

Olipudasa alfa (Xenpozyme™) para la deficiencia de esfingomielinasa ácida.

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de
Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)
para el Régimen de Acceso de Excepción a
Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°12

Fecha de realización: 18 de Noviembre de 2022

Fecha de última actualización: 18 de Noviembre de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de olipudasa alfa como tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia de esfingomielinasa ácida por parte de las agencias regulatorias relevadas, se basa en un único ensayo clínico aleatorizado frente a placebo, con un bajo número de pacientes y un seguimiento de mediano plazo. Los adultos incluidos en este estudio debían cumplir con claras especificaciones clínicas para poder ser seleccionados. Este estudio mostraría que el uso olipudasa alfa podría mejorar el porcentaje predicho de difusión de dióxido de carbono, reducir el grado de hepatoesplenomegalia, y los niveles de plaquetas frente a placebo al mediano plazo. Sin embargo, no se observaron mejoras en la calidad de vida de estos adultos a ese seguimiento. Se observaron más eventos adversos en las personas que recibieron el tratamiento pero ninguno de ellos provocó la interrupción permanente del tratamiento o al retiro del estudio. En población pediátrica, la evidencia se limita a un ensayo clínico no aleatorizado abierto en pocas personas y un seguimiento de mediano plazo. El mismo demostraría que el empleo de la olipudasa alfa mejoraría el porcentaje predicho de difusión de dióxido de carbono, el volumen del bazo y el hígado, y el recuento de plaquetas.

Se comercialización se encuentra recientemente autorizada en Estados Unidos y Europa como terapia enzimática de sustitución para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central del déficit de esfingomielinasa ácida en pacientes pediátricos y adultos con tipo A/B o tipo B. Las agencias han otorgado la designación de medicamento huérfano y han advertido sobre la estricta monitorización clínica que debe asegurarse durante su infusión.

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo anual estimado del fármaco es excesivamente elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: González Lucas

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD, del inglés *Acid Sphingo Myelinase Deficiency*) es una enfermedad lisosomal transmitida por herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la acumulación de esfingomielina, colesterol y otros lípidos en diferentes órganos.¹ La prevalencia de ASMD se estima de 0,5 a 1/100.000 individuos a nivel mundial, y se encuentra reconocida dentro del listado de enfermedades poco frecuentes del Ministerio de Salud Nacional (Resolución Ministerial 641/2021).

La ASMD comprende a dos tipos de la enfermedad: tipo A y tipo B, también conocidos como Niemann-Pick A (NPA) y Niemann-Pick B (NPB). En ambos casos la enfermedad causada por mutaciones en el gen SMPD1, donde a la fecha se han identificado más de 120 mutaciones causantes del déficit.^{1,2} Clínicamente la NPA (forma neurovisceral infantil, OMIM#25707) es una enfermedad neurodegenerativa de curso rápido y evolución fatal, que se caracteriza por hepatoesplenomegalia masiva de comienzo neonatal y una rápida neurodegeneración con retraso psicomotor progresivo y por una muerte temprana en torno a los 2-3 años de edad.¹⁻³ Mientras que la NPB (visceral crónica, OMIM#607616) no conlleva afección neurológica y se caracteriza principalmente por la hepatoesplenomegalia, un perfil lipídico aterogénico e infiltración pulmonar intersticial. En el tipo NPB la edad de diagnóstico es variable, aunque comúnmente suele comenzar en la infancia tardía (> 6 años) o la edad adulta.¹⁻³ En muchos casos, los pacientes con NPB logran vivir la adolescencia e incluso pueden llegar a vivir la edad adulta. Existe otra forma crónica que un espectro clínico solapado entre las ASMD tipo A y B (neurovisceral crónica, forma intermedia, variante NPD tipo A/B) que es menos grave que la ASMD tipo A, y puede incluir retraso neurocognitivo, hipotonía y neuropatía periférica.^{3,4} La insuficiencia respiratoria, infecciones pulmonares, la insuficiencia hepática y el sangrado son las principales causas de mortalidad temprana en adultos con ASMD.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en el reconocimiento de los síntomas y en la sospecha clínica. Posteriormente se necesita la medición de la actividad de la esfingomielinasa ácida en leucocitos y fibroblastos. Habitualmente la actividad en el tipo NPA de la enfermedad es menor al 5% de lo normal, por lo que los niveles de esfingomielina son muy elevados.¹⁻³ Mientras que en el tipo NPB la actividad suele ser mayor, constituyendo un 2-10% de su actividad normal. Si la actividad de la ASM es baja, se procederá a la secuenciación del gen SMPD1 y el análisis de su posible mutación encontrada.⁵

Actualmente no existe tratamiento curativo para los pacientes con diagnóstico de ASMD, siendo su manejo principalmente de sostén sintomático con el objetivo de mejorar la calidad de vida.¹⁻³ En función de los órganos y funciones afectados pueden plantearse el trasplante de células hematopoyéticas o hepático, o en caso de afectación pulmonar severa oxígeno.

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de olipudasa alfa como tratamiento sustitutivo en pacientes con ASMD.

TECNOLOGÍA

La olipudasa alfa es una esfingomielinasa ácida recombinante humana producida en una línea celular de ovario de hámster chino que reduce la acumulación de esfingomielina en órganos de pacientes con ASMD.^{6,7}

Se comercialización se encuentra autorizada, junto con la designación de medicamento huérfano, por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) desde agosto de 2022 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) desde junio del mismo año para ser está utilizado como terapia enzimática de sustitución para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central del déficit de esfingomielinasa ácida en pacientes pediátricos y adultos con tipo A/B o tipo B.^{6,7} Las agencias advierten que el tratamiento puede generar reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. En esto sentido recomiendan asegurarse medidas de soporte médico adecuadas, incluidas las cardiopulmonares y equipo de reanimación.

La dosis de inicio recomendada (fase de escalado de dosis) se basa en el peso corporal del paciente. En aquellas personas con un índice de masa corporal (IMC) ≤ 30 se debe utilizar para el cálculo el peso real del paciente. Aquellos con un IMC > 30 debe calcularse el peso corporal óptimo del paciente en base a la fórmula $= 30 \times (\text{estatura real en metros})^2$.² La dosis inicial recomendada es de 0,1 mg/kg en adultos y 0,03 mg/kg en niños administradas cada 15 días de manera endovenosa. La dosis debe incrementarse según tolerancia en las aproximadas 8/9 infusiones hasta completar la fase de escalado. La dosis de mantenimiento recomendada para cualquier persona es de 3 mg/kg cada dos semanas.^{6,7}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del uso de olipudasa alfa para el tratamiento de personas con deficiencia de esfingomielinasa ácida.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 18 de Noviembre 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (olipudase alfa [Supplementary Concept] OR olipudase [tiab] OR xenpozyme [tiab]) AND ("Niemann-Pick Diseases" [MESH] OR "Niemann-Pick Disease, Type A" [MESH] OR Niemann-Pick Disease, Type B" [MESH]).

EVIDENCIA CLÍNICA

Wasserstein y col. publicaron en el año 2022 los resultados de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración de olipudasa alfa en personas adultas con diagnóstico de ASMD tipo A/B y B (estudio de fase II/III, denominado ASCEND; NCT02004691).⁸ Los pacientes debían tener una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco, del inglés *diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*) menor al 70 % del valor normal predicho, un volumen del bazo ≥ 6 veces por encima del valor aceptado como normal medido mediante resonancia magnética y puntuaciones ≥ 5 en la puntuación de un score relacionada con la esplenomegalia (SRS, del inglés *splenomegaly related score*).⁹ El objetivo principal del estudio fue evaluar el cambio porcentual en la DLco y el volumen del bazo a la semana 52 de tratamiento, mientras que los objetivos secundarios fueron el cambio porcentual en el volumen hepático y del número de plaquetas. Los pacientes enrolados fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir olipudasa alfa o placebo (n=36). En el grupo de pacientes aleatorizados a recibir de olipudasa alfa se observó una mejoría en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (incremento en la DLco 21,9 % versus 2,96 %; diferencia 19,01; $p < 0,01$), en el volumen del bazo (-39,4% versus +0,48 %; diferencia = -39,9 %; $p < 0,01$), así como en el volumen hepático medio (-28,1% versus -1,5 %; diferencia = -26,6 %; $p < 0,01$) y en el recuento de plaquetas (diferencia = 14,3%; $p = 0,0185$) en comparación con el grupo placebo. No se registraron

diferencias en la calidad de vida relacionada a la salud medidas a través de los instrumentos genéricos SF-36 y EQ-5D-5L. Tampoco se observó una correlación entre el grado de disnea (medida a través del instrumento FACIT-Disnea) y la mejoría observada en la DLCO. La proporción de pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento fue mayor entre pacientes tratados con olipudasa alfa (66,7% versus 33,3%). Ningún de ellos provocó la interrupción permanente del tratamiento o al retiro del estudio.

Cinco pacientes adultos que participaron en un estudio de extensión abierto presentaron mejoras sostenidas en el porcentaje predicho de DLco, los volúmenes de bazo e hígado y el recuento de plaquetas, en comparación con el momento basal, a los 30 meses de iniciado el estudio.¹⁰

Diaz y col. publicaron en el año 2021 los resultados de un ensayo clínico no aleatorizado abierto cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración de olipudasa alfa en pacientes pediátricos con diagnóstico de ASMD tipo A/B y B (estudio de fase I/II, denominado (ASCEND-Peds/NCT02292654)).¹¹ Un total de 20 pacientes recibieron dosis ascendentes de olipudasa alfa de 0,03 mg/kg hasta llegar a una dosis objetivo de 3 mg/kg. A la semana 52, en comparación con el momento basal, los pacientes presentaron una mejoría en el porcentaje predicho de DLco (32,9 %; IC 95 %: 13,4 a 52,5), el volumen del bazo (-49,2 %; IC 95 %: -53,4 a -45), y del hígado (-40,6 %; IC 95 %: -44,1 a -37,1), los recuentos de plaquetas (34 %; IC 95 %: 17,9 a 50,1) y la progresión del crecimiento lineal (cambio en las puntuaciones Z de estatura: 0,6; IC 95 %: 0,38 a 0,73).

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención. En los Estados Unidos el costo de adquisición aproximado de una ampolla conteniendo 20mg de olipudasa alfa es de 7.530,03 dólares norteamericanos (USD) (equivalentes a 1.228.745,4 ARS).^{12,13} En base a un peso corporal promedio de un adulto de 70 kg y teniendo en cuenta la fase de escaladas de dosis y la fase de mantenimiento, el costo de adquisición estimado para el primer año de tratamiento rondaría los USD 1.822.267 (ARS 297.357.571, 18 de Noviembre 2022).

RECOMENDACIONES

No se hallaron recomendaciones referentes al uso de olipudasa alfa en la indicación especificada por parte de las Sociedades Científicas y Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en Argentina y nivel mundial. Actualmente el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido se encuentra evaluando dicha tecnología en la indicación evaluada.¹⁴

REFERENCIAS

1. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):654-663. doi:10.1007/s10545-007-0632-9
2. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1-13. doi:10.1186/S13023-017-0572-X/FIGURES/1
3. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):27-33. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.008
4. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr*. 2006;149(4):554-559. doi:10.1016/j.jpeds.2006.06.034
5. Cassiman D, Packman S, Bembi B, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016;118(3):206-213. doi:10.1016/J.YMGME.2016.05.001
6. U.S. Food and Drug Administration. XENPOZYME (olipudase alfa-rpcp) for injection, for intravenous use. Accessed November 17, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761261s000lbl.pdf
7. European Medicines Agency. Xenpozyme (olipudase alfa). Accessed November 17, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenpozyme>
8. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genetics in Medicine*. 2022;24(7):1425-1436. doi:10.1016/j.gim.2022.03.021
9. Jones SA, McGovern M, Lidove O, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):116-123. doi:10.1016/J.YMGME.2020.06.008
10. Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):829-838. doi:10.1007/S10545-017-0123-6
11. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2021;23(8):1543-1550. doi:10.1038/s41436-021-01156-3
12. Drugs.com. Xenpozyme Prices . Accessed November 18, 2022. <https://www.drugs.com/price-guide/xenpozyme>

13. Banco Central de la República Argentina. Tipos de Cambio: cotizaciones por fecha. Accessed November 18, 2022. http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha.asp
14. National Institute for Health and Care Excellence. Project information | Olipudase alfa for treating acid sphingomyelinase deficiency (Niemann Pick disease type B and AB) [ID3913] . Accessed November 17, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10788>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud