

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Xenpozyme® (olipudase alfa)

Indicazione: trattamento delle manifestazioni non neurologiche del deficit da sfingomielinasi acida (ASMD) di tipo A/B o B in pazienti pediatrici ed adulti.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	x
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: <i>Il deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) è una patologia ultra-rara a trasmissione autosomica recessiva che comporta accumulo lisosomiale causato da mutazioni a carico del gene che codifica per la sfingomielinasi acida (ASM), SMPD1. Il deficit dell'attività di ASM provoca l'accumulo di sfingomielina nelle cellule derivate da monociti e macrofagi che risiedono nei tessuti reticoloendoteliali. Gli organi principalmente interessati nei pazienti con ASMD sono la milza, il fegato, ed i polmoni e nei casi più gravi anche il sistema nervoso centrale. Attualmente non esistono terapie specifiche per l'ASMD, ma solamente trattamenti palliativi che ne alleviano la sintomatologia, ma che non ne modificano il decorso. Il bisogno terapeutico nella indicazione approvata è quindi massimo.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X

SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Le evidenze a supporto dell'efficacia di olipudase alfa provengono principalmente dallo studio pivotal ASCEND (NCT02004691) di fase 2/3 randomizzato su 36 paz., contro placebo e condotto in doppio cieco in popolazione adulta (età media 34,9, mediana 29,9 anni). Lo studio ha valutato come endpoint primari la variazione percentuale della capacità di diffusione della CO (DLco) e la variazione del volume della milza espresso in multipli del normale a seguito del trattamento con olipudase alfa. Dopo 52 settimane di trattamento, nei pazienti trattati con olipudase alfa si è osservato un aumento del DLco del 21.97% vs 2.96% nei pazienti trattati con placebo (differenza del 19.01%; CI95% 9.319-28.696; p=0.0004). Il criterio predefinito di risposta (variazione>15%) ha identificato 5 responder nel gruppo olipudase e nessuno nel gruppo placebo. Nella fase di estensione dello studio (ETP) in cui tutti i gruppi sono stati trattati con olipudase alfa (156 settimane) è stato riscontrato un continuo miglioramento della DLco (i pazienti trattati con olipudase + olipudase avevano un miglioramento del 37.29%, mentre quelli trattati con placebo + olipudase avevano un miglioramento del 33.35%). Olipudase alfa è stato efficace anche nella diminuzione del volume della milza che si è ridotto in media del 39.4% nei pazienti trattati, mentre il gruppo di controllo ha avuto un aumento medio del 0.48% nei pazienti trattati con placebo (differenza di 39.9%; CI95% -47.051,-32.803; p<0.0001), con 17/18 pazienti responder, cioè con una variazione del volume della milza >30%, nel gruppo trattato con olipudase alfa e nessuno nel gruppo di controllo. Questo dato si è confermata nella ETP dove è stata osservata una ulteriore riduzione del volume della milza (49.9% rispetto al basale) nei pazienti trattati sempre con olipudase alfa. Anche i pazienti che hanno fatto cross-over da placebo a olipudase alfa hanno mostrato una importante diminuzione del volume della milza durante l'ETP (48.6%). Altri endpoint secondari come la conta piastrinica, il volume epatico, e i valori delle transaminasi sieriche hanno evidenziato un'efficacia clinicamente rilevante di olipudase alfa. Questi dati sono stati confermati dagli studi di supporto svolti nella popolazione pediatrica [età media/mediana di 8 aa: 4 adolescenti (12–17 anni), 9 bambini (6–11 anni), e 7 piccoli bambini (1–5 anni)] (ASCEND-PEDS - NCT02292654), studio in aperto a singolo braccio) e nello studio di follow-up LTS13632 (NCT02004704) dove sono confluiti 5 pazienti adulti provenienti dello studio di fase 1b dose-finding NCT01722526 e tutti i 20 pazienti pediatrici dello studio ASCEND-PEDS. In conclusione, I dati presentati supportano l'efficacia di olipudase alfa nei pazienti adulti e pediatrici affetti da ASMD di tipo A/B e B. Il farmaco si è dimostrato in grado di migliorare o stabilizzare diversi aspetti legati alla deficienza da ASM quali la funzionalità epatica, polmonare e splenica in maniera clinicamente rilevante. Lo studio di long-term follow-up e la parte ETP dello studio ASCEND indicano che l'effetto della somministrazione continua di olipudase alfa oltre i primi 12 mesi continua a dare dei miglioramenti a livello del volume di fegato e milza e funzionalità polmonare. Nonostante gli incoraggianti dati emersi dallo studio ASCEND, gli endpoint primari/secondari valutati sono da considerarsi surrogati che, sebbene si associno con una certa probabilità a miglioramenti di esiti clinici rilevanti, al momento non consentono di fornire un giudizio univoco sul reale impatto del trattamento sull'aspettativa di vita o il miglior funzionamento del paziente. Per quanto riguarda la qualità della vita, l'endpoint che valutava la "variazione del grado di affaticamento, dolore e dispnea" non ha mostrato differenze significative tra trattamento e placebo alla settimana 52. Inoltre, il trattamento con olipudase alfa è stato valutato nella popolazione pediatrica con uno studio non controllato, il che rende difficile la valutazione dell'impatto di questa terapia proprio nella popolazione nella quale è atteso il maggior effetto della terapia enzimatica sostitutiva sulla storia naturale della malattia.

<i>Pertanto, a fronte di efficacia dimostrata su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita, il valore terapeutico aggiunto di olipudase alfa nell'indicazione approvata è considerato moderato</i>		
QUALITA' DELLE PROVE		
<i>(Vedi tabella allegata GRADE pro:</i>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
Commento:		
<i>Lo studio pivotal ASCEND è uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco contro placebo che permette di valutare su endpoint clinicamente rilevanti l'efficacia di olipudase alfa in pazienti adulti affetti da ASMD di tipo A/B e B, la sua qualità è stata giudicata alta. L'impatto di olipudase alfa nella popolazione pediatrica è stata invece valutata in un studio non controllato condotto in aperto la cui qualità è stata giudicata bassa. Il corpo complessivo della qualità delle prove nell'indicazione approvata è considerato basso.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività:		
<i>In considerazione della rarità della malattia e del bisogno terapeutico massimo, valore terapeutico aggiunto moderato e qualità delle evidenze bassa, può essere riconosciuta a Xenpozyme®, l'innovatività nell'indicazione richiesta..</i>		

Question: Olipudase alfa rispetto per il trattamento dei sintomi non neurologici della ASMD di tipo A/B e B

Setting: Pazienti adulti e pediatrici affetti da ASMD di tipo B trattati con olipudase alfa o placebo

Bibliography:

^aWasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, Giugliani R, Guelbert NB, Ikezoe T, Lidove O, Mabe P, Mengel E, Scarpa M, Senates E, Tchan M, Villarrubia J, Chen Y, Furey S, Thurberg BL, Zaher A, Kumar M. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. Genet Med. 2022 Jul;24(7):1425-1436.

^bDiaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, Batsu I, Fraser PA, Li J, Zhang Q, Ortemann-Renon C. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2021 Aug;23(8):1543-1550.

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olipudase alfa	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

(1) Pazienti con una diminuzione del volume della milza >30% rispetto al baseline (follow-up: 52 weeks)

1 ^a	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	17/18 (94.4%)	0/17 (0.0%)	RR 32.11 (-- to --)	0 fewer per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------------------	---------------	-------------	------------------------	--------------------------------------	--------------	----------

Pazienti con un aumento della capacità di dispersione del CO >15% rispetto al baseline (follow-up: 52 weeks)

1 ^a	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	very strong association	5/18 (27.8%)	0/17 (0.0%)	RR 9.4 (-- to --)	0 fewer per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------------------	--------------	-------------	----------------------	--------------------------------------	--------------	----------

Variazione percentuale del volume della milza rispetto al basale (follow-up: 52 weeks)

1 ^a	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Olipudase alfa= -39.4% Placebo= +0.48% differenza di -39.9 (CI95% -47.051- -32.803) p<0.0001 (significatività <0.05)				⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---	--	--	--	--------------	----------

Variazione percentuale della capacità di dispersione del CO rispetto al basale (follow-up: 52 weeks)

1 ^a	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Olipudase alfa= +21.968 Placebo= +2.961 differenza di 19 (CI95% 9.319-28.696) p<0.0004 (significatività <0.05)				⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---	--	--	--	--------------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olipudase alfa	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Variazione percentuale del volume del fegato rispetto al basale (follow-up: 52 weeks)

1 ^a	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Olipudase alfa= -28.064 Placebo= -1.468 differenza di -26.596 (CI95% -33.911 - -19.281) p<0.0001 (significatività <0.05)				⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---	--	--	--	--------------	-----------

Variazione percentuale del volume della milza rispetto al basale (follow-up: 64 weeks)

1 ^b	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Variazione del -49.211% (±9.713)				⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------------------------	--	--	--	-------------	----------

Variazione percentuale del volume del fegato rispetto al basale (follow-up: 64 weeks)

1 ^b	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Variazione del -40.560% (±9.370)				⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
----------------	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------------------------	--	--	--	-------------	-----------

Variazione percentuale della capacità di dispersione del CO rispetto al basale (follow-up: 52 weeks)

1 ^b	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Adolescenti (n=3) = +28.01% (±16.22) Bambini (n=6)= +35.41% (±35.1)				⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----------------	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---	--	--	--	-------------	----------

Variazione dello z-score rispetto al basale (follow-up: 52 weeks)

1 ^b	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	variazione di 0.55 (±0.385) punti sul z-score per statura				⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
----------------	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	--	--	-------------	-----------

CI: confidence interval