



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: NITISINONUM**

**INDICAȚIE: Orfadin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie**

**Data depunerii dosarului**

**07.06.2022**

**Numărul dosarului**

**8302**

**PUNCTAJ: 62**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: NITISINONUM

1.2. DC: Orfadin 2 mg; 5 mg; 10 mg capsule

1.3 Cod ATC: A16A X04

1.4 Data eliberării APP: 21 februarie 2005

1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum International AB, Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: conținut pentru administrare,

<i>Forma farmaceutică</i>	<i>capsulă</i>		
<i>Concentrație</i>	<i>2 mg</i>	<i>5 mg</i>	<i>10 mg</i>
<i>Calea de administrare</i>	<i>orală</i>		
<i>Mărimea ambalajului</i>	<i>Cutie x 1 flacon x 60 capsule</i>		

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

<i>Medicament</i>	<i>Orfadin 2 mg</i>	<i>Orfadin 5 mg</i>	<i>Orfadin 10 mg</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</i>	<i>1440,27</i>	<i>3494,40</i>	<i>6917,94</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</i>	<i>24,00</i>	<i>58,24</i>	<i>115,30</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Orfadin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie (AKU).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu nitizionă trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu AKU.

Doza recomandată la pacienții adulți cu AKU este de 10 mg o dată pe zi.

Mod de administrare

Capsula poate fi deschisă și conținutul dispersat într-o mică cantitate de apă sau alimente, imediat înainte de administrare.

Orfadin este disponibil și sub formă de suspensie orală 4 mg/ml pentru pacienți copii și adolescenți și alți pacienți care au dificultăți legate de înghițirea capsulelor.

Se recomandă ca, în cazul în care inițierea tratamentului cu nitizionă are loc împreună cu alimente, această administrare să fie menținută de rutină.



#### *Grupe speciale de pacienți*

*Nu există recomandări specifice referitoare la dozele pentru vârstnici sau pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.*

#### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea Orfadin la copii cu vârste între 0 și 18 ani cu AKU nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

### **Precizare DETM**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, DM Regulatory Consulting SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI NITISINONUM și DC ORFADIN 2 mg ; 5 mg și 10 mg, pentru indicația terapeutică „Orfadin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

### **Alkaptonuria - Generalități**

Alkaptonuria, reprezintă o tulburare rară a metabolismului fenilalaninei și tirozinei, caracterizată prin acumularea acidului homogentic (HGA) și a produsului său oxidat, acidul benzochinonic acetic (BQA), în diferite țesuturi (de exemplu, cartilaj, țesut conjunctiv) și fluide corporale (urină, transpirație), cauzând închiderea urinei la culoare atunci când este expusă la aer, precum și colorarea în gri-albastru a sclerei și a helixului urechii (ocronoză) și apariția unei boli articulare invalidante care implică atât articulațiile axiale, cât și pe cele periferice (artropatie ocronotică).

Mulți indivizi afectați sunt asimptomatici și nu conștientizează starea lor până la vârsta adultă, cu toate acestea, aciduria homogentică poate fi recunoscută devreme în copilărie datorită scutecelor colorate de culoare închisă. După a treia decadă, începe să se observe pigmentarea neobișnuită a sclerei și a pielii care acoperă cartilajul, precum și simptomele musculo-scheletice, cum ar fi durerile de spate și rigiditatea.

Implicarea marilor articulații periferice apare de obicei la câțiva ani după modificările coloanei vertebrale, ducând adesea la boala articulară în stadiul terminal. Artropatia periferică ocronotică este în general de natură degenerativă. Din deceniul al patrulea, mobilitatea articulațiilor se diminuează. Anchiloza poate fi prezentă. Sunt posibile și fracturi ale vertebrelor și ale oaselor lungi. Alte caracteristici pot include complicații genito-urinare (de exemplu, renale, ale vezicii urinare, calculi prostatici) și cardiace (valvulită mitrală, aritmii), precum și insuficiență respiratorie datorată implicării musculo-scheletice.



Pacienții sunt homozigoți sau heterozigoți compuși pentru mutații cu pierderea funcției (mai mult de 200 de variante diferite descrise la nivel mondial) genei HGD, care codifică homogentizat 1,2-dioxigenaza, o enzimă a căilor catabolice ale fenilalaninei și tirozinei.

Incapacitatea de a descompune HGA duce la acumularea acestuia. Leziunile tisulare rezultă din depunerea unui pigment asemănător melaninei, care este o formă polimerizată de BQA, care are o afinitate mare pentru țesutul conjunctiv. Acest pigment este capabil să declanșeze numeroase reacții redox și să inducă producția de radicali liberi, provocând leziuni suplimentare ale țesutului conjunctiv.

Diagnosticul este suspectat la examenul clinic și se bazează pe cantitatea de HGA găsită în urină folosind spectroscopia de masă prin cromatografie gazoasă. Deoarece mulți pacienți nu prezintă urină închisă la culoare, este recomandabil să se determine cantitatea de HGA la toți pacienții cu semne radiografice de osteoartrită. O radiografie a coloanei va evidenția degenerarea discului combinată cu o densitate mare de calcifiere, în special în zona lombară. Testele genetice confirmă diagnosticul. Diagnosticul diferențial include porfirie acută intermitentă, artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă și osteoartrita.

Transmiterea este autosomal recesivă, există un risc de 25% de transmitere a bolii la descendenți, acolo unde ambii părinți sunt purtători neafecți.

Tratamentul bolii este paliativ. Restricția alimentară (dieta săracă în proteine) este benefică, însă respectarea acesteia este adesea limitată. Terapia medicală (paracetamol, antiinflamatoare nesteroidiene) asociată cu kinetoterapie ajută la minimizarea durerii și la îmbunătățirea mișcării articulațiilor. Persoanele mai în vârstă pot necesita îndepărtarea și fuziunea discurilor lombare. Poate fi necesară înlocuirea articulației șoldului sau a genunchiului.

Un medicament potențial, denumit nitizinonă (NIT), a devenit disponibil pentru testare în AKU. Până în 1998 a existat o lipsă a terapiei modificatoare a bolii, de reducere a valorilor HGA, când s-a sugerat că NIT, deja utilizat ca tratament al tirozinemiei ereditare de tip 1 (OMIM 276700), ar putea, de asemenea, să scadă valorile HGA.

NIT inhibă enzima p-hidroxifenil-piruvat dioxigenaza (HPPD), scăzând astfel acumularea HGA și implicit reducerea dezvoltării pigmentului ocronic și a morbidității AKU.

Studiile inițiale au folosit o doză orală de 2 mg pe zi, chiar dacă un profil complet doză-răspuns nu a fost niciodată întreprins și adoptat pentru primul studiu intervențional NIT. Pacienții tratați cu NIT au fost comparați cu 20 de pacienți martori, folosind ca obiectiv primar rotația laterală a șoldului, cu raportarea unor rezultate neconcludente ale studiului. Ca urmare, un consorțiu de anchetatori europeni s-a reunit pentru a efectua un studiu finanțat de Comisia Europeană numit utilizarea adecvată a nitizinonei în Alcaptonuria 2 (SONIA 2), un studiu de 4 ani privind rezultatele NIT de fază 3 în AKU.

## **Eficacitate și siguranță clinică în indicația AKU – Studiul clinic SONIA 2**

Eficacitatea și siguranța unei doze de nitizionă 10 mg o dată pe zi pentru tratamentul pacienților adulți cu AKU a fost demonstrată în cadrul unui studiu randomizat, în regim orb pentru evaluator, necontrolat din punct de vedere al tratamentului, cu grupuri paralele și cu durata de 12 săptămâni, urmată de o perioadă adițională de 36 de săptămâni, efectuat la 138 pacienți (69 tratați cu nitizionă).

Principalele criterii de includere au fost următoarele: diagnosticul confirmat de AKU pe baza nivelului crescut de uHGA (concentrația HGA în urină); orice manifestări clinice ale AKU, cum ar fi ocrinoza clinică sau durerile cronice de spate/articulații și vârsta  $\geq 25$  de ani. Criteriile de excludere au inclus: tratamentul cu nitizionă în decurs de 3 luni de la randomizare, sau participarea la un alt studiu clinic în decurs de 3 luni de la randomizare; pacientă aflată la vârsta fertilă care nu utilizează o metodă de contracepție sigură sau este în prezent însărcinată sau care alăptează; malignitate actuală; boli cardiovasculare instabile; potasiul seric  $< 3,0$  mmol/L sau eGFR  $< 60$  mL/min, sau ALT  $> 3 \times$  LSN, sau Hemoglobină  $< 10,0$  g/dL, sau numărul trombocitelor  $< 100 \times 10^9/L$ , sau numărul leucocitelor  $< 3,0 \times 10^9/L$  sau numărul de neutrofile  $< 1,5 \times 10^9/L$ .

Pacienții cu vârsta  $\geq 25$  de ani cu HGA crescut și, indiferent de manifestarea clinică ( $n = 138$ ), au fost repartizați aleatoriu (1:1) pentru a primi fie nitizionă oral 10 mg pe zi, fie fără tratament. 55 de pacienți din grupul cu nitizionă și 53 din grupul de control au finalizat studiul clinic.

Doza de nitizionă utilizată în acest studiu a fost de 10 mg/zi și a fost determinată după evaluarea rezultatelor studiului SONIA 1. În cazul în care un pacient dezvoltă evenimente adverse legate de tirozină, doza de nitizionă ar putea fi redusă la 2 mg/zi. Nitizionă a fost administrată o dată pe zi, dimineața.

*Obiectivul principal* a fost acela de a demonstra că nitizionă este superioară comparativ cu niciun tratament în reducerea u-HGA24 (concentrației HGA în urină în 24 de ore) la pacienții cu AKU după 12 luni.

Variabila compozită de eficacitate AKUSSI, a cuprins mai multe rezultate clinice AKU care pot fi descrise într-un singur scor, adică pigmentarea ochilor și urechilor, litiază renală și calcifieri prostatice, stenoza aortică, fracturi osoase, rupturi de tendoane/ligamente/mușchi, cifoza, scolioză, protezări articulare și alte manifestări ale AKU.

Ca *obiective secundare* au fost utilizate 2 tipuri de scor AKUSSI în SONIA 2; cAKUSSI și o versiune modificată, mAKUSSI, care nu include parametrii de pigmentare. mAKUSSI a fost convenit cu CHMP în timpul avizului științific. Sistemul de notare AKUSSI este prezentat în Tabelul 1 de mai jos. Toate caracteristicile incluse în AKUSSI au fost evaluate la momentul inițial și, ulterior, anual.

### **Rezultate și estimări**

„Tratamentul cu nitizionă a redus dramatic excreția de u-HGA24 atingând un minim în luna 3 și la 12 luni și a avut valori semnificativ scăzute, cu 99,7% în grupul cu nitizionă, comparativ cu grupul martor (raportul mediu

geometric ajustat de nitizinoză/martor 0,003, interval de încredere 95% [IC] 0.003 până la 0.004],  $p < 0.0001$ ), vezi tabelul nr.2).

**Tabelul nr. 1. Indicele clinic al scorului de severitate AKU (cAKUSSI)**

Feature	Score	Feature	Score
<b>CLINICAL FEATURES NON-SPINE NON-RHEUMATOLOGIC</b>			
<b>Eye pigment</b>			
Right eye (Nasal)	Slight	4	Left eye (Nasal)
	Marked	8	
Right eye (Temporal)	Slight	4	Left eye (Temporal)
	Marked	8	
<b>Ear pigment</b>			
Right ear	Slight	2	Left ear
	Marked	4	
<b>Stones</b>			
Prostate Stones	Per episode	4	Renal Stones
			Per episode
			4

Feature	Score	Feature	Score
<b>Musculoskeletal</b>			
Osteopenia hip (bone density)	Grade (T-scores)		
	-1.0 to -1.7	2	
	-1.8 to -2.4	4	
	$\leq -2.5$	6	
Adult fracture	Per fracture	8	Ligament rupture
			Per rupture
			8
Tendon rupture	Per rupture	8	Muscle rupture
			Per rupture
			8
<b>Heart</b>			
Aortic sclerosis	4	Aortic stenosis	Mild
			Moderate
			Severe
			8
			10
			12
<b>ENT</b>			
Hearing impairment	Grade on audiometry (dB loss), per ear		Dark eardrum
	21-35 (mild)	1	
	36-60 (moderate)	2	
	>60 (severe)	4	
			Per ear
			6

<b>NON-SPINE RHEUMATOLOGY</b>			
Clinical joint pain (1 for each large joint area; hips, knees, ankles, feet, shoulders, elbows, wrists & hands - right and left sides = 14 joint areas)			Max 14
Non-spine osteoarticular disease (2 for each large joint area; hips, knees, ankles, feet, shoulders, elbows, wrists & hands - right and left sides = 14 joint areas)			Max 28
Arthroscopies			2 each
Joint replacements			4 each
<b>SPINE RHEUMATOLOGY</b>			
Clinical spinal pain (2 each for cervical, thoracic, lumbar, sacroiliac)			Max 8
Osteoarticular disease of the spine (4 each for pubic symphysis, ribs, sacroiliac, lumbar, thoracic, cervical)			Max 24
Kyphosis	(Cobb angles)		Scoliosis
	45-60	3	
	>60	6	
			(Cobb angles)
			5-20
			21-30
			>30
			2
			4
			6

**Tabelul 2. Obiectivele primare și secundare principale ale studiului SONIA 2**

	Baseline		Month 12*		Month 48	
	Control	Nitsinone	Control	Nitsinone	Control	Nitsinone
<b>HGA</b>						
u-HGA <sub>24</sub> , micromol						
Mean (SD)	35,394 (13,869)	35,019 (13,124)	26,444 (10,397)	179 (398)	33,207 (10,160)	1,569 (6,220)
Adjusted geometric mean, ratio nitsinone/control (95% CI)	..	N/A	..	0.003 (0.003 to 0.004)	..	0.005 (0.003 to 0.008)
Serum HGA, millimol/L						
Mean (SD)	28.26 (8.66)	30.35 (10.98)	28.93 (13.04)	0.71 (1.63)	37.08 (21.03)	2.80 (7.33)
Adjusted geometric mean, ratio nitsinone/control (95% CI)	..	N/A	..	0.01 (0.01 to 0.02)	..	0.02 (0.02 to 0.03)
<b>AKUSI</b>						
cAKUSI score						
Mean (SD)	80.5 (33.4)	87.0 (34.2)	80.1 (34.7)	84.5 (33.7)	95.6 (36.0)	93.7 (37.8)
Adjusted geometric mean, ratio nitsinone/control (95% CI)	..	N/A	..	-2.5 (-5.7 to 0.7)	..	-8.6 (-16.0 to -1.2)
mAKUSI score						
Mean (SD)	54.1 (24.9)	56.7 (26.7)	54.8 (25.7)	57.5 (26.8)	66.7 (29.7)	66.1 (31.1)
Adjusted geometric mean, ratio nitsinone/control (95% CI)	..	N/A	..	-0.5 (-2.5 to 1.6)	..	-3.6 (-9.6 to 2.4)
* Primary end point AKUSI: Alkaptonuria Severity Score Index; cAKUSI: clinical evaluation AKUSI; mAKUSI: modified AKUSI; CI: confidence interval; HGA: homogentisic acid; u-HGA <sub>24</sub> : daily urinary HGA excretion; N/A: not applicable; SD: standard deviation.						

Proporția subiecților care au avut niveluri ale u-HGA sub limita predefinită de 300 micromoli a fost de 88,4% în luna 12, dar a scăzut la 59,4% în luna 48. Acest lucru s-ar putea datora complianței pacientului la tratament, care a fost mai redusă în luna 48 comparativ cu luna 12 (85,5% și respectiv 100,0%).

În luna 48, creșterea scorului cAKUSI față de valoarea inițială a fost semnificativ mai mică în grupul cu nitizionă comparativ cu grupul de control (diferența medie ajustată  $-8,6$  puncte  $[-16,0$  la  $-1,2]$ ,  $p = 0,023$ ). Diferența dintre cele două grupuri în modificarea mAKUSI față de valoarea inițială nu a fost semnificativă statistic (diferența medie ajustată  $-3,6$   $[-9,6$  la  $2,4]$ ,  $p = 0,23$ ; tabelul 2). Cu toate acestea, o creștere continuă a mAKUSI a fost observată în grupul de control de la momentul inițial până în luna 48, în timp ce o creștere mai lentă a fost observată în grupul cu nitizionă.

În luna 12, media geometrică ajustată s-HGA în grupul cu nitizionă a scăzut semnificativ din punct de vedere statistic cu 98,8% în comparație cu grupul de control (raportul medie geometrică ajustată dintre nitizionă/martor 0,01 [IC 95% 0,01–0] 0,02];  $p < 0,0001$ ). La fiecare vizită după momentul inițial, valorile s-HGA au fost semnificativ mai scăzute din punct de vedere statistic în grupul cu nitizionă comparativ cu grupul de control ( $p < 0,0001$ ).

În timpul tratamentului cu nitizionă 10 mg, unii pacienți au dezvoltat keratopatie și doza a fost redusă la 2 mg. Nivelurile de u-HGA 24h în acest subgrup au arătat o creștere de aproximativ 10 ori a u-HGA după trecerea la nitizionă 2 mg.

#### Siguranță

În SONIA 2, numărul de pacienți cu AE (reacții adverse) a fost similar între grupul de tratament ( $n = 59$ ) și cel fără tratament ( $n = 57$ ). Numărul de pacienți cu SAE (reacții adverse grave) a fost, de asemenea, similar între cele două grupuri. Cele mai frecvente efecte adverse apărute în urma tratamentului raportate cu o frecvență mai mare cu nitizionă comparativ cu grupul netratat au fost la nivelul țesuturilor musculo-scheletic și conjunctiv. A existat o frecvență puțin mai mare a SAE în grupul cu nitizionă, comparativ cu cel de control, cele mai frecvente fiind tulburările musculo-scheletice și cardiace.

Tulburările oculare au fost al treilea cel mai frecvent AE raportat, semnificativ mai frecvent în grupul cu nitizionă (36,2%) comparativ cu cel de control (11,6%). Tulburările oculare au fost cea mai frecventă cauză de întrerupere în grupul cu nitizionă (8,7% față de 0 în grupul de control).

Nitiziona a fost retrasă la pacienții care au dezvoltat semne de reacții adverse oculare legate de tirozină. Dacă a fost posibil, tratamentul a fost reintrodus odată ce simptomele s-au remis la o doză mai mică (2 mg pe zi). Dacă simptomele oculare legate de tirozină au reapărut la o doză mai mică, nitiziona a fost retrasă definitiv și pacientul a fost monitorizat până când simptomele s-au rezolvat.

#### Concluzii

Rezultatele studiului SONIA 2 sugerează că nitiziona scade semnificativ nivelurile de u-HGA24. De asemenea, nitiziona poate inversa procesul ocronotic la nivelul urechii și îl poate reduce la nivel ocular. Datele studiului relevă, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului cAKUSI. Cu toate acestea, nu au fost găsite diferențe semnificative statistic pentru multe dintre celelalte măsuri utilizate în studiu, inclusiv scorul





mAUKUSI. Efectele pe termen lung ale tratamentului cu nitizionă asupra rezultatelor semnificative din punct de vedere clinic nu au fost încă determinate.

Având în vedere:

- datele prezentate anterior,
- definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, anexa nr.I, art.1, lit.c),

*"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 costvolum- 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",***

**putem afirma faptul că medicamentul cu DC Orfadin reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru tratamentul pacienților adulți cu alcaptonurie.**

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS - Franța

Comisia de Transparență, conform avizului publicat la data de 21 iulie 2021, acordă un **beneficiu scăzut** medicamentului cu DC Orfadin (DCI Nitisinonum) pentru indicația de la punctul 1.9.

Ținând cont de:

- istoricul alcaptonuriei și nevoia medicală acoperită foarte puțin de necesitatea de a avea medicamente eficiente și bine tolerate cu autorizație de introducere pe piață și care vizează prevenirea acumulării de acid homogentisic (AHG) pentru a evita complicațiile bolii,
- demonstrarea eficacității nitizionei într-un studiu randomizat, deschis, comparativ versus grup fără tratament (SONIA 2), referitor la reducerea nivelurilor de HGA urinar (obiectiv primar evaluat orb), la pacienții adulți cu un stadiu clinic avansat,

însă, luând în considerare:



- relevanța clinică redusă a obiectivului biologic (nivelul HGA) în această populație specifică cu sechele clinice prezente,

- absența unor date solide care să documenteze eficacitatea clinică a nitizinonei asupra progresiei principalelor complicații ale alcaptonuriei (de exemplu, scorurile clinice AKUSI sau componentele acestora) în acest stadiu avansat al bolii,

- absența unor date solide privind calitatea vieții, care este deosebit de afectată în această boală,

Comitetul consideră că ORFADIN (nitizinonă), în combinație cu o dietă săracă în tirozină și fenilalanină, nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în tratamentul actual al adulților care suferă de alcaptonurie.

Locul medicamentului în strategia terapeutică:

- ORFADIN (nitizinonă) reprezintă o alternativă terapeutică pentru managementul pacienților adulți cu alcaptonurie, care trebuie utilizat în combinație cu o dietă strictă săracă în proteine pentru a limita hipertirozinemia. Este singurul medicament care are autorizație de introducere pe piață în Franța pentru această indicație.

- Tratamentul cu nitizinonă duce la creșterea nivelului de tirozină, care poate fi asociată cu efecte adverse oculare (cum ar fi opacitatea corneei și keratopatia) și cutanate. Este esențială combinarea tratamentului cu nitizinonă cu o dietă restricționată în tirozină și fenilalanină pentru a limita toxicitatea asociată cu hipertirozinemia. Conform RCP, la pacienții care dezvoltă keratopatii, nivelurile plasmatice de tirozină trebuie monitorizate și menținute sub 500 micromoli/L, iar nitizinona trebuie întreruptă temporar. Poate fi reintrodusă după rezolvarea simptomelor.

Comitetul regretă absența datelor la pacienții cu alcaptonurie în faza pre-ocronotică în care mecanismul de acțiune al nitizinonei ar putea fi de interes.

Având în vedere istoricul alcaptonuriei și necesitatea de a trata pacienții cât mai devreme posibil, în special în timpul copilăriei, pentru a evita complicațiile invalidante ale bolii, dintre care unele sunt ireversibile, Comitetul subliniază totuși:

- importanța planificării implementării terapiei în pediatrie, în consultare cu centrele de referință și de competență, în special pentru a defini vârsta la care este relevantă începerea acestui tratament;

- și pentru a evalua oportunitatea accesului compasional în așteptarea rezultatelor planului de dezvoltare pediatrică.

### [NICE/SMC](#)

Pe site-ul NICE este publicată decizia institutului de a nu continua evaluarea medicamentului cu DC Orfadin, concluzionând faptul că o evaluare a nitizinonei pentru tratarea alcaptonuriei nu ar adăuga valoare NHS și, prin urmare, subiectul nu va progresa mai departe. Decizia NICE de a nu continua evaluarea nu ar trebui să aibă impact asupra acordurilor deja existente pentru nitizinonă.

Avizul SMC 2450/05.11.2021 **nu recomandă** utilizarea Orfadin în cadrul NHS Scotland, întrucât deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a depus o solicitare de evaluare către SMC, a acestui medicament, pentru tratamentul pacienților adulți cu alcaptonurie.

### NHS

Raportul NHS Wales nr. 2322/07.2021, întocmit de All Wales Therapeutics & Toxicology Centre (AWTTC), de evaluare a tehnologiei Nitisinonum pentru tratamentul pacienților adulți cu Alcaptonurie, concluzionează următoarele:

- În prezent, nu există alte medicamente autorizate disponibile pentru tratamentul alcaptonuriei, iar practica clinică actuală se limitează la îngrijirea suportivă optimă. Aceasta include programări regulate în ambulatoriu, fizioterapie, intervenții chirurgicale și terapie analgezică. Experții clinici indică o nevoie semnificativă nesatisfăcută în această populație și o absență a oricăror tratamente active alternative care pot preveni sau stabiliza manifestările clinice ale acestei afecțiuni;
- În studiul pivot SONIA 2, tratamentul cu nitizinonă a scăzut excreția urinară de acid homogentisic pentru 24 de ore și concentrațiile serice ale acidului homogentisic. Beneficiul nitizinonei a fost demonstrat, de asemenea, de tendința observată în cazul rezultatelor obiectivelor secundare cheie, care au inclus Indicele Scorului de Severitate al tuturor manifestărilor Alcaptonuriei și chestionarele pentru calitatea vieții;
- Datorită mecanismului de acțiune, nitizinona crește nivelul tirozinei, asociat cu toxicitate la nivelul ochilor, pielii și sistemului nervos. În orice caz, atunci când pacienților li se prescrie nitizinonă, li se recomandă să urmeze o dietă proteică controlată. În general, nu au fost identificate probleme legate de siguranță la niciuna dintre dozele testate de nitizinonă în studiul SONIA 1 și numărul de pacienți cu evenimente adverse a fost similar între grupul de tratament și cel fără tratament în SONIA 2;
- În prezentare nu sunt incluse dovezi privind cost-eficacitatea terapiei;
- Impactul bugetar: se estimează că sunt eligibili 12 pacienți pentru a primi tratament cu nitizinonă în Țara Galilor în perioada de 1 până la 5 ani. Cazul de bază sugerează că acest lucru va implica un cost suplimentar [text comercial cu caracter confidențial eliminat] pe an. De asemenea, se prevăd costuri suplimentare cu resursele NHS, evaluate la 1.620 de lire sterline pe an, rezultate din cerințele crescute de monitorizare. Considerațiile privind impactul bugetar se limitează doar la costurile de achiziție și monitorizare a medicamentelor; utilizarea altor resurse asociate cu evenimentele adverse nu este inclusă. Omiterea acestor costuri este probabil să subestimeze utilizarea resurselor asociate cu administrarea Orfadin;
- Nitizinona (Orfadin®) este primul medicament autorizat pentru tratamentul alcaptonuriei și este deja disponibil pentru pacienții din Anglia prin procedura națională de asigurare a serviciilor de sănătate, national commissioning. AWTTC consideră nitizinona eligibilă pentru a fi considerată ca un medicament echivalent ultra-orfan (9; 10).



## **IQWIG/G-BA**

Pe site-urile autorităților de reglementare germane **nu este publicat** niciun raport de evaluare pentru tehnologia supusă evaluării. De asemenea, nu este publicat niciun ghid terapeutic de tratament al alkaptonuriei.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Nitisinonum și DC Orfadin este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **11** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Norvegia, Țările de Jos, Slovacia și Suedia.

Facem precizarea că **Norvegia nu este stat membru UE**, fiind un stat membru al Spațiului Economic European.

#### Observație:

În baza raportului de evaluare CHMP nr. EMEA/H/C/000555/II/0071 din data de 17.09.2020 și a **Deciziei CE nr. C(2020)7446 din data de 22.10.2020** de modificare a autorizației de comercializare a medicamentului cu DC Orfadin, a fost aprobată de Agenția Europeană pentru Medicamente, variația de tip II, **de includere în RCP-ul medicamentului, a unei noi indicații, respectiv: „Orfadin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie”**.

### **4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

#### **4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Speranța de viață a pacienților cu AKU nu este redusă semnificativ, însă durerea poate fi constantă și se observă declin funcțional progresiv cu pierderea mobilității.

AKU este o boală progresivă, iar cele trei caracteristici principale, în funcție de cronologia apariției, sunt: culoarea închisă a urinei la naștere, apoi ocronoza (pigmentarea albastru-închis a țesutului conjunctiv) vizibilă clinic la aproximativ 30 de ani la nivelul urechii și ochilor și, în cele din urmă, o artropatie ocronotică severă la aproximativ 50 de ani cu afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor mari. Complicațiile cardiovasculare și renale au fost descrise în numeroase studii de caz (2; 8).

**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Făcând referire la rezultatele obiectivului principal al studiului clinic SONIA 2, respectiv reducerea u-HGA24, s-a constatat că, după 12 luni de tratament, excreția urinară de HGA în 24 de ore a fost redusă semnificativ în grupul cu nitizinsonă comparativ cu niciun tratament, cu o medie geometrică ajustată a raportului nitizinsonă/control de 0,003 ([0,003; 0,004];  $p < 0,0001$ ), adică o diferență de 99,7% (tabelul nr.3).

**Tabelul 3. Rezultate pentru obiectivul principal (populația ITTm)**

	Grupul de control N = 69	Grupul Nitizinsonă N = 69
<b>La includere</b>		
Media (abatere standard)	35 393,6 (13 868,5)	35018,7 (13124,3)
Media geometrică	32 746,1	32 572,5
<b>După 12 luni de tratament</b>		
Media geometrică ajustată (CI 95%)	26 027,9 [21649,6 ; 31291,8]	85,7 [71,8 ; 102,2]
Raport Nitizinsonă/control Media geometrică ajustată (CI 95%)		0,003 [0,003 ; 0,004]
Valoarea p		<0,001

Rezultatele obiectivelor secundare sunt pur exploratorii și au fost prezentate doar cu titlu informativ în tabelul nr.2.

Astfel, pe baza rezultatelor obținute pentru obiectivul primar de eficacitate putem afirma faptul că DCI Nitizinsonum determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform informațiilor ORPHANET, alkaptonuria este încadrată ca o boală rară, cu o prevalență la naștere estimată la aproximativ 1/250.000 până la 1/1.000.000 în majoritatea grupurilor etnice. Afecțiunea este mai frecventă în Slovacia și Republica Dominicană, unde afectează până la 1 din 19.000 de nou-născuți.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, 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
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
<b>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 (ANMDMR)</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 – 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Nitisinonum și DC Orfadin 2 mg; 5 mg; 10 mg capsule, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** 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: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Nitisinonum și DC Orfadin 2 mg; 5 mg; 10 mg capsule, pentru indicația terapeutică „Orfadin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP ORFADIN (Orfadin, nitisinone (europa.eu))
2. Orphanet: Alkaptonuria
3. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02606-0>
4. AVIZ HAS ( [1 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr))
5. SMC ADVICE (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))
6. EPAR ORFADIN (Orfadin, nitisinone (europa.eu))
7. NICE GUIDANCE (Project information | Nitisinone for treating alkaptonuria [ID2691] | Guidance | NICE)
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772955/>
9. AWTTTC Assessment Report (<https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-nitisinone-orfadin-2322/>)
10. <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-nitisinone-orfadin-2322/>

Raport finalizat in data de: 09.02.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu