzii

În studiul ASCEND au fost randomizați 36 de pacienți. Dintre aceștia, un procent de 22,2% (8/36) dintre pacienți au avut splenomegalie severă (> 15 VN) și un total de 19,4% (7/36) dintre pacienți au avut DPco foarte redus (< 40%). Trei sferturi (27/36) dintre pacienți nu au prezentat manifestări neurologice și un sfert (9/36) dintre pacienți au prezentat manifestări neurologice la includere.

În săptămâna 52 de tratament, comparativ cu includerea, superioritatea olipudasei alfa în comparație cu placebo, pentru cele 2 obiective principale a fost demonstrată cu:

- o modificare relativă a volumului splenic (exprimat ca % din multiplu de VN) de -39,45% (2,43) în grupul cu olipudase alfa față de o creștere de 0,48% (2,50) în grupul placebo, adică o diferență semnificativă statistic de -39,93 % (3,50) în favoarea grupului olipudase alfa (95% CI [-47,05; -32,80]; $p < 0,0001$),
- o modificare relativă a DPco (exprimată ca % din VN teoretic) de +21,97% (3,34) în grupul cu olipudase alfa față de 2,96% (3,38) în grupul placebo, adică o diferență semnificativă statistic de +19,01% (4,76) în favoarea grupului olipudase alfa (95% CI [9,32; 28,70]; $p = 0,0004$).

Superioritatea olipudasei alfa a fost, de asemenea, demonstrată în comparație cu placebo în a 52-a săptămână de tratament, comparativ cu includerea în studiu, pentru obiectivele secundare prioritare:

- o modificare relativă a volumului hepatic (exprimat ca % din multiplu al VN) de -28,1% (2,49) în grupul cu olipudase alfa față de -1,47% (2,54) în grupul placebo, adică o diferență semnificativă statistic de -26,60 % (3,59) în favoarea grupului olipudase alfa (IC 95% [-33,91; -19,28]; $p < 0,0001$),
- o modificare relativă a numărului de trombocite de +16,82 (3,96)% în grupul cu olipudase alfa față de +2,49 (4,19)% în grupul placebo, (IC 95% [2,56; 26,10], $p = 0,0185$).

La copii, eficacitatea a fost un obiectiv secundar explorator în studiul ASCEND-Peds și în studiul de extensie LTS13632. Rezultatele exploratorii sugerează reducerea volumului splenic și hepatic, îmbunătățirea DPco, a numărului de trombocite, a profilului lipidic (reducerea colesterolului total și a trigliceridelor și creșterea colesterolului HDL) și a creșterii (îmbunătățirea înălțimii scorului z) la 52 de săptămâni de tratament.

Calitatea vieții pacienților tratați cu olipudase alfa a fost evaluată în studiul ASCEND la adulți numai printre obiectivele secundare clasate, folosind 3 chestionare nespecifice ASMD. Cu toate acestea, olipudase alfa nu s-a dovedit a fi superioară placebo în ceea ce privește intensitatea oboselii, ceea ce a întrerupt analiza ierarhică. În consecință, rezultatele asupra calității vieții nu sunt, prin urmare, demonstrative. La copii, calitatea vieții pacienților tratați cu olipudase alfa a fost evaluată printre obiectivele exploratorii. Ca urmare, nu poate fi reținut niciun rezultat pentru acest criteriu la copii.

Toleranță

La adulți și copii, efectele adverse (AE) observate cel mai frecvent, precum și cele de interes deosebit au fost reacțiile asociate perfuziei și hipersensibilitatea, cu simptome caracteristice: cefalee, febră, tulburări digestive (greață, vărsături, diaree), tulburări ale pielii (prurit, erupție cutanată, eritem, urticarie), tulburări musculo-scheletice (artralgie, mialgie).

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate asociate perfuziei a fost mai mare la copii și adolescenți (65,0%) decât la adulți (55,0%).

La copii, în grupul de sugari/copil (de la naștere până la < 6 ani) din studiul ASCEND-Peds, 42,9% ($n = 3/7$) dintre pacienți au raportat un efect advers grav (SAE) considerat a fi potențial legat de tratament: creșterea ALAT > 10 LSN, urticarie difuză și șoc anafilactic. În timpul studiului de extensie LTS13632, 20,0% dintre SAE care au apărut la



copii au fost considerate a fi legate de tratamentul din studiu: hipersensibilitate (luând în considerare SAE din studiul ASCEND-Peds).

La adulți, în perioada de extindere deschisă a studiului ASCEND, un SAE (5,9%) a fost considerat potențial legat de tratamentul din studiu: extrasistolă la un pacient cu cardiomiopatie preexistentă-existentă, comparativ cu niciunul în perioada dublu-orb.

S-au observat anticorpi anti-olipudase alfa la ambele populații, fără dezvoltarea activității de neutralizare.

Datele de siguranță sugerează un profil de siguranță favorabil în cazul celor 2 populații, cu toate acestea, au predominat reacțiile asociate perfuziei, a căror incidență a fost mai mare la populația pediatrică decât la populația adultă. Evenimentele adverse grave legate de tratament au fost raportate mai mult la populația pediatrică (ALT crescută > 10 LSN, urticarie difuză și șoc anafilactic) decât la populația adultă.

Criteriile stricte de includere în cazul studiului la adulți, care nu au permis includerea pacienților grav afectați sau neafecțați clinic, ridică semne de întrebare cu privire la transposabilitatea rezultatelor studiului ASCEND.

Având în vedere datele de eficacitate și siguranță disponibile, este de așteptat un impact suplimentar al XENPOZYME (olipudase alfa) asupra morbidității pacienților tratați. Impactul asupra mortalității și calității vieții nu a fost încă demonstrat.

În consecință, XENPOZYME (olipudase alfa) oferă un răspuns parțial la nevoia medicală nesatisfăcută identificată în tratamentul manifestărilor non-neurologice ale ASMD de tip B și A/B la copii și adulți.

Autorizație de folosire în tratamente de ultimă instanță în România

Sanofi România SRL a depus la dosar autorizația nr. 47/17.02.2022, de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul XENPOZYME (olipudase alfa), pentru indicația terapeutică „*Xenpozyme este indicat ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sfingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B*”. Autorizația inițială a fost eliberată pentru tratamentul a 2 pacienți care au făcut obiectul cererii companiei, iar prin modificarea nr.1/16.05.2022 la termenii Autorizației de folosire a unui tratament de ultimă instanță nr.47/17.02.2022, a fost inclus în tratament un nou grup de 5 pacienți.

Astfel, programul a cuprins un număr de 7 pacienți, cu 3 pacienți notificați pentru inițierea terapiei și 4 pacienți potențiali participanți la program, în 2 centre, respectiv Spitalul Clinic de Copii Dr. Victor Gomoiu, București și Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova.

Statutul de compensare al DCI Olipudase alfa în statele membre UE și Marea Britanie

Solicitantul a depus la dosar declarația pe proprie răspundere privind rambursarea DCI Olipudase alfa, pentru indicația de la punctul 1.9, în 2 state membre UE, respectiv Austria și Germania.



Menționez faptul că, la data prezentei evaluări, DCI Olipudase alfa este rambursat și în Franța, conform avizului HAS adoptat la data de 23.11.2022, cu un procent de rambursare propus de 65%.

De asemenea, Xenpozyme se află în curs de evaluare în Marea Britanie.

Calculul costurilor terapiei

Doza de XENPOZYME (olipudase alfa) este cuprinsă între 0,1 mg/kg (doza inițială) și 3 mg/kg (doza de întreținere recomandată) la adulți și între 0,03 mg/kg (doza inițială) și 3 mg/kg (doza de întreținere recomandată) la copii.

Un flacon de XENPOZYME conține 20 mg de olipudase alfa sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Un pacient adult de 70 kg va avea nevoie de aproximativ 33 de flacoane de XEMPOZYME pentru administrarea conform schemei de creștere a dozei pentru primele 14 săptămâni și de aproximativ 11 flacoane de XENPOZYME la fiecare 2 săptămâni în timpul fazei de întreținere, respectiv un total de 242 flacoane/an.

Cost anual terapie adult 70 kg: 242 fl x 21.223,66 lei = 5.136.126 lei.

Cost terapie adult 70 kg/3 ani: 52 adm x 11 fl x 21.223,66 lei + 5.136.126 lei = 17.276.060 lei.

Un copil de 20 kg va avea nevoie de aproximativ 12 flacoane de XEMPOZYME pentru administrarea conform schemei de creștere a dozei pentru primele 16 săptămâni și de aproximativ 3 flacoane de XENPOZYME la fiecare 2 săptămâni în timpul fazei de întreținere, respectiv un total de 66 flacoane/an.

Cost anual terapie copil 20 kg: 66 fl x 21.223,66 lei = 1.400.762 lei.

Cost terapie copil 20 kg/3 ani: 52 adm x 3 fl x 21.223,66 lei + 1.400.762 lei = 4.711.653 lei.

Ambalajul nu este adaptat în funcție de doza și durata tratamentului la adulți.

Populația țintă din România

Solicitantul a depus la dosar numărul total de pacienți (prevalenți și incidenți) estimați a fi tratați anual cu XEMPOZYME și estimări pentru o perioadă de 5 ani după includerea în Listă, după cum urmează:

5 pacienți în primul an,

6 pacienți în anul 2,

8 pacienți în anul 3,

8 pacienți în anul 4 și

9 pacienți în anul 5.

4. 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	Punctaj
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	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: <i>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;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; <i>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.</i>	10
TOTAL	80

5. CONCLUZII

Deficiența de sfinngomielinază acidă (ASMD) tip B și A/B este o boală rară, progresivă și gravă, amenințătoare de viață, invalidantă, cu un impact puternic asupra calității vieții, care afectează populația pediatrică și adultă.

XENPOZYME (olipudase alfa) reprezintă o terapie de primă intenție pentru prevenirea manifestărilor non-neurologice ale ASMD de tip B și A/B la copii și adulți.

Până în prezent, nu există nicio alternativă terapeutică pentru managementul manifestărilor non-neurologice ale ASMD de tip B și A/B la copii și adulți.

Luând în considerare :

- severitatea bolii și prevalența sa scăzută,
- nevoia medicală neacoperită,
- impactul suplimentar asupra morbidității demonstrat la adulți și sugerat, până în prezent, la copii;
- lipsa impactului demonstrat asupra mortalității la populația adultă și pediatrică,
- impactul așteptat asupra calității vieții, în ciuda lipsei de date demonstrative la adulți și copii,

XENPOZYME (olipudase alfa) este probabil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Olipudase alfa și DC Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, 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, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Olipudase alfa și DC Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*Xenpozyme este indicat ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de svingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B*”.

De asemenea, recomandăm ca inițierea și deciziile de întrerupere a tratamentului cu XENPOZYME (olipudase alfa) să fie luate în cadrul unei comisii multidisciplinare cu competențe în tratamentul deficienței de svingomielinază acidă (ASMD).

Referințe bibliografice:

1. RCP Xenpozyme (*Xenpozyme, INN-olipudase alfa (europa.eu)*)
2. AVIZ HAS (*XENPOZYME 20 mg, (has-sante.fr)*)
3. EPAR XENPOZYME (*Xenpozyme, INN-olipudase alfa (europa.eu)*)
4. Decizie G-BA (*Beschluss (q-ba.de)*)
5. Raport IQWiG (*G22-33 - Olipudase alfa - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 (iqwiq.de)*)
6. ORPHANET (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN)

Raport finalizat în data de: 04.05.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu