

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-174/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Olipudasa alfa (Xenpozyme®) en el tratamiento de 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

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Introducción

El déficit de esfingomielinasa ácida (*Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*), anteriormente conocido como enfermedad de Niemann-Pick tipo A o B, es una enfermedad ultrarara de depósito lisosomal. Con patrón de herencia autosómica recesiva, está causada por la presencia de diferentes mutaciones en el gen *SMPD1*, que codifica la enzima esfingomielina fosfodiesterasa 1, también conocida como esfingomielinasa ácida. Esta enzima lisosómica cataliza la hidrólisis de la esfingomielina en ceramida y fosfocolina. Cuando la actividad es insuficiente se produce acumulación anormal de esfingomielina, así como de otros lípidos metabólicamente relacionados, en las células del sistema monocito-macrófago y en otros tipos celulares, como los hepatocitos. Esta acumulación provoca daño celular y tisular progresivo y deterioro del funcionamiento de múltiples órganos¹.

Históricamente, el ASMD se ha clasificado como enfermedad de tipo A o de tipo B en base a su gravedad y a la presencia o ausencia de síntomas neurológicos. Los pacientes con ASMD de tipo A (también denominada ASMD neurovisceral infantil) presentan la forma más grave y rápidamente progresiva con afectación tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico, caracterizada por hepatoesplenomegalia, retraso en el crecimiento, neurodegeneración progresiva grave en el primer año de vida y una esperanza de vida en torno a los 3 años¹⁻⁴. La enfermedad de tipo B (o ASMD visceral crónico) generalmente se presenta más tarde que la de tipo A y sus manifestaciones son menos graves, con una esperanza de vida mediana de 17 años (rango de 1 a 72 años). Se caracteriza clínicamente por un inicio en la infancia con hepatoesplenomegalia progresiva, deterioro gradual de las funciones hepática y pulmonar, osteopenia y perfil lipídico aterogénico, con ausencia de manifestaciones en el SNC. Existe un fenotipo intermedio conocido como ASMD de tipo A/B (o ASMD crónico neurovisceral) que presenta manifestaciones neurológicas menos graves que las observadas en la

enfermedad de tipo A, con una progresión más lenta y una supervivencia más prolongada^{4,5}. Existe un documento consenso con recomendaciones para el diagnóstico del ASMD, basado principalmente en la presencia de hepatoesplenomegalia y otros síntomas, la actividad enzimática y la secuenciación del gen SMPD1⁵. La variante $\Delta R608$ sólo se da en pacientes con ASMD de tipo B y aparece en el 15-20% de los pacientes de Europa occidental y Norteamérica; mientras que la variante A359D aparece en el 90% de los pacientes con ASMD de tipo B de Chile. Por último, la variante Q292K se asocia al fenotipo A/B³.

La prevalencia reportada para el ASMD tipo A y B es de 0,4 a 0,6 por cada 100.000 nacidos vivos^{6,7}. Sin embargo, las estimaciones extrapoladas de resultados de cribados genéticos de portadores de variantes patogénicas de SMPD1 sugieren que la incidencia real puede ser mayor en determinadas poblaciones¹. En España la prevalencia estimada de ASMD tipo A/B y B es de 0,7 casos por cada millón de personas de todas las edades, siendo inferior en adultos (0,6 casos por cada millón de personas) que en pacientes pediátricos (1,2 casos por cada millón de personas)⁸.

Las principales manifestaciones viscerales entre los distintos subtipos de ASMD incluyen enfermedad pulmonar intersticial, con capacidad de difusión pulmonar disminuida en la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO), hepatoesplenomegalia, enfermedad hepática progresiva con cirrosis y fibrosis, dislipemia, osteopenia y trombocitopenia^{1,4}. De acuerdo con un estudio que evaluó la morbilidad y las principales causas de muerte en 85 pacientes con ASMD (58 con ASMD tipo B y 27 con ASMD tipo A/B), las causas de mortalidad más frecuentes fueron enfermedad pulmonar (27,7%) y enfermedad hepática (27,7%), seguidas por hemorragias (9,6%) y enfermedad cardiovascular (7,2%). La mediana de edad en el momento de la muerte fue de 23,5 años en pacientes con ASMD tipo B y de 8 años en pacientes con ASMD tipo A/B; en estos últimos, la neurodegeneración (23,1%), la enfermedad pulmonar (23,1%) y la enfermedad hepática (19,2%) fueron las principales causas de mortalidad^{1,9}.

A día de hoy, no existen tratamientos curativos, modificadores de la enfermedad o que lentezcan la progresión de la misma. El manejo de estos pacientes se limita a tratamiento de soporte y paliativo para el tratamiento de los síntomas, lo que requiere una aproximación multidisciplinar. Los pacientes con enfermedad pulmonar progresiva pueden requerir oxigenoterapia y modificación de sus actividades diarias. Se debe considerar la vacunación frente a influenza y *Streptococcus pneumoniae* para minimizar el riesgo de neumonía. Para el tratamiento de la dislipemia asociada al ASMD están indicados agentes hipolipemiantes como las estatinas (en adultos). Para la osteopenia o la osteoporosis se puede considerar el tratamiento con calcio y vitamina D. No existen tratamientos efectivos para reducir la hepatoesplenomegalia; se puede considerar la esplenectomía parcial para personas con hiperesplenismo grave, aunque los riesgos de la cirugía son significativos debido a la enfermedad multisistémica y el riesgo de sangrado.

El trasplante de hígado se ha utilizado con éxito en pacientes con ASMD con fallo hepático. Los pacientes con citopenia clínicamente significativa y un historial de sangrado excesivo pueden requerir transfusiones de sangre^{1,4}. Se han realizado varios intentos de utilizar el trasplante de células y órganos sólidos para la terapia de reemplazo de la esfingomielinasa ácida, aunque con riesgos substanciales asociados y limitada experiencia⁷.

Olipudasa alfa (Xenpozyme®)

Olipudasa alfa (Xenpozyme®) es una esfingomielinasa ácida humana recombinante administrada en perfusión intravenosa. Está indicada como terapia enzimática de sustitución para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el SNC del ASMD en pacientes pediátricos y adultos con tipo A/B o tipo B. El metabolismo rápido de la esfingomielina acumulada genera productos de degradación proinflamatorios, lo que puede inducir reacciones asociadas a la perfusión y/o elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas; por ello, se recomienda una pauta posológica de escalada de dosis. La dosis inicial recomendada para adultos es de 0,1 mg/kg y, para la población pediátrica es de 0,03 mg/kg, utilizando en ambos casos el peso corporal real para pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≤ 30 y el peso corporal ideal para pacientes con IMC > 30 . Posteriormente, se irá incrementando la dosis cada dos semanas, durante un total de 14 semanas en adultos y 16 semanas en población pediátrica, hasta alcanzar la dosis de 3 mg/kg. La dosis de mantenimiento recomendada para ambas poblaciones es de 3 mg/kg cada dos semanas¹⁰.

La terapia de reemplazo enzimático con olipudasa alfa recibió una autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea en junio de 2022, tras una revisión en el programa acelerado de evaluación de la EMA (Priority Medicines). Asimismo, la designación como medicamento huérfano fue reevaluada positivamente por el Comité de Medicamentos Huérfanos (por su siglas en inglés, COMP) en mayo del 2022.

Farmacología

Olipudasa alfa es una esfingomielinasa ácida humana recombinante producida en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante, que reduce la acumulación de esfingomielina en los órganos de pacientes con ASMD. La esfingomielinasa ácida humana recombinante no atraviesa la barrera hematoencefálica¹⁰.

Eficacia

La eficacia de olipudasa alfa ha sido evaluada principalmente en 3 ensayos clínicos: el estudio ASCEND en pacientes adultos (n=36); ASCEND-Peds en pacientes pediátricos (n=20); y el estudio LTS13632, un estudio de extensión en pacientes adultos (n=5 del estudio de fase 1b, DF113412) y pediátricos (los pacientes incluidos en el estudio ASCEND-Peds). En total, entre los 3 ensayos, se han incluido 61 pacientes con ASMD. Dos de los ensayos están actualmente en desarrollo.

1. Estudio ASCEND (pacientes adultos)^{7,11}

1.1. Diseño del estudio ASCEND

El estudio ASCEND (DF112712, NCT02004691, EudraCT 2015-000371-26) es un ensayo de fase II/III, multicéntrico, en pacientes adultos con ASMD de tipo A/B y B. El estudio se dividió en dos periodos consecutivos: el primero aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración que se corresponde con el ensayo clínico pivotal; seguido de un periodo de extensión abierto de hasta 4 años. Los pacientes que fueron asignados al grupo placebo durante el periodo aleatorizado cambiaron al tratamiento activo en el periodo de extensión.

Los pacientes incluidos en el estudio debían tener 18 o más años de edad y deficiencia documentada de esfingomielinasa ácida determinada en leucocitos periféricos, fibroblastos cultivados o linfocitos; y diagnóstico clínico compatible con ASMD tipo B o tipo A/B. Además, los pacientes debían presentar una DLco \leq 70% del valor normal predicho, un volumen del bazo \geq 6 múltiplos del normal (MN), medido por resonancia magnética (RM) y puntuación \geq 5 en la percepción del paciente relacionada con la esplenomegalia (splenomegaly related score, SRS). Los principales criterios de exclusión del estudio fueron la presencia de enfermedad cardíaca significativa, hepatitis B o C activa, infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia diagnosticada en los últimos 5 años, recuento de plaquetas inferior a $60 \times 10^3/\mu\text{l}$ en dos determinaciones, INR $>$ 1,5, bilirrubina total $>$ 1,5 mg/dL (excepto para pacientes con síndrome de Gilbert) o niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $>$ 250 UI/l.

En el periodo aleatorizado se estudiaron dos variables principales de eficacia: el cambio en la DLco y el cambio en el volumen del bazo (en MN) medido por RMN desde los valores basales hasta la semana 52. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de respondedores pre-especificado, tomando un 15% de mejora absoluta en DLCO desde el nivel basal y una reducción \geq 30% en el volumen del bazo como valores umbral para considerar a un paciente como respondedor. Los pacientes con datos ausentes en la semana 52 se consideraron no respondedores. El cambio en la DLco fue analizado mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM), que incluyó como covariables la DLco inicial, la

edad basal, el grupo de tratamiento, la visita del estudio y la interacción entre la visita del estudio y el grupo de tratamiento. Las comparaciones entre los grupos de tratamiento se realizaron utilizando contrastes de medias de mínimos cuadrados en la visita de la semana 52. El MMRM asume la falta de datos al azar e incluye todas las observaciones de DLco, excepto las mediciones realizadas después del inicio de la terapia de rescate.

Las variables secundarias se analizaron de forma jerárquica siguiendo el siguiente orden:

- Cambio porcentual en el volumen del hígado desde el valor basal hasta la semana 52.
- Cambio porcentual en el recuento de plaquetas desde el valor basal hasta la semana 52.
- Cambio en la gravedad de la fatiga, medida por el ítem 3 de la escala BFI (*brief fatigue inventory*).
- Cambio en la gravedad del dolor, medido por el ítem 3 de la escala BPI SF (*brief pain inventory-short form*).
- Cambio en la gravedad de la disnea medida por la herramienta FACIT-disnea (*functional assessment of chronic illness therapy*).
- Percepción del paciente en relación con el volumen del bazo mediante la puntuación SRS (que incluye 5 ítems: dolor abdominal, molestia abdominal, saciedad temprana, imagen corporal abdominal y capacidad para doblarse).

Como variables adicionales se determinaron los niveles plasmáticos de liso-esfingomiélinina, y resultados reportados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés), como la encuesta de salud de 36 elementos (SF-36), EQ-5D-5L, y el cuestionario de evaluación de salud para Niemann Pick Tipo B.

1.2. Población incluida en el estudio ASCEND

Se incluyeron un total de 36 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir olipudasa alfa o placebo por perfusión intravenosa cada 2 semanas. La dosis de olipudasa alfa se fue incrementando desde 0,1 mg/kg hasta una dosis objetivo de 3 mg/kg. Los pacientes que no toleraban la dosis objetivo recibieron la dosis más alta tolerada cada dos semanas durante el resto del estudio, siendo la dosis mínima activa planeada de 0,3 mg/kg. Todos los pacientes, independientemente de la asignación del tratamiento, se sometieron a un aumento de la dosis de la misma manera. A los pacientes que pasaron del grupo placebo a tratamiento activo con olipudasa alfa en el periodo de extensión se les aplicó el mismo esquema de escalada de dosis.

En general, las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio estaban balanceadas entre los grupos de tratamiento, aunque la proporción de mujeres fue superior y la edad de diagnóstico de ASMD fue menor en el grupo placebo que en el grupo que recibió olipudasa (72% vs. 50% y 15 vs. 21 años). La mediana de edad de los pacientes al inicio del estudio fue de 30 años (rango: 19 a 66), siendo de 35 años en el grupo de tratamiento y de 24 años en el grupo placebo. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 18 años (desviación estándar, DE=18,4). El 28% y 17% de los pacientes de los grupos experimental y control, respectivamente, presentaban en el momento basal esplenomegalia grave (> 15 MN). Un total de 7 pacientes (4 en el grupo placebo y 3 en el grupo de tratamiento) presentaban una DLco < 40% del valor normal predicho, considerado como enfermedad pulmonar grave.

En relación a la medicación concomitante, el 72% de los pacientes del grupo placebo tomaban medicación cardiovascular concomitante (el 33% tomaban hipolipemiantes) frente al 50% de los pacientes del grupo de olipudasa (28% hipolipemiantes).

En el momento del inicio del estudio, el 25% de los pacientes presentaba manifestaciones neurológicas consistentes con diagnóstico clínico de ASMD de tipo A/B. El resto de los pacientes (75%) presentaban diagnóstico clínico de ASMD tipo B.

1.3. Resultados de eficacia del estudio ASCEND

Los análisis de eficacia utilizaron la población por intención de tratar modificada (mITT), es decir, los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 infusión, parcial o total. Esto incluyó pacientes que usaron terapia de rescate, pero sus datos después del rescate no se incluyeron en los análisis.

En cuanto a la variable principal de cambio en la DLCO, los valores medios basales fueron de 48,5% (DE=10,8) en el grupo placebo y de 49,4% (DE=11,0) con olipudasa alfa. En la semana 52 de tratamiento, la media de mínimos cuadrados del cambio en DLCO fue de un 3% (IC95%: -3,9 a 9,9) y un 22% (IC95%: 15,2 a 28,8) en los grupos placebo y olipudasa alfa, respectivamente ($p=0,0004$). En el análisis pre-especificado de respuesta, 5/18 pacientes del brazo olipudasa (27,8%) se consideraron respondedores frente a ninguno en el grupo placebo (OR=14,4; IC 95%: 0,8 a 271,1; $p = 0,075$).

Sobre el cambio en el volumen del bazo, la otra variable principal, el volumen basal medio fue de 11,7 MN ($\pm 4,9$ MN) en el brazo olipudasa y de 11,2 MN ($\pm 3,8$ MN) en el brazo placebo, lo que es indicativo de una esplenomegalia moderada. En la semana 52, la media de mínimos cuadrados del cambio en el volumen del bazo demostró una reducción del 39,5% (IC 95% -44,3 a -34,5) en el grupo olipudasa y un incremento en el grupo placebo de 0,5% (IC 95% -4,6 a 5,6), lo que resulta en una diferencia del -39,9% (IC 95%: -47,1 a -32,8; $p<0,0001$). Un total de 17/18 pacientes del brazo olipudasa (94,4%) fueron respondedores en la semana 52 frente a ninguno en el grupo placebo.

Con respecto a las variables secundarias:

Los valores medios basales del volumen del hígado fueron similares entre el brazo olipudasa ($1,44 \pm 0,3$ MN) y placebo ($1,6 \pm 0,5$ MN), reflejando una hepatomegalia moderada. En la semana 52, la media de mínimos cuadrados del cambio porcentual en el volumen hepático mostró una reducción mayor en el grupo olipudasa (-28,0%, IC 95%: -33,1 a -23,0) que en el grupo placebo (-1,5%, IC 95%: -6,6 a 3,7), lo que supone una diferencia entre los grupos de tratamiento del -26,6% (IC95%: -33,9 a -19,3; $p < 0,0001$).

Los niveles medios basales de plaquetas fueron de $107,18 \times 10^9/l$ en el brazo olipudasa y de $115,6 \times 10^9/l$ en el brazo placebo, valores correspondientes a una trombocitopenia leve; en la semana 52, la media de mínimos cuadrados del cambio porcentual en el recuento de plaquetas fue mayor en el brazo olipudasa (+16,8%, IC 95%: 8,8 a 24,0) que en el brazo placebo (+2,5% IC 95%: -6,0 a 11; $p = 0,0185$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el cambio en la gravedad de la fatiga, el dolor o la disnea, puesto que el análisis jerárquico de las variables secundarias se detuvo a partir de la variable del cambio en la escala BFI por no alcanzar la significación estadística⁷. En la tabla 1 se recogen los resultados de las variables principales y secundarias del estudio ASCEND.

Como variable adicional, los niveles plasmáticos de liso-esfingomielina, que permanecen sustancialmente elevados en los pacientes con ASMD, se redujeron significativamente, lo que refleja la reducción del contenido de esfingomielina en los tejidos. La media de mínimos cuadrados del cambio desde el nivel basal hasta la semana 52 fue del 77,7% (DE=3,9) en el grupo tratado con olipudasa alfa frente al 5% (DE=4,2) en el grupo placebo. El contenido hepático en esfingomielina, evaluado por histopatología, disminuyó un 92% (DE=8,1) desde el nivel basal hasta la semana 52 en el grupo de tratamiento, frente a un +10,3% (DE=7,8) en el grupo placebo.

Tabla 1. Resultados de las variables principales y secundarias de eficacia del estudio ASCEND.

	Placebo n=18	Olipudasa n=18	Diferencia (IC95%) valor de p
VARIABLES PRINCIPALES			
Media de mínimos cuadrados del cambio (%) en DL_{CO} (DE)	2,96 (3,38)	21,97 (3,34)	19,0 (9,3 a 28,7) $p = 0,0004$
Media de mínimos cuadrados del cambio (%) en el volumen del bazo (DE)	0,48 (2,5)	-39,45 (2,43)	-39,9 (-47,0 a -32,8) $p < 0,0001$

Variables secundarias (analizadas jerárquicamente)			
Media de mínimos cuadrados del cambio (%) en el volumen hepático (DE)	-1,47 (2,54)	-28,06 (2,49)	-26,6 (-33,9 a -19,3) p<0,0001
Media de mínimos cuadrados del cambio (%) en el recuento de plaquetas (DE)	2,49 (4,19)	16,82 (3,96)	14,3 (2,6 a 26,1) p=0,0185
Media de mínimos cuadrados del cambio en la escala BFI (DE)	-1,81 (0,53)	-1,86 (0,51)	-0,06 (-1,6 a 1,5) p=0,94*
Media de mínimos cuadrados del cambio en la escala BPI (DE)	-2,29 (0,59)	-1,4 (0,57)	0,89 (-0,8 a 2,58)
Media de mínimos cuadrados del cambio en la escala FACIT-Disnea	-6,77 (1,91)	-5,86 (1,69)	0,91 (-4,35 a 6,16)
Media de mínimos cuadrados del cambio en SRS (DE)	-9,28 (2,42)	-7,66 (2,35)	1,62 (-5,3 a 8,54)

* El análisis jerárquico de las variables secundarias se detuvo a partir de la variable del cambio en la escala BFI por no alcanzar la significación estadística.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

DE= Desviación estándar.

DLCO: Prueba de difusión de monóxido de carbono.

BFI: Brief Fatigue Inventory.

BPI: Brief Pain Inventory.

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

SRS: Splenomegaly Related Score.

La fase de extensión abierta del estudio ASCEND continúa en desarrollo. En el momento del corte de datos, 29 de los 36 pacientes habían alcanzado la semana 104 y existen datos de la semana 156 para 11 pacientes. Los resultados reportados a continuación se refieren a la semana 104 (transcurridas las primeras 52 semanas del estudio de extensión).

El cambio porcentual medio en DLCO desde el valor basal fue de un 25% y un 22% en los pacientes que cambiaron de placebo a olipudasa (n=10) y en los pacientes que continuaron tratamiento con olipudasa (n=17), respectivamente. En un análisis post hoc, 8/10 pacientes del grupo placebo/olipudasa (80%) y 7/10 pacientes del grupo olipudasa/olipudasa (70%) eran respondedores considerando el umbral del 15% de mejora absoluta en DLCO.

En cuanto al volumen del bazo, este se redujo un 35,9% desde el nivel basal en el brazo placebo/olipudasa (n=11) y un 47% en el brazo olipudasa/olipudasa (n=14); el volumen del hígado se redujo un 30,66% en el grupo placebo/olipudasa (n=11) y un 33,42% en el grupo olipudasa/olipudasa (n=14).

Por otra parte, el cambio en el recuento de plaquetas desde los valores basales fue del 21,73% en el grupo placebo/olipudasa (n=15) y del 24,94% en el grupo olipudasa/olipudasa (n=13).

2. Estudio ASCEND-Peds (en pacientes pediátricos)^{7,12}

2.1. Diseño del estudio ASCEND-Peds

El estudio de soporte ASCEND-Peds (DFI13803, NCT02292654, EudraCT 2014-003198-40) es un ensayo clínico de fase I/II de dosis repetidas, multicéntrico, sin grupo control y abierto de 64 semanas de duración para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, farmacodinámica y eficacia (evaluada de forma exploratoria) de olipudasa alfa en pacientes pediátricos con ASMD crónico, de tipo A/B (o ASMD crónico neurovisceral) y tipo B (o ASMD visceral crónico).

Todos los pacientes incluidos recibieron olipudasa alfa por perfusión intravenosa cada 2 semanas. Al igual que en la población adulta, la dosis de olipudasa alfa se fue incrementando hasta una dosis objetivo de 3 mg/kg.

Tras la fase de 64 semanas de tratamiento, los pacientes podían participar en el estudio de seguimiento a largo plazo LTS13632 (NCT02004704) para continuar con el tratamiento con olipudasa alfa.

Se incluyeron pacientes menores de 18 años de forma secuencial en tres cohortes, empezando por adolescentes (12 a <18 años), después niños (6 a < 12 años) e infantes (< 6 años). Debían presentar déficit documentado de esfingomielinasa ácida, un volumen del bazo ≥ 5 MN y un Z-score de altura de -1 o menos. Fueron criterios de exclusión, entre otros, la presencia de hepatitis B o C activa, infección con VIH, cirrosis, enfermedad cardíaca significativa, neoplasia diagnosticada en los 5 años previos o anomalías neurológicas agudas o de progresión rápida. También se excluyeron los pacientes homocigóticos para las mutaciones R496L, L302P y fs330 en el gen SMPD1 (asociadas a ASMD de tipo A) o que presentasen cualquier combinación de estas 3 mutaciones.

El objetivo primario fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de olipudasa alfa hasta la semana 64. El objetivo secundario fue caracterizar el perfil farmacocinético y farmacodinámico. Entre las variables exploratorias de eficacia, se compararon los cambios al año en las siguientes variables: volumen del bazo, volumen hepático, recuento de plaquetas, %

de DLCO, enfermedad pulmonar intersticial evaluada por radiografía y mediante tomografía computarizada de alta resolución y Z-score de altura. También se evaluaron 2 cuestionarios de calidad de vida para pacientes pediátricos, tanto desde el punto de vista de los pacientes como de sus padres: el cuestionario de PedsQL™ Generic Core Scales y la escala multidimensional de fatiga (Multidimensional Fatigue Scale).

Dado que el ensayo ASCEND-Peds fue un estudio de un solo brazo, se llevó a cabo una comparación con los datos históricos del estudio prospectivo de historia natural de la enfermedad MSC12840 (13), que recopiló datos clínicos en 59 pacientes (30 de ellos pediátricos) con ASMD tipo B durante 11 años.

2.2. Población incluida en el estudio ASCEND-Peds

Se incluyeron un total de 20 pacientes (4 adolescentes de 12 a 18 años, 9 niños de 6 a 12 años y 7 menores de 6 años), con ambos sexos igualmente representados. Todos los pacientes completaron el estudio. La edad media al diagnóstico de ASMD fue de 2,5 años (DE=2,5). Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes tenían organomegalia (90% espleno- y hepatomegalia), el 60% presentaban esplenomegalia grave; el 35% también presentaban enfermedad respiratoria, y el 25% trombocitopenia. Al inicio del estudio, 8 de los 20 pacientes (40%) presentaban manifestaciones neurológicas consistentes con un diagnóstico clínico de ASMD de tipo A/B; el resto presentaban un diagnóstico clínico de ASMD de tipo B. El estudio no diferenció entre pacientes con ASMD tipo B o A/B. Ningún paciente incluido tenía características de ASMD tipo A.

Se compararon los datos de 4 niños y 10 adolescentes del estudio de historia natural MSC12840 con los de 11 niños y 4 adolescentes del ensayo ASCEND-Peds. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de las poblaciones comparadas, a excepción de la edad y los niveles plasmáticos de esfingomielina (551,3 mg/l en MSC12840 vs. 394,6 mg/l en ASCEND-Peds).

2.3. Resultados exploratorios de eficacia del estudio ASCEND-Peds

La figura 1 del anexo muestra el efecto del tratamiento con olipudasa alfa en el volumen del hígado y bazo de cada paciente, expresado en MN tras 26 y 52 semanas de tratamiento. El volumen medio del bazo en MN se redujo un 49,2% en la población global (con un rango del 22,9% al 61,5%) ($p < 0,0001$) tras 52 semanas de tratamiento. Las disminuciones en el volumen del bazo fueron similares en los tres grupos de edad, con cambios porcentuales medios desde el inicio a la semana 52 de -46,9%, -46,0% y -54,6% en los grupos de adolescentes, niños y lactantes/niños pequeños, respectivamente. Los diez pacientes con hepatomegalia grave al inicio del estudio mejoraron a niveles moderados en la semana 52. El volumen hepático medio disminuyó en $-40,6 \pm 9,4$ % en la semana 52. Las disminuciones medias fueron similares en todos los grupos de edad y los

cambios porcentuales medios desde el inicio a la semana 52 fueron estadísticamente significativos.

El porcentaje de DLCO ajustado por hemoglobina se incrementó en promedio un 32,9% en la semana 52 de tratamiento con respecto al nivel basal en los 9 pacientes que fueron capaces de realizar la prueba al inicio del estudio, con un rango del 0,7% al 91,7% (media \pm DE basal de $54,8 \pm 14,2$ % y $71,7 \pm 14,8$ % al año, $p = 0,0053$). De los 9 pacientes, 5 presentaron un cambio desde el nivel basal $\geq 15\%$ en la semana 52. El cambio medio en los porcentajes predichos de FVC (capacidad vital forzada), FEV1 (flujo espiratorio máximo en el primer segundo) y TLC (capacidad pulmonar total) fueron del 15,2% ($n=13$), 9,1% ($n=13$) y 19,9% ($n=8$), respectivamente, en la semana 52. Se llevaron a cabo pruebas de ergometría en 3 adolescentes y 2 niños. En la semana 52 de tratamiento, se observó una mejora en los 5 pacientes en los siguientes parámetros: carga de trabajo máxima media (+31,2 W), porcentaje medio predicho de la carga de trabajo máxima (cambio absoluto global del +3,4%), tiempo medio de trabajo (+2,8 min) y exhalación de CO₂ máxima media (+561,2 ml/min).

Tras 52 semanas de tratamiento, 15 pacientes (78,9%) incrementaron su categoría (Z-score) de altura y 4 (21,1%) se mantuvieron en la misma categoría. De manera general, los incrementos en Z-score fueron similares entre los distintos grupos de edad. El incremento medio global fue de 0,56 en la semana 52 y 0,78 en la semana 64 (fin del estudio).

En los cuestionarios PedsQL Generic Core Scale y Multidimensional Fatigue Scale se observó una mejora significativa en la mayoría de las subescalas en la semana 52 en comparación con el valor inicial.

Para el cuestionario PedsQL™, tanto los pacientes como sus padres reportaron mejoras en 4 de 6 subescalas (puntuación total, funcionamiento físico, salud psicosocial y funcionamiento emocional), con cambios positivos estadísticamente significativos en la semana 52. Además, en la subescala de funcionamiento social también se observó un incremento estadísticamente significativo en los resultados reportados por los padres. No se reportaron cambios significativos en la subescala de funcionamiento escolar.

Con respecto a la escala multidimensional de fatiga, se observaron cambios positivos estadísticamente significativos en 3 de 4 subescalas en la semana 52 tanto en los resultados de los pacientes como de sus padres. Además, en la subescala cognitiva se observó un cambio positivo estadísticamente significativo en los resultados de los pacientes, pero no de sus padres (que reportaron puntuaciones basales más altas).

En la comparación de los pacientes del estudio ASCEND-Peds con los pacientes del estudio de la historia natural MSC12840, se hallaron diferencias significativas en el volumen del bazo (-46,3%; IC 95%: -54,1 a -38,5; $p < 0,0001$), volumen hepático (-48,2%; IC 95%: -64,2 a -32,2; $p < 0,0001$), recuento de plaquetas (45,8%; IC 95%: 19,4 a 72,1; $p = 0,0015$), Z-

score de altura (0,64; IC 95%: 0,23 a 1,1; $p = 0,0044$) y enfermedad pulmonar intersticial evaluada por tomografía computarizada (TAC) de alta resolución (-0,79; IC 95%: -1,3 a -0,3; $p = 0,0037$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados en el % de DLCO (-0,06, IC 95% -42,4 a 42,3).

3. Estudio LTS13632⁷

3.1. Diseño del estudio y población incluida

El estudio LTS13632 (NCT02004704, EudraCT 2013-000051-40) es un estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de seguimiento a largo plazo, de 9 años de duración o hasta la disponibilidad del producto en el mercado, lo que ocurriera primero. El objetivo fue evaluar la seguridad (objetivo principal) y eficacia (objetivo secundario) de olipudasa en pacientes adultos y pediátricos con ASMD. Incluyó a 5 pacientes adultos del estudio DF113412 (estudio de fase 1b, de búsqueda de dosis) y a los 20 pacientes pediátricos del estudio ASCEND-Peds. Los pacientes comenzaron este estudio con la misma dosis que estaban recibiendo al final del estudio del que procedían. El estudio LTS13632 todavía no había finalizado en la fecha de realización de este documento.

3.2. Resultados de eficacia del estudio LTS13632

Se observó una reducción en el volumen del bazo, observable en todos los pacientes desde el mes 6 y que se sostuvo hasta la última evaluación disponible en el momento de la evaluación de la EMA, en el mes 78 (figura 2 del anexo). Esta reducción fue similar en adultos y en los distintos grupos de edad de pacientes pediátricos. Al igual que en el estudio pivotal, se observó un incremento en los valores de DLCO ajustados por hemoglobina en todos los pacientes (figura 3 del anexo).

Se dispone de datos publicados de hasta dos años de tratamiento de los pacientes pediátricos, que muestran reducciones medias desde el valor basal en los volúmenes del bazo y el hígado del 61% y 49%, respectivamente ($p < 0,0001$). La reducción del volumen del bazo, en el mes 24, en los pacientes pediátricos con esplenomegalia basal grave ($n=12$) fue del 65,2% (DE=5,1; rango: -76% a -59%; $p < 0,0001$) y del 55,0% (DE=9,3; rango: -69% a -42%) en el resto de pacientes ($n=8$). Estos resultados se mantuvieron hasta el mes 48. En los 9 pacientes que realizaron el test DLCO al inicio del ensayo, se observó un incremento del 46,6% ($p < 0,0001$) tras dos años de tratamiento. La Z-score media de altura mejoró en todos los grupos de edad, con un cambio medio desde el nivel basal de 1,17 ($p < 0,0001$)¹⁴.

El efecto de olipudasa sobre el volumen del bazo fue similar en pacientes pediátricos positivos para anticuerpos antifármaco (ADA, antidrug antibodies) (-61,8; DE=7,4; rango: -71% a -42%; $n=13$) y en pacientes pediátricos ADA negativo (-59,4%; DE=11,0; rango: -76% a -42%; $n=7$) en el mes 24.

Se dispone de datos publicados de hasta 6,5 años de tratamiento para los 5 pacientes adultos del estudio. En este tiempo, los cambios medios, desde el volumen basal, en el volumen del bazo y del hígado fueron de -59,5% y -43,7%, respectivamente. El incremento en DLCO desde el nivel basal fue del 55,3%, acompañado de mejoras en los parámetros de la enfermedad pulmonar intersticial¹⁵.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El número de pacientes incluidos en los estudios es muy limitado, sin embargo, se considera aceptable dada la rareza de la enfermedad. La selección de las variables principales del estudio pivotal está en línea con el asesoramiento científico proporcionado por el CHMP. Para el análisis de la respuesta, se tomó como valor umbral un 15% de mejora en la DLCO para definir a un paciente como respondedor. Este porcentaje se ha asociado a una reducción de la mortalidad en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, aunque no hay datos disponibles en pacientes con ASMD que avalen que este incremento sea clínicamente relevante también en esta enfermedad. De forma similar, la reducción del 30% al 50% en el volumen del bazo es clínicamente relevante en pacientes con enfermedad de Gaucher, pero tampoco se dispone de información en pacientes con ASMD que avalen la relevancia clínica de estos valores¹⁰. No se observaron mejoras en las PRO, cuestionarios de gravedad de la fatiga, dolor o disnea.

En el estudio ASCEND-Peds en pacientes pediátricos se evaluó la eficacia de forma exploratoria. Es un estudio abierto, y sin grupo control, lo que dificulta la obtención de conclusiones sólidas, si bien es comprensible y el diseño se considera aceptable desde el punto de vista ético y metodológico, teniendo en cuenta la rareza de la enfermedad y la ausencia de tratamientos aprobados para el ASMD. Se realizó una comparativa con datos históricos de un estudio prospectivo de la historia natural de la enfermedad en el que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen del bazo, volumen hepático, recuento de plaquetas, Z-score de altura y enfermedad pulmonar intersticial; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el % de DLCO, posiblemente debido al reducido número de pacientes (n=9) que pudieron realizar esta prueba.

Los datos de olipudasa alfa a largo plazo son hasta el momento limitados, existiendo incertidumbre en la población con anticuerpos antifármaco. Existen datos publicados de 5 pacientes adultos que han sido tratados durante 6,5 años, sin que en este tiempo desarrollasen anticuerpos neutralizantes¹⁵.

Asimismo, se desconoce el impacto del uso de olipudasa alfa sobre la esperanza de vida de los pacientes con ASMD.

Evaluaciones por otros organismos

En el momento de la redacción de este informe, no se han localizado evaluaciones en las webs de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias NICE, CADTH, ni KCE.

La agencia francesa HAS publicó en diciembre de 2022 un informe sobre el posicionamiento de olipudasa alfa en el tratamiento del ASMD. En él se posiciona olipudasa alfa como un tratamiento de primera línea en la terapia de reemplazo enzimático de las manifestaciones no neurológicas de la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) tipo B y A/B en pacientes pediátricos y adultos. Debido a diversas limitaciones como la ausencia de datos demostrativos sobre la calidad de vida en adultos y niños o la falta de demostración del impacto del tratamiento sobre la mortalidad, así como su perfil de seguridad, el HAS considera que olipudasa alfa proporciona una mejora moderada (ASMR III) en la estrategia de manejo de las manifestaciones no neurológicas de la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) en tipo B y A/B en pacientes pediátricos y pacientes adultos¹⁶.

La agencia alemana G-BA publicó en marzo de 2023 un informe sobre el beneficio clínico de olipudasa alfa en el tratamiento de ASMD, concluyendo que el producto aporta un beneficio no cuantificable y considerando que la mejora en los volúmenes del bazo y el hígado, así como el incremento en la categoría Z-score de altura, son relevantes para el paciente¹⁷.

Seguridad⁷

La base de datos de seguridad incluyó 60 pacientes con ASMD tratados (40 adultos y 20 niños), procedentes de 4 ensayos clínicos de dosis múltiples: DF113412, ASCEND-Peds, ASCEND y LTS13632; los dos últimos estudios mencionados aún están en marcha. El seguimiento varió entre 26 semanas y 9 años. De los 60 pacientes de la base de datos de seguridad, 57 (20 niños y 37 adultos) continúan en tratamiento. En la fase de extensión del estudio ASCEND, 3 pacientes adultos interrumpieron el tratamiento: 2 en el grupo olipudasa/olipudasa (uno por retirada del consentimiento y otro por decisión del paciente) y otro en el grupo placebo/olipudasa (por motivos relacionados con la COVID-19).

En total, 55 pacientes (20 pediátricos y 35 adultos) alcanzaron la dosis de 3 mg/kg en el momento del corte de datos. Los cuatro pacientes restantes no alcanzaron esta dosis por los siguientes motivos: dos de los pacientes adultos, debido a eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento; en un paciente, el corte de datos se produjo antes de que finalizase su periodo de escalada de dosis, y otro paciente por presentar dosis perdidas de tratamiento.

Todos los pacientes presentaron al menos un EA; 43 (71,7%) presentaron EA relacionados con el tratamiento. La proporción de pacientes con EA relacionados con el tratamiento fue

similar en las poblaciones adulta (28/40; 70%) y pediátrica (15/20; 75%). En total, 11 pacientes (18,3%) presentaron un EA que conllevó la reducción de la dosis y 18 (30%) sufrieron un EA que conllevó la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento de forma permanente debido a EA durante 104 semanas de tratamiento. La interrupción temporal del tratamiento se debió principalmente a reacciones asociadas a la perfusión y las reducciones de dosis se debieron mayoritariamente a pirexia relacionada con el tratamiento, alteraciones de la función hepática o vómitos.

Los EA reportados con mayor frecuencia en adultos fueron cefalea (n=26; 65%), náuseas (n=17; 42,5%), nasofaringitis (n=17; 42,5%), infección del tracto respiratorio superior (n=16; 40%), dolor de espalda (n=14; 35%), dolor abdominal (n=14; 35%) y artralgia (n=13; 32,5%). Entre los pacientes pediátricos, los EA más frecuentes fueron pirexia (n=18; 90%), tos (n=16; 80%), nasofaringitis (n=14; 70%), diarrea, vómitos y cefalea (13 pacientes cada uno; 65%).

Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron cefalea (31,7%), pirexia (25%), urticaria (21,7%), náuseas (20%), vómitos (16,7%), dolor abdominal (15%), mialgia (11,7%), prurito (10%) e incremento de los niveles de proteína C reactiva (10%).

Se produjeron EA graves en 22 pacientes (36,7%); los más frecuentes fueron las infecciones, reportadas en 7 pacientes (11,7%): 3 adultos y 4 niños. En adultos, las infecciones fueron por COVID-19, infección del tracto urinario y gastritis. En niños se reportaron 2 casos de gastritis, uno de faringitis y otro de neumonía. Además, hubo 3 EA graves que fueron reportados más de una vez: un evento de pérdida de conciencia en 2 pacientes adultos, un evento de gastroenteritis en 2 pacientes pediátricos y 2 eventos de hipersensibilidad en 1 paciente pediátrico. Los EA graves fueron más frecuentes entre los pacientes pediátricos (45%) que entre los pacientes adultos (32,5%). No se produjo ninguna muerte durante los estudios.

En general, se produjo una reducción en el número de pacientes adultos y pediátricos con resultados elevados en los test de función hepática (fosfatasa alcalina, ALT, AST, bilirrubina directa y total). Se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas durante la fase de escalada de dosis en los pacientes con pruebas de función hepática basales >2x límite superior de la normalidad (LSN). Estas reacciones dejaron de observarse o se observaron con menor frecuencia durante la fase de mantenimiento. No se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de coagulación en pacientes adultos, ni pediátricos.

Se produjeron reacciones asociadas a la perfusión en el 53,8% de los pacientes adultos. Las más frecuentes fueron cefalea, náuseas, urticaria, pirexia y artralgia; todas estas reacciones fueron leves o moderadas y fueron más frecuentes durante la fase de escalada de dosis. En cuanto al grupo de pacientes pediátricos, sufrieron reacciones asociadas a la perfusión un 60% de los pacientes. Las más frecuentes fueron pirexia, urticaria, vómitos, cefalea,

náuseas, incremento de los niveles de proteína C reactiva, incremento de ferritina sérica y erupciones. Tres pacientes pediátricos presentaron reacciones asociadas a la perfusión graves: reacción anafiláctica (n=1), urticaria y erupción (n=1) y reacciones de hipersensibilidad (n=1). La proporción de pacientes pediátricos con reacciones asociadas a la perfusión fue similar durante los periodos de escalada de dosis y de mantenimiento. Las reacciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes entre los pacientes pediátricos (40%) que entre los pacientes adultos (17,9%). No se utilizó pre-tratamiento profiláctico para el control de las reacciones asociadas a la perfusión de forma sistemática; en aquellos pacientes con reacciones asociadas a la perfusión de moderadas a graves o recurrentes, se utilizaron regímenes de pre-tratamiento a juicio clínico (como antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides).

Se detectaron 29 pacientes ADA-positivos (48,3%). La presencia de ADA fue más frecuente entre los pacientes pediátricos. Las reacciones de hipersensibilidad asociadas a la perfusión fueron más frecuentes en los pacientes con título positivo de ADA que en aquellos con título negativo, tanto en adultos (38,5% vs. 7,7%, respectivamente) como en pacientes pediátricos (58,3% vs. 12,5%, respectivamente). El 30,8% de los pacientes adultos ADA-positivo presentaron EA graves frente al 19,2% de pacientes adultos ADA-negativo; una tendencia similar se observa entre los pacientes pediátricos, con un 50% y un 37,5%, respectivamente, de pacientes con EA graves. Las reacciones asociadas a la perfusión fueron manejables y no impidieron la continuación del tratamiento.

En el momento del corte de datos, 6 pacientes pediátricos y 1 adulto habían sido incluidos en programas de uso compasivo individual y 3 pacientes adicionales (1 pediátrico y 2 adultos) recibían tratamiento con olipudasa por medio del programa de autorización temporal de uso. De entre estos 10 pacientes, un niño de 12 meses de edad sufrió un EA grave. En general, la experiencia de uso de olipudasa en los programas de uso compasivo no reveló ningún EA nuevo o inesperado.

El Plan de Gestión de Riesgos señala como riesgos importantes identificados: reacciones asociadas a la perfusión, hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y reacciones mediadas por ADA; como riesgos potenciales importantes: errores de medicación en la perfusión domiciliaria y toxicidad fetal; y que falta información importante sobre seguridad a largo plazo y uso en mujeres lactantes.

Valoración del beneficio clínico

En la población adulta, el tratamiento con olipudasa alfa ha demostrado, en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, la mejora en la DLCO y la reducción del volumen del bazo, con resultados estadísticamente significativos en ambas variables principales. La magnitud de las mejoras observadas se considera clínicamente relevante en base a lo establecido en otras patologías⁷, aunque no se dispone de valores mínimos

clínicamente relevantes en esta enfermedad. Adicionalmente, se observaron mejoras en el volumen hepático y en el recuento de plaquetas, no en cambio en los cuestionarios de gravedad de la fatiga, dolor o disnea reportados por los pacientes.

En la población pediátrica, a pesar de la ausencia de grupo control y del limitado número de pacientes evaluados, los resultados de eficacia indican mejoras similares a las observadas en la población adulta con respecto al volumen del bazo, el volumen hepático y la mejora en la DLco. También se observaron incrementos Z-score de altura, mejoras en parámetros pulmonares y en los cuestionarios de calidad de vida.

Discusión

Olipudasa alfa está autorizada como terapia enzimática de sustitución en pacientes pediátricos y adultos con ASMD de tipo B y tipo A/B.

El diseño de los estudios se considera adecuado y en línea con el asesoramiento científico proporcionado por el CHMP. El tamaño de la población incluida en los estudios es reducido, se evaluaron 36 pacientes adultos y 20 pediátricos con ASMD. No obstante, puede considerarse aceptable, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad rara. Dado que actualmente no existen tratamientos curativos o capaces de modificar el curso natural de la enfermedad, el placebo se considera un comparador adecuado⁷.

En los pacientes adultos incluidos en el ensayo pivotal ASCEND, el tratamiento con olipudasa ha demostrado mejorar los resultados de DLCO tras 52 semanas de tratamiento, con una diferencia de un 19,0% (IC95%: 9,3 a 28,7; p=0,0004) con respecto a placebo. Esta mejora continuó al menos hasta la semana 104 de tratamiento. Considerando como respondedores a aquellos pacientes que obtuvieron una mejora absoluta en la DLCO de al menos el 15%, la tasa de respuesta fue de un 27,8% en la semana 52 de tratamiento (n=18) y de un 70% en la semana 104 (n=10). En cuanto a esta variable, la DLCO es un predictor de mortalidad en la población general, en la población con función pulmonar alterada y en pacientes con resección pulmonar^{18,19}. Una reducción moderada o severa de la DLCO (<60% y <45%, respectivamente) se asocia a un riesgo de mortalidad aumentado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial y esclerosis sistémica, así como a disminuciones en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)²⁰⁻²⁴. En España, un algoritmo de tratamiento para la fibrosis pulmonar idiopática establece un umbral de una disminución de la DLCO>15% para considerar el empeoramiento de la enfermedad²⁵. En pacientes con ASMD, en un estudio prospectivo de la historia natural del ASMD de tipo B se observó que aquellos pacientes con un historial de dificultad para respirar presentaban valores de DLCO más bajos²⁶. Adicionalmente, diversos estudios señalan que la enfermedad pulmonar intersticial progresiva es la característica más debilitante del ASMD y se asocia con infecciones recurrentes del tracto respiratorio y un deterioro de la función pulmonar, que afecta a la

calidad de vida de los pacientes y constituye una de las principales causas de muerte en esta población^{13,24,27}. Aunque en pacientes con ASMD no existen muchos datos que correlacionen directamente la DLCO con la calidad de vida, mortalidad y morbilidad; los argumentos aportados sugieren la relevancia clínica de los resultados de esta variable observados en el estudio ASCEND.

Con respecto a la esplenomegalia, el tratamiento con olipudasa ha demostrado una reducción frente a placebo del 39,9% (IC95%: 32,8% a 47%; $p < 0,0001$) en pacientes adultos tras 52 semanas de tratamiento, tendencia que se mantuvo al menos hasta la semana 104. Tomando una reducción $\geq 30\%$ como umbral para considerar a un paciente como respondedor, la tasa de respuesta fue del 94,4% en la semana 52 de tratamiento. La esplenomegalia aumenta el riesgo de rotura esplénica y tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente, provocando distensión abdominal, que puede comprometer la función respiratoria, limitar la actividad física, provocar saciedad temprana y afectar negativamente a la imagen corporal. En un estudio observacional multinacional en pacientes con ASMD crónico se observó una correlación positiva entre el volumen del bazo y los niveles de triglicéridos ($r = 0,545$; $p < 0,001$) y una correlación negativa con los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ($r = -0,620$; $p < 0,001$), así como con el volumen hepático ($r = 0,760$; $p < 0,001$), el Z-score de altura ($r = -0,509$; $p < 0,001$) o el recuento de leucocitos ($r = -0,466$; $p < 0,001$)^{24,26}. Adicionalmente, se ha observado un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con mayor volumen esplénico^{13,28}.

Los resultados de las variables principales de eficacia se ven apoyados por los resultados de algunas variables secundarias, que reportan mejoras en el volumen hepático y en el recuento de plaquetas. No obstante, los efectos beneficiosos del tratamiento con olipudasa no se vieron reflejados en los resultados reportados por los pacientes, sobre los cuestionarios de gravedad de la fatiga, gravedad del dolor, gravedad de la disnea o la percepción del paciente relacionada con la esplenomegalia. Hasta el momento, no se dispone de resultados que informen sobre los posibles beneficios de olipudasa sobre la supervivencia de los pacientes. Tampoco se ha evaluado su efecto sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de tipo A/B, aunque no se espera ninguna actividad en el SNC, ya que la olipudasa no atraviesa la barrera hematoencefálica.

En el estudio llevado a cabo con pacientes pediátricos, se observaron mejoras comparables a las obtenidas en pacientes adultos con respecto al volumen esplénico, el volumen hepático y la mejora en la DLCO, aunque esta última solo se midió en 9 pacientes. A diferencia de lo que ocurre en pacientes adultos, en pacientes pediátricos se observan mejoras en los cuestionarios de CVRS, tanto en los resultados reportados por los pacientes como por sus padres. En el informe público de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos se sugiere que esta discordancia entre los resultados de calidad de vida de pacientes adultos y pediátricos puede deberse a que los pacientes

adultos, al haber estado viviendo con esta condición durante años, podrían haber adaptado sus estilos de vida a un mayor sedentarismo⁷.

El estudio ASCEND-Peds fue de un solo brazo y por tanto no se dispone de una comparación directa con placebo para los pacientes pediátricos; sin embargo, en los estudios prospectivos de historia natural de la enfermedad, no se ha observado ninguna mejora espontánea en pacientes con ASMD^{13,26}. En la comparación de los resultados obtenidos en el estudio ASCEND-Peds con los de los pacientes de un estudio prospectivo de historia natural de la enfermedad se observan diferencias significativas en el volumen del bazo (-46,3%; IC95%: -54,1 a -38,5; $p < 0,0001$), volumen hepático (-48,2%; IC95%: -64,2 a -32,2; $p < 0,0001$), recuento de plaquetas (45,8%; IC95%: 19,4 a 72,1; $p = 0,0015$), Z-score de altura (0,64; IC95%: 0,23 a 1,1; $p = 0,0044$) y enfermedad pulmonar intersticial evaluada por TAC alta resolución (-0,79; IC95%: -1,3 a -0,3; $p = 0,0037$). Esta comparación tiene varias limitaciones, como el pequeño número de pacientes comparados y los desbalances observados en la edad y los niveles plasmáticos basales de esfingomielina.

Con respecto a los datos de seguridad, el 71,7% de los pacientes presentaron EA relacionados con el tratamiento, con proporciones similares entre los pacientes adultos y pediátricos. Los más frecuentes fueron cefalea, pirexia, urticaria, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mialgia, prurito e incrementos de la proteína C reactiva. Se observaron elevaciones en las transaminasas durante la fase de escalado de dosis en algunos pacientes con test de función hepática $>2x$ LSN. La mayor parte de los EA fueron de gravedad leve a moderada. El 36,7% de los pacientes reportaron EA graves y estos fueron más frecuentes en pacientes pediátricos que en adultos (45% vs. 32,5%, respectivamente). La mayor parte de los EA graves fueron infecciones (reportadas en 3 adultos y 4 niños). Hubo 3 EA graves que se reportaron más de una vez: 1 evento de pérdida de conciencia en 2 adultos, 1 evento de gastroenteritis en 2 pacientes pediátricos y 2 eventos de hipersensibilidad en 1 paciente pediátrico. Las reacciones asociadas a la perfusión fueron frecuentes (53,8% de los pacientes adultos y 60% de los pacientes pediátricos). En los pacientes adultos, las reacciones asociadas a la perfusión fueron leves o moderadas y más frecuentes durante la fase de escalada de dosis. En el caso de los pacientes pediátricos, no se observó una disminución de la frecuencia de reacciones asociadas a la perfusión durante la fase de mantenimiento de dosis y se produjeron 3 reacciones graves: una reacción anafiláctica ($n=1$), urticaria y erupción ($n=1$) y reacciones de hipersensibilidad ($n=1$). Ninguno de los EA llevó a una interrupción permanente del tratamiento.

Olipudasa alfa es la única terapia autorizada para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el SNC en el ASMD de tipo B y de tipo A/B. Actualmente, los pacientes reciben tratamiento sintomático y de soporte, pese a lo cual siguen presentando una esperanza de vida reducida y en ocasiones requieren intervenciones que conllevan riesgos significativos, como el trasplante hepático o la esplenectomía parcial^{4,9}. No obstante, en el momento de la redacción de este informe, aún se desconoce la eficacia de la terapia de

reemplazo enzimático con olipudasa alfa tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos en variables finales como la supervivencia, necesidad de trasplante hepático o de esplenectomía.

Conclusión

El tratamiento con olipudasa alfa ha demostrado mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en variables intermedias y no relacionadas con el SNC, como la mejora en la DLCO y en la esplenomegalia de pacientes con ASMD de tipo B y tipo A/B, así como sobre el volumen hepático y el recuento de plaquetas. El estudio con pacientes pediátricos muestra resultados similares a los obtenidos en la población adulta.

No obstante, debido a la duración de los estudios y al reducido tamaño muestral, aún no se dispone de datos acerca del beneficio clínico en otras variables relevantes como infecciones pulmonares, enfermedad respiratoria grave, insuficiencia hepática, fibrosis, cirrosis hepática, hemorragias graves o en variables finales como la supervivencia global. Tampoco se ha demostrado que mejore la calidad de vida en población adulta, aunque sí en pacientes pediátricos.

Los EA observados en los estudios fueron de leves a moderados en la mayoría de los casos. Los más frecuentes se relacionaron con infecciones, reacciones asociadas a la perfusión y eventos gastrointestinales. El bajo número de pacientes incluidos en los ensayos, aunque es aceptable para una enfermedad ultra-rara, limita los datos de seguridad, especialmente en lo que respecta a las reacciones poco frecuentes.

El tratamiento con olipudasa alfa debe ser supervisado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del ASMD u otros trastornos metabólicos hereditarios, y con acceso a la asistencia médica adecuada para tratar posibles reacciones graves durante la perfusión, como reacciones de hipersensibilidad sistémica graves. Se deben obtener los niveles de ALT y AST antes del inicio del tratamiento y controlar durante cualquier fase de escalado de dosis.

Asimismo, es necesario valorar el beneficio/riesgo del tratamiento con olipudasa alfa en pacientes con ASMD tipo A/B que presenten afectación neurológica grave.

Olipudasa alfa es la única terapia autorizada para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el SNC en el ASMD de tipo B y de tipo A/B. Teniendo en cuenta la necesidad médica no cubierta y la gravedad de la enfermedad, olipudasa alfa constituye una opción adecuada para el tratamiento de los síntomas no relacionados con el SNC de pacientes, tanto adultos como pediátricos, con ASMD de tipo B y de tipo A/B.

Grupo de expertos

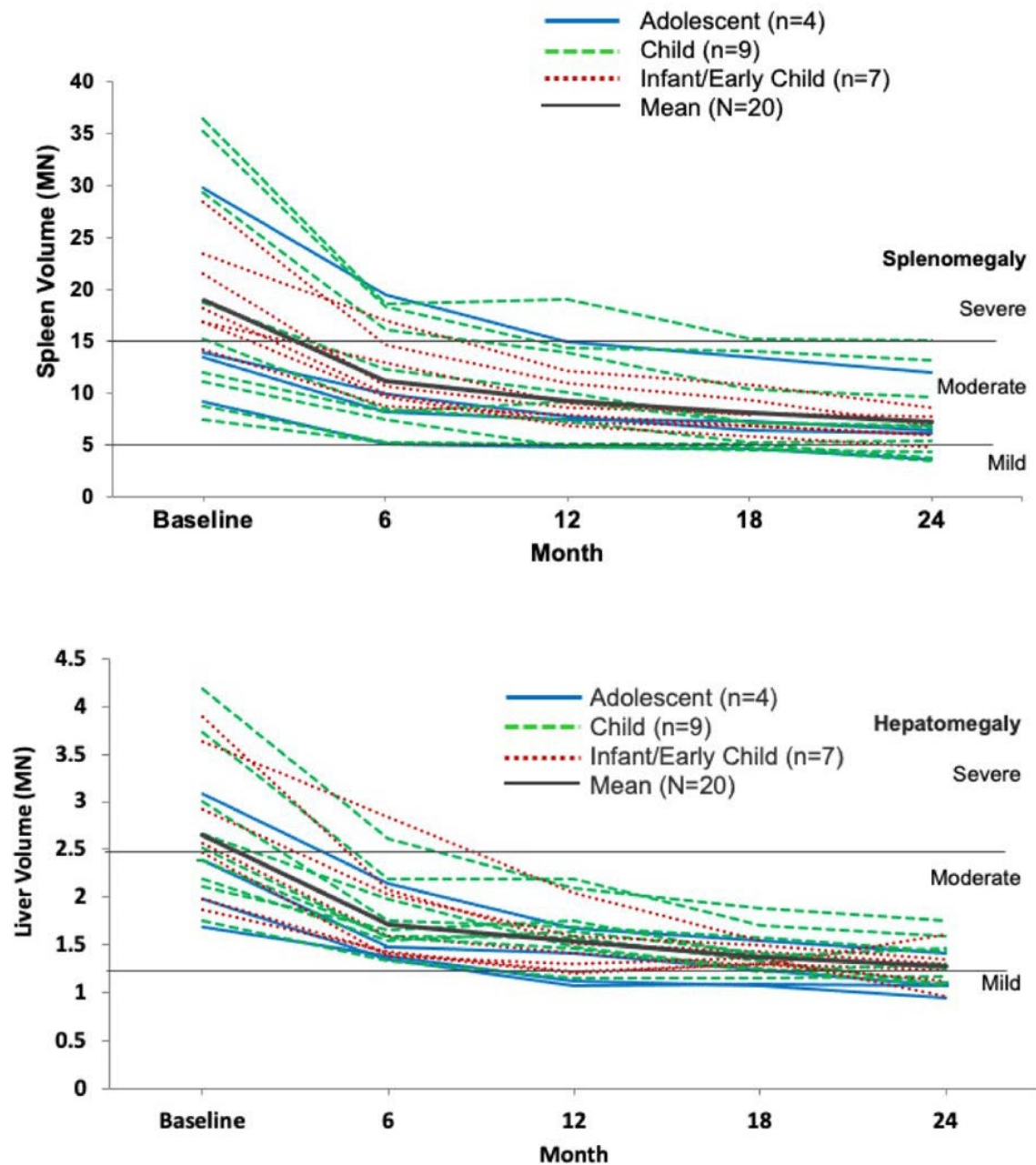
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación ASMD España, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Representación de la evolución del volumen del bazo y del hígado (MN) desde el valor basal hasta los 24 meses de tratamiento para cada paciente del estudio ASCEND-



Peds.

Figura 2: Evolución del volumen del bazo (MN) en el tiempo (meses) para todos los pacientes del estudio LTS13632.

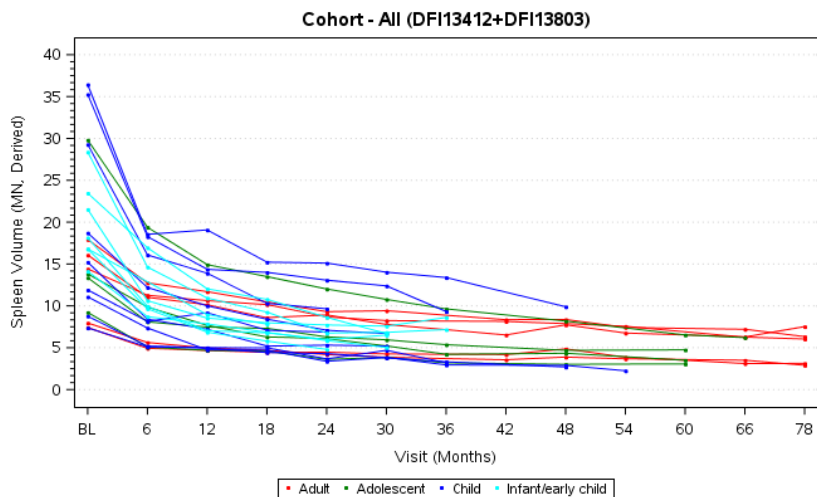
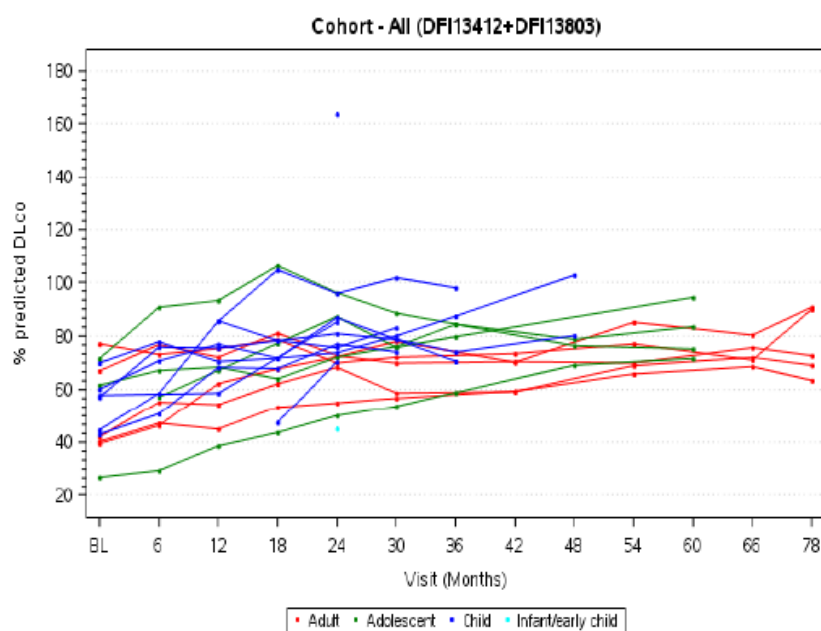


Figura 3. Evolución del porcentaje de DLCO predicho (ajustado por hemoglobina) en el tiempo en los pacientes del estudio LTS13632.



Referencias

1. 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; 12:41.
2. McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology.* 2006; 66:228-232.
3. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017; 120:27-33.
4. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. 2006 [updated 2021 Feb 25]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
5. 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. *Genet Med.* 2017; 19:967-974.
6. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29:145-157.
7. European Public Assessment Report (EPAR) de Xenpozyme® (olipudasa alfa). EMA/571472/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xenpozyme-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Villarrubia J. Ecological study to determine the estimated prevalence of patients with acid sphingomyelinase deficiency in Spain: PREVASMD study. *Mol Genet Metab.* 2023; 138:131.
9. Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, 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; 118:206-213.
10. Ficha técnica de Xenpozyme® (olipudasa alfa). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221659001/FT_1221659001.pdf.
11. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, 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. *Genet Med.* 2022;24(7):1425-1436.
12. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2021;23(8):1543-1550.
13. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT, et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):212.
14. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M, et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):437.
15. Lachmann RH, Diaz GA, Wasserstein MP, Armstrong NM, Yarramaneni A, Kim Y, et al. Olipudase alfa enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): sustained improvements in clinical outcomes after 6.5 years of treatment in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):94.
16. Haute Autorité de Santé (HAS). XENPOZYME (olipudase alfa) – Maladie rare. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS. 2022. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396519/fr/xenpozyme-olipudase-alfa-maladie-rare. Acceso: abril 2023.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B). 2023. Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/882/#english>.

18. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 96:894-900.
19. Neas LM, Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol.* 1998; 147:1011-1018.
20. Sharp C, Adamali HI, Millar AB. A comparison of published multidimensional indices to predict outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3:00096-2016.
21. Trailla D, Oancea C, Tudorache E, Mladinescu OF, Timar B, Tudorache V. Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *J Int Med Res.* 2018; 46:448-456.
22. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56:344-350.
23. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmun Rev.* 2018; 17:816-820.
24. Jones SA, McGovern M, Lidove O, Giugliani R, Mistry PK, Dionisi-Vici C, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2020; 131:116-123.
25. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53:263-269.
26. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics.* 2008; 122:e341-9.
27. Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, Linthorst GE, Groener JE, Morava E, et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab.* 2012; 107:526-533.
28. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med.* 2013; 15:618-623.