

REPORT TECNICO
Xenpozyme[®]
(Olipudasi alfa)

Dicembre 2024

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Tecnico-Scientifico:

Dott. Pierluigi Russo

Report a cura di:

UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE

Angelica Carletto, Maria Colamonicò, Filippo Viti De Angelis, Annalisa Sammarco, Matteo Zanuzzi

Con la collaborazione del SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata.

Tipologia negoziale: T.N.1.2 Nuovo principio attivo, farmaco orfano

Categoria ATC: A16AB25 (enzimi)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: GENZYME EUROPE B.V.

INDICAZIONE TERAPEUTICA AUTORIZZATA E RIMBORSATA:

Xenpozyme® è indicato, in pazienti pediatrici e adulti, come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali (non-Central Nervous System) del deficit di sfingomielinasi acida (Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASMD) di tipo A/B o B.

POSOLOGIA:

Dose raccomandata di 3mg/kg dopo una fase di aumento progressivo di dose da 0,1mg/kg negli adulti e 0,03mg/kg nei pazienti pediatrici come da specifiche in RCP (4.2).

CONFEZIONI AMMESSE AL RIMBORSO DA PARTE DEL SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PHT
Xenpozyme® 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino	H	operanti nei centri di riferimento regionale per malattie rare	H	–	NO
Xenpozyme® 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione, 5 flaconcini	H	operanti nei centri di riferimento regionale per malattie rare	H	–	NO
Xenpozyme® 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione, 10 flaconcini.	H	operanti nei centri di riferimento regionale per malattie rare	H	–	NO
Xenpozyme® 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione, 25 flaconcini.	H	operanti nei centri di riferimento regionale per malattie rare	H	–	NO

Ulteriori confezionamenti autorizzati (G.U. n.64 del 16-3-2024)

MECCANISMO D'AZIONE:

Olipudasi alfa è una terapia enzimatica sostitutiva (ERT), costituita dalla forma ricombinante altamente purificata della sfingomielinasi acida umana, un enzima lisosomiale che catalizza attivamente l'idrolisi della sfingomielina a ceramide e fosfocolina. Olipudasi alfa viene somministrato per via endovenosa e assorbito tramite endocitosi mediata da recettore in vari tessuti per essere poi trasportato ai lisosomi ed espletare la sua funzione litica. Poiché olipudasi alfa non attraversa la barriera ematoencefalica, non è stato valutato il suo effetto sul progressivo declino neurologico.

INQUADRAMENTO DELLA MALATTIA

Il deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) è una malattia genetica ultra-rara da accumulo lisosomiale, spesso fatale, causata da mutazioni patogenetiche nel gene *SMPD1* (*sphingomyelin phosphodiesterase 1*) che codifica per la sfingomielinasi acida (ASM). Ad oggi sono state identificate più di 180 mutazioni responsabili della malattia, non distribuite in hotspot (1). In condizioni fisiologiche, la ASM catalizza l'idrolisi della sfingomielina, componente delle membrane cellulari, degli organelli subcellulari e principale fosfolipide della guaina mielinica, a ceramide e fosfocolina. Di conseguenza, nella ASMD la sfingomielina si accumula 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 (2).

L'ASMD è nota anche come malattia di Niemann-Pick, storicamente suddivisa in tre sottogruppi: A, B, e C. Ad oggi, l'ASMD corrisponde alla malattia di Niemann-Pick di tipo A e B (incluso il tipo intermedio A/B), ovvero solo quelle forme della malattia causate da mutazioni nel gene *SMPD1*. Con malattia di Niemann-Pick di tipo C si identifica invece una patologia da accumulo di lipidi determinata da deficit del trasporto intracellulare di colesterolo e legata al gene *NPC1* o *NPC2* (3)(4,5).

L'ASMD è una patologia multi-sistemica, con complicazioni multiorgano, distribuita su di un ampio spettro fenotipico anche se suddiviso in tre tipologie che sono tutte espressione di mutazioni a carico dello stesso gene. La prognosi nell'ASMD varia in base al tipo di malattia. La prognosi dei pazienti con ASMD di tipo A è sfavorevole poiché la malattia ha un esordio precoce, manifestazioni cliniche gravi e una mortalità precoce entro i 2-4 anni di età storicamente nota come malattia di Niemann-Pick di tipo A (NPD A), che esordisce durante l'infanzia con manifestazioni gravi (neurodegenerazione, declino delle capacità comportamentali, linguistiche e motorie), rapida progressione e mortalità in genere entro i 3 anni di età (2).

La ASMD di tipo A/B o neuroviscerale cronico, storicamente noto come NPD di tipo intermedio (tipo A/B), è caratterizzato da manifestazioni sistemiche simili o più severe rispetto al fenotipo B associate ad una lenta e progressiva neurodegenerazione; i pazienti in genere muoiono in giovane età (2). In Italia si stima che l'80% dei pazienti ASMD di tipo A/B sia pediatrico e il 20% adulto (6).

La ASMD di tipo B o cronico viscerale, storicamente noto come malattia di Niemann-Pick tipo B (NPD B), che ha un esordio tardivo, con progressione della malattia e prognosi variabile; In Italia si stima

che il 40% dei pazienti ASMD di tipo B sia pediatrico e che il 60% sia adulto (6). Il coinvolgimento polmonare viene riscontrato in tutte e 3 le forme di ASMD, ma è più frequente nel tipo B ed è associato a infezioni del tratto respiratorio ricorrenti e ad un declino della funzionalità polmonare che ha un importante effetto sulla qualità della vita dei pazienti (7)(8).

PROFILO EPIDEMIOLOGICO

L'incidenza dell'ASMD riportata in letteratura è di circa 0,4-0,6 per 100.000 nati vivi, che, rapportata all'attuale natalità, stima circa 2 nuovi pazienti per anno (9). È stata stimata una potenziale prevalenza di circa 110 pazienti affetti da ASMD, di cui il 15% di fenotipo A e l'85% di fenotipo A/B e B. La mortalità nella popolazione ASMD è elevata, il tipo A ha una prognosi sfavorevole nel 100% dei casi e il 20% dei pazienti di tipo A/B e B va incontro a morte precoce.

INQUADRAMENTO TERAPEUTICO

Attualmente non esiste un trattamento specifico per l'ASMD che ne modifichi il decorso naturale o alteri il tasso di progressione (10)(11). Sebbene le manifestazioni cliniche della malattia siano eterogenee sia per natura che per gravità, qualunque sia la sintomatologia iniziale alla diagnosi, i pazienti peggiorano progressivamente (12).

L'assenza di trattamenti specifici e disease-modifying per la ASMD comporta un elevato bisogno clinico insoddisfatto sia nella popolazione affetta da ASMD di tipo A che di tipo A/B e B gli attuali sforzi terapeutici sono cure palliative e di supporto per le varie manifestazioni della malattia, tra cui disfunzione epatica, splenomegalia, coinvolgimento polmonare, insufficienza valvolare, sanguinamento e dislipidemia (13)(14-16).

EFFICACIA CLINICA

Le evidenze a supporto dell'efficacia di olipudase alfa provengono principalmente dallo studio pivotal ASCEND (NCT02004691) di fase 2/3 randomizzato, controllato contro placebo e condotto in doppio cieco in popolazione adulta (n=36, età media 34,9, mediana 29,9 anni). Lo studio ha valutato come endpoint primari la variazione percentuale della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (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%). Il volume medio della milza al basale indicava una splenomegalia moderata di circa 11 volte il valore normale. Nei pazienti trattati con olipudase alfa si è osservata una diminuzione del 39.4% vs aumento del 0.48% nei pazienti trattati con placebo

(differenza di 39,9%; CI95% -47,051, -32,803; $p < 0,0001$) dopo 52 settimane di trattamento. Anche il volume epatico ha avuto una diminuzione significativa a 52 settimane del 28.1% nei pazienti trattati con olipudase alfa vs 1.5% nei pazienti trattati con placebo (differenza di 26.6pp, $p < 0.0001$). A 156 settimane la diminuzione era del 34,4% rispetto al basale nei pazienti del gruppo placebo/olipudasi alfa e del 33,9% nel gruppo olipudasi alfa/olipudasi alfa.

Questi dati sono stati confermati dagli studi di supporto svolti nella popolazione pediatrica [età media/mediana di 8 anni: 4 adolescenti (12–17 anni), 9 bambini (6–11 anni), e 7 piccoli bambini (1–5 anni)], studio 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.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Dagli studi clinici il profilo degli eventi avversi è risultato generalmente da lieve a moderato ed è, nella maggior parte dei casi stato gestibile. La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono correlati a infezioni, reazioni correlate all'infusione o disturbi. Gli eventi avversi più frequentemente riportati negli adulti erano cefalea (n=26, 65.0%), nausea (n=17, 42.5%), nasofaringite (n=17, 42.5%), infezione delle vie respiratorie (n=16, 40.0%), dolore addominale o della schiena (n=14 each, 35.0%) e artralgia (n=13, 32.5%). Nei bambini invece febbre (n=18, 90.0%), tosse (n=16, 80.0%), nasofaringite (n=14, 70.0%), diarrea, vomito e cefalea. (n=13 per ognuno, 65.0%). Solamente tre pazienti adulti hanno interrotto il trattamento con olipudase alfa durante la fase ETP dello studio ASCEND, tutti a causa della pandemia di COVID-19 in corso.

RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci innovativi individuati con la determina AIFA n. 1535/2017 ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e ss.mm.ii. Viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per l'indicazione rimborsata con una validità prevista di 36 mesi, dal 25/11/2023 al 24/11/2026 (G.U. n.275 del 24-11-2023). Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>.

Tabella 2

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
XENPOZYME	olipudase alfa	XENPOZYME è indicato, in pazienti pediatriche e adulti, come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali (non-Central Nervous System) del deficit di sfingomielinasi acida (Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASMD) di tipo A/B o B.	Piena	25/11/2023	24/11/2026

COSTO DEL TRATTAMENTO

Tabella 3

Principio attivo	Olipudase alfa
ATC V livello	A16AB25
Specialità	Xenpozyme®
Confezione	20 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - 1 flaconcino (vetro)
Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 6.171,85
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 3.739,61
Dose raccomandata in RCP	Dose di mantenimento 3mg/kg dopo una fase di aumento progressivo di dose da 0,1mg/kg negli adulti e 0,03mg/kg nei pazienti pediatriche.
Numero confezioni per la durata del trattamento	Tenuto conto che l'età mediana alla morte è risultata di 17 anni, il numero di confezioni necessarie per ciascun paziente (peso medio 44 kg) è di n. 161.
Costo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa	€ 602.133,93
Condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale, come da condizioni negoziali.

VALUTAZIONI ECONOMICHE

L’Azienda ha presentato un’analisi di costo efficacia in cui la specialità medicinale Xenpozyme® (olipudase alfa), è stata confrontata con la Best Supportive Care (BSC).

Nella tabella 4 si riportano le principali caratteristiche del modello farmacoeconomico presentato dall’azienda.

Tabella 4

Popolazione oggetto dell’analisi	Pazienti pediatrici e adulti con manifestazioni non neurologiche del deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) di tipo A/B o B.
Prospettiva analisi	SSN
Farmaco in domanda	Xenpozyme® (olipudasi alfa); dosaggio di 3mg/Kg ogni due settimane, secondo un protocollo di aumento della dose.
Comparatori	BSC
Orizzonte temporale	Lifetime.
Tasso di sconto	3% benefici e costi.
Outcome di salute	QALYs e Anni di vita guadagnati (LYs).
Tipologia del modello	Modello di Markov con stati di salute che derivano dalla combinazione dei tre livelli di volume della milza e dalla capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO).
Fonti dati di efficacia	È stato considerato l’impatto dei trattamenti, in termini di riduzione della frequenza di complicanze della malattia, come principale parametro di efficacia.
Fonti dati di utilità	La stima della sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita è effettuata assegnando dei valori di utilità ai N=9 stati di salute (basati su SV e DLCO) e dei valori di disutilità associate alle complicanze della malattia e agli EA. In considerazione dei limiti delle valutazioni generiche della qualità della vita e di altri PRO utilizzati nello studio ASCEND, le utilità dello stato di salute associate all’ASMD viscerale cronica adulta e pediatrica sono state stimate attraverso uno studio di elicitazione delle utilità basato su vignette (n = 202 interviste) time-trade-off (TTO) condotto con un campione di intervistati tra la popolazione generale nel Regno Unito. L’evidenza qualitativa complessiva documenta un impatto positivo dell’ <i>olipudasi alfa</i> sulla qualità di vita del paziente e del caregiver.
Tipologia di costi inclusi	Costo acquisizione farmaco, costi di gestione della patologia e degli eventi avversi.
Fonti dati di costo	Prezzo farmaco ex-factory al netto delle riduzioni di legge e al netto dello sconto confidenziale inizialmente proposto dall’azienda per olipudase alfa. Tariffari nazionali per la relativa valorizzazione dei costi di: acquisizione delle terapie in analisi; somministrazione; gestione delle complicanze della malattia routine care; gestione degli eventi avversi.

	Il modello non tiene conto dei costi di acquisizione e somministrazione associati alla BSC, in quanto si assume che questi siano catturati dai costi di gestione della malattia.
Assunzioni rilevanti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'età iniziale della coorte è pari a 4 anni. ▪ L'effetto del trattamento con Olipudase alfa è costante a partire dall'Anno 9. ▪ All'inizio della simulazione, i pazienti si trovano in uno stato di malattia severa. ▪ La compliance dei pazienti pediatrici e adulti è pari all'80%. ▪ Dopo il dodicesimo anno di trattamento, il costo di acquisizione di olipudase alfa è ridotto del 50%. <p><u>Le ulteriori assunzioni considerate nel modello aggiornato dalla ditta in data 19/12/22 fanno riferimento a:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inclusioni dei QALY persi dai caregiver. ▪ Assunzione di complicanze più frequenti nel braccio BSC (percentuale di pazienti sottoposti a splenectomia, nuova probabilità di complicanze su suggerimento dell'esperto clinico consultato).
Analisi di sensibilità	Analisi di sensibilità deterministica.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELL'ANALISI FARMACOECONOMICA

La qualità dell'analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist riadattata rispetto a quella di Philips et al. 2004 (17) (Su un totale di 31 criteri, 26 sono stati considerati pienamente soddisfatti, 3 parzialmente soddisfatti e 2 criteri non risultano applicabili).

REVISIONE DELL'ANALISI DI COSTO-EFFICACIA A CURA DELL'UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE (UVE)

Alla luce del processo di revisione del modello fornito dall'azienda, si elencano nella tabella 5 le principali assunzioni della valutazione economica presentata:

Tabella 5

Assunzioni	Fonti e giustificazioni	Gestione dell'incertezza
L'effetto del trattamento rimane costante con Olipudase a partire dall'anno 9. L'azienda assume che il farmaco abbia un effetto costante oltre la durata del follow up.	Opinione di clinici esperti.	Analisi di scenario cfr. Tabella 7
L'azienda assume una riduzione del costo di acquisto del 50% di <i>olipudase alfa</i> dopo il dodicesimo anno di trattamento.	L'azienda adotta questa assunzione in virtù del fatto che entreranno competitors nel mercato e che l'azienda verrà richiamata a negoziare uno sconto indipendentemente dall'entrata in commercio dei biosimilari.	Revisione UVE del caso-base presentato dall'azienda. (cfr tabella 6) Motivazione: elevata incertezza dell'assunzione sulla riduzione del costo di acquisto del farmaco dopo il dodicesimo anno di trattamento.

Le utilità rilevate nello studio basato su vignette, condotto con un campione di intervistati tra la popolazione generale nel Regno Unito, sono una buona proxy delle utilità dei pazienti e sono generalizzabili al contesto italiano.	Le evidenze emerse dagli studi clinici sull'effetto del trattamento con olipudasi alfa sull'HRQoL presentano limitazioni a causa dei diversi disegni degli studi, delle dimensioni ridotte del campione e della durata relativamente breve del follow-up dello studio.	N.A.
Inclusione dei QALY persi dai caregiver.	Assunzione metodologica della modellizzazione economica.	Analisi di scenario cfr. Tabella 7
L'azienda assume delle disutilità dei caregiver associate alla morte del paziente in entrambi i bracci.	Assunzione metodologica della modellizzazione economica.	Revisione UVE del caso-base presentato dall'azienda. (cfr tabella 6) Motivazione: al momento non esiste un consenso sull'inclusione di tali disutilità nella modellizzazione economica.
Il caso base dell'azienda si basa sulla popolazione pediatrica. Il modello prevede comunque la possibilità di simulare i risultati relativi alla popolazione adulta.	La popolazione adulta (prevalenti in trattamento) sarà trattata solo nei primi anni di commercializzazione. A tendere, la popolazione di riferimento sarà costituita solo pazienti pediatrici.	Analisi di scenario cfr. Tabella 7
Diminuzione dei costi delle complicanze: l'azienda ha utilizzato un approccio conservativo del modello inserendo il minimo dei costi delle complicanze associate alla patologia. Questa scelta deriva dalla mancanza di linee guida specifiche per la gestione del paziente con ASMD.	Opinione di clinici esperti.	N.A.

MODIFICHE APPORTATE AL MODELLO FARMACOECONOMICO TRASMESSO DALL'AZIENDA

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Il prezzo di Xenpozyme® è stato imputato al netto dello sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory come da accordo negoziale e al netto delle riduzioni di legge (in sede di accordo negoziale l'azienda ha rinunciato espressamente al beneficio economico della sospensione delle riduzioni di legge di cui alle determine AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006).
2. Non è stata considerata la riduzione del costo di acquisto del 50% di olipudase alfa dopo il dodicesimo anno di trattamento assunta nel modello originario dell'azienda.
3. In entrambi i bracci (olipudase alfa e BSC) non sono state considerate le disutilità dei caregiver associate alla morte dei pazienti.

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA DOPO LA REVISIONE

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) riferiti alla popolazione pediatrica sono pari a:

Tabella 6

Valori attesi scontati	BSC [A]	Olipudase alfa [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	€ 8.182.081	
Anni di vita	22,28	28,25	5,9	€ 1.372.027
QALYs	3,05	22,91	19,8	€ 411.994

ANALISI DI SCENARIO A CURA DELL'UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di olipudase alfa vs best supportive care dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda. La tabella 7 presenta i risultati dell'analisi di scenario.

Tabella 7

	Caso-base	Scenario alternativo	ICER
#1	L'effetto del trattamento con Olipudasi alfa è costante a partire dall'Anno 9.	L'effetto del trattamento è costante a partire dall'anno 2 (limite inferiore previsto dal modello).	€ 434.962
#2	Inclusione dei QALY persi dai caregiver.	Non vengono considerati i Qaly persi dai caregiver.	€ 536.834
#3	È stata considerata un'aderenza al trattamento dell'80%.	E' stata considerata un'aderenza al trattamento del 100%.	€ 446.670
#4	Orizzonte temporale lifetime.	Orizzonte temporale 5 anni.	€ 174.303
#5	Orizzonte temporale lifetime.	Orizzonte temporale 10 anni.	€ 186.009
#6	Analisi condotta secondo la prospettiva SSN.	Analisi condotta secondo la prospettiva sociale.	€ 392.002
#7	Analisi condotta sulla popolazione pediatrica.	Analisi condotta sulla popolazione adulta.	€ 766.170

CURVA DI ACCETTABILITÀ DI COSTO-EFFICACIA (CEAC)

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 1 - Curva di accettabilità di olipudase alfa vs. BSC

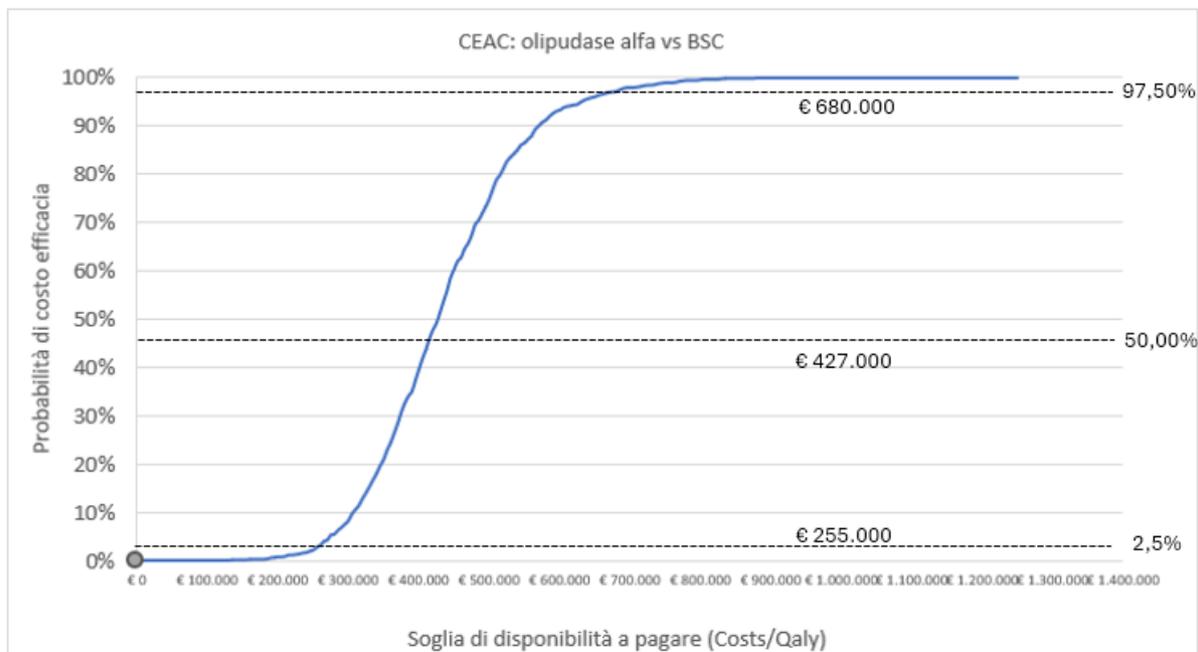
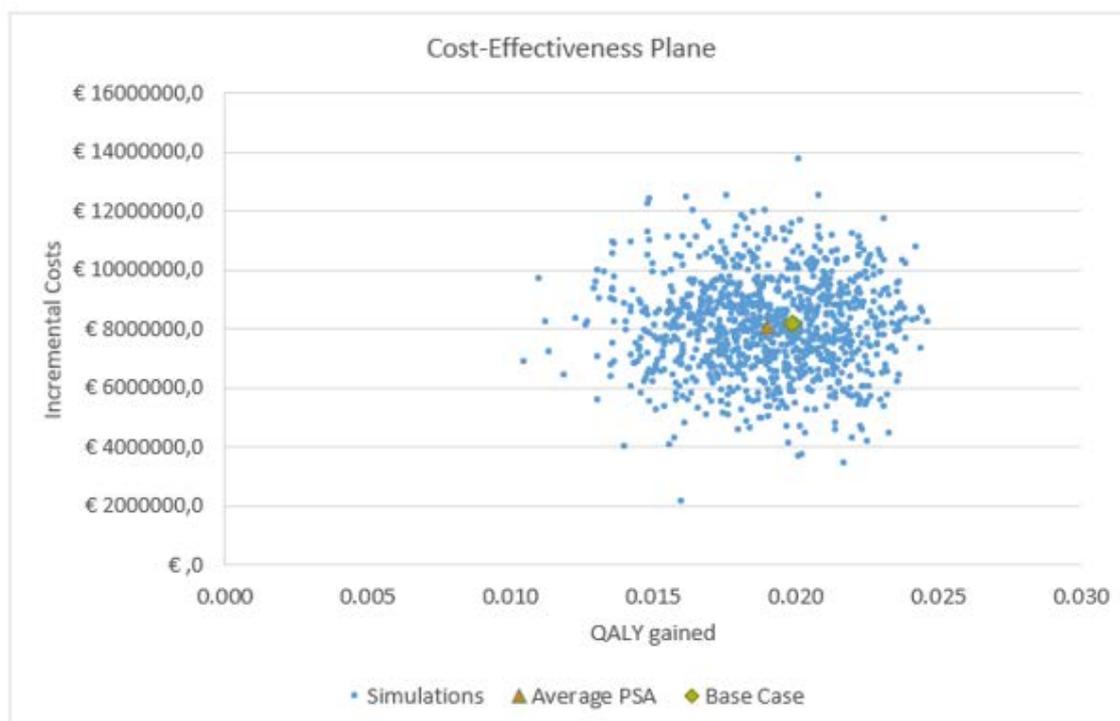


Figura 2 - Piano della costo-efficacia



ITER REGOLATORIO DEL PREZZO E DELLA RIMBORSABILITÀ

Tabella 8

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	01 Giugno 2022
Parere del Segretariato HTA	12 luglio 2022
Parere della CTS	07-09 e 14 settembre 2022
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1	07-09 e 14 settembre 2022
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi	07-09 e 14 settembre 2022
Parere del CPR	18-20 e 25 settembre 2023
Durata dell'accordo negoziale	24 mesi
Deliberazione del CdA	14 novembre 2023
Pubblicazione in GU	24 novembre 2023
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	15 novembre 2024
Versione finale approvata del report tecnico-scientifico	09 dicembre 2024

REGISTRI DI MONITORAGGIO

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Xenpozyme® nel momento in cui sarà richiesto dalla Commissione Scientifica Economica dell'AIFA, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

COMMENTI DELL'AIFA AI RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO EFFICACIA

L'analisi di costo-efficacia mostra che l'ICER di olipudase alfa vs. BSC risulta ben al di sopra delle soglie comunemente ritenute accettabili. Tale risultato appare coerente con dati di letteratura che evidenziano un profilo di costo-efficacia delle ERT particolarmente critico, indipendentemente dall'indicazione terapeutica e dal contesto assistenziale considerato. Alla definizione della rimborsabilità e del prezzo di olipudase alfa a carico del SSN, hanno concorso ulteriori fattori, quali l'ultra-rarità della malattia (25-33 pazienti all'anno in Italia), l'assenza di alternative terapeutiche e il riconoscimento dell'innovatività terapeutica.

COMMENTI DELL'AZIENDA TITOLARE DELL'AIC DI XENPOZYME®

Nell'ambito dello scoping meeting con l'AIFA, l'Azienda ha riferito che sono disponibili ulteriori evidenze pubblicate che documentano il miglioramento della qualità della vita durante il

trattamento con *olipudasi alfa*. In particolare, una survey qualitativa è stata presentata dall'International Niemann-Pick Disease Alliance in un webinar tenutosi il 12 maggio 2022, "Patient Reported Outcomes – Pediatric Experience with Olipudase alfa". La survey si basa su 10 interviste condotte ai caregiver dei pazienti con ASMD nel febbraio del 2022.

Referenze bibliografiche

1. Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH. The Demographics and Distribution of Type B Niemann-Pick Disease: Novel Mutations Lead to New Genotype/Phenotype Correlations. *The American Journal of Human Genetics*. 2002 Dec;71(6):1413–9.
2. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2017 Sep;19(9):967–74.
3. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;29(2):237–47.
4. McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann-Pick disease. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):228–32.
5. Freitas HMP, Mançano AD, Rodrigues RS, Hochhegger B, Torres PPT e S, Escuissato D, et al. Niemann-Pick disease type B: HRCT assessment of pulmonary involvement. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017 Dec;43(6):451–5.
6. Scarpa M, Barbato A, Biscconti A, Burlina A, Concolino D, Deodato F, et al. Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): addressing knowledge gaps in unmet needs and patient journey in Italy—a Delphi consensus. *Intern Emerg Med*. 2023 Apr 7;18(3):831–42.
7. Wasserstein M, Godbold J, McGovern MM. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Jan 21;36(1):123–7.
8. Cox GF, Clarke LA, Giugliani R, McGovern MM. Burden of Illness in Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Retrospective Chart Review of 100 Patients. In 2018. p. 119–29.
9. Kingma SDK, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;29(2):145–57.
10. Zahedi Abghari F BFRMKMTBMZSDDE. Characterization of Niemann-Pick diseases genes mutation spectrum in Iran and identification of a novel mutation in SMPD1 gene. *Med J Islam Repub Iran* 2019 Nov 25; 33:126. 2019.
11. Niemann-Pick Disease. <https://www.winchesterhospital.org/health-library/article?id=22482>.
12. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2017 Sep;19(9):967–74.
13. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu WL, Lidove O, Lukacs Z, et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab*. 2019 Feb;126(2):98–105.
14. Schuchman EH. Acid sphingomyelinase, cell membranes and human disease: Lessons from Niemann-Pick disease. *FEBS Lett*. 2010 May 3;584(9):1895–900.
15. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics in Medicine*. 2011 May;13(5):457–84.
16. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, et al. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transplantation*. 2019 Aug 25;25(8):1233–40.
17. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2004 Sep;8(36).