

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

## Medicinale: Ofev® (nintedanib)

**Indicazione:** Ofev® è indicato negli adulti per il trattamento della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD).

BISOGNO TERAPEUTICO		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	×
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p><b>Commento:</b> Ad oggi le opzioni terapeutiche per il trattamento della SSc-ILD sono limitate all'impiego di farmaci immunosoppressori, sulla base della patogenesi autoimmune della malattia. I trattamenti più comuni, raccomandati dalle più recenti Linee Guida (LG) EULAR/EUSTAR aggiornate nel 2017, sono la ciclofosfamide, il metotrexato e il micofenolato mofetile, tuttavia non specificamente approvati per tale indicazione e utilizzati off-label soprattutto per il miglioramento del coinvolgimento cutaneo e non per il trattamento della fibrosi polmonare associata alla malattia. In particolare l'uso di ciclofosfamide (CYC) e micofenilato mofetile (MMF) in SSc-ILD si basa sui risultati di due RCT. Il primo, lo Scleroderma Lung Study I (<b>SLS-I</b>, <i>Tashkin DP, et al. N Engl J Med 2006; 354:2655–66</i>) ha mostrato un beneficio significativo ma modesto della CYC nella percentuale di Forced Vital Capacity (FVC) prevista a 1 anno rispetto al placebo. La variazione media rispetto al basale della FVC è stata dell'1,0% nel gruppo ciclofosfamide e del 2,6% nel gruppo placebo a 12 e 18 mesi, anche se tuttavia non sono state mostrate differenze tra i gruppi dopo 24 mesi di trattamento. L'uso cronico e la durata del trattamento con ciclofosfamide sono tuttavia limitati a causa della sua tossicità, in particolare mielosoppressione e aumentato rischio di cancro. Nello Scleroderma Lung Study II (<b>SLS-II</b>, <i>Tashkin DP, et al. Lancet Respir Med 2016; 4: 708-19</i>) di confronto tra CYC e MMF, i risultati a 24 mesi hanno dimostrato che il MMF ha un'efficacia sovrapponibile a quella di CYC, tuttavia con una migliore tollerabilità e sebbene questo studio abbia avuto un elevato tasso di dropout, il MMF è diventato parte dello standard di cura per SSc-ILD. Altri farmaci immunosoppressori, come l'azatioprina, il rituximab o la ciclosporina A possono essere utilizzati in singoli casi, sebbene non ci siano studi controllati con placebo per confermare la loro efficacia, mentre il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è raccomandato dalle LG solo per un piccolo sottogruppo selezionato di pazienti con SSc rapidamente progressiva a rischio di insufficienza d'organo.</p> <p>Pertanto, considerando l'assenza di una terapia specificamente approvata per il trattamento della SSc-ILD e la disponibilità di opzioni terapeutiche con effetto immunosoppressivo tuttavia utilizzate off-label e con un impatto non clinicamente rilevante per la patologia in oggetto per il profilo di efficacia e sicurezza non soddisfacenti (questi trattamenti sono infatti gravati da una importante tossicità e spesso nonostante il loro utilizzo, molti pazienti evidenziano progressione di malattia), il <b>bisogno terapeutico</b> risulta <b>importante</b>.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		

<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	x

**Commento:** L'efficacia e la sicurezza clinica di Ofev® nell'indicazione oggetto di richiesta di rimborsabilità e riconoscimento di innovatività [trattamento della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD) negli adulti] derivano da un singolo studio clinico di fase III (1199.214, [NCT02597933](#)), multicentrico, randomizzato, double-blind, controllato con placebo (**SENSCIS**), condotto su 580 pazienti (576 trattati) con diagnosi SSc-ILD accertata secondo i criteri ACR/EULAR 2013 e fibrosi polmonare  $\geq 10\%$  confermata con tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace (HRTC) a 12 mesi dallo screening. I pazienti (N=576) sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere Ofev 150 mg due volte al giorno (bid) o placebo per almeno 52 settimane e la randomizzazione è stata stratificata in base allo stato degli anticorpi anti-topoisomerasi (ATA). I singoli pazienti sono rimasti in trattamento in cieco fino a quando l'ultimo paziente randomizzato ha raggiunto le 52 settimane di trattamento e per un periodo massimo di 100 settimane (esposizione mediana a Ofev di 15,4 mesi; esposizione media a Ofev 14,5 mesi). Il beneficio del trattamento con nintedanib è stato osservato nello studio solo in termini di rallentamento del declino della funzione polmonare, con una differenza di 40,95 ml (IC 95%: 2,88, 79,01; p: 0.0350) rispetto a placebo nella riduzione del tasso annuo di declino della CVF (Capacità Vitale Forzata) a 52 settimane. Tale effetto, tuttavia, non è confermato e supportato da un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute (endpoint secondario chiave misurato come cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio totale Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52), né dagli altri endpoint valutati, come il cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio Rodnan Skin Score modificato (mRSS) alla settimana 52 [differenza media aggiustata tra i gruppi di trattamento: -0,21 (95% CI: -0,94, 0,53, p = 0,5785)]. Inoltre, la valutazione del tasso annuale di diminuzione della CVF durante l'intero studio (fino a 100 settimane), endpoint esplorativo, ha mostrato una differenza minore tra i gruppi di trattamento (23,71 ml/anno; IC 95%: -5.77, 53.18).

Sebbene l'endpoint primario di efficacia sia stato raggiunto, l'effetto di Ofev sul rallentamento della progressione della SSc-ILD risulta clinicamente non rilevante, come dimostrato dall'effetto minimo sul tasso annuale di declino della CVF in % prevista a 52 settimane (1.15, IC 95%: 0.09, 2.21; p: 0.0331). Inoltre, la differenza tra i due bracci in termini di declino annuale della CVF (40,95 ml) è inferiore rispetto alla differenza riportata (109,9 ml) negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Un ulteriore elemento di criticità è dovuto alla mancata dimostrazione della correlazione tra l'effetto osservato in termini di declino della CVF annuale in SSc-ILD e un miglioramento della sopravvivenza (riduzione della mortalità). Sarebbe infatti necessario un follow up più lungo rispetto al periodo di 52 settimane (1 anno) del trial registrativo per valutare efficacia del farmaco in termini di riduzione della mortalità o della progressione della malattia.

<p>Pertanto, sulla base di tali premesse, l'effetto dimostrato dai dati attualmente disponibili risulta non clinicamente rilevante, non correlato ad un beneficio in termini di aumento della sopravvivenza e non in grado di agire su altri aspetti importanti della patologia. Quindi il <b>valore terapeutico aggiunto</b> può essere considerato <b>assente</b>.</p>		
<p><b>QUALITA' DELLE PROVE</b> (Vedi tabella allegata GRADE pro):</p>		
<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		x
<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<p><b>Commento:</b> a supporto del riconoscimento dell'innovatività nell'indicazione oggetto di richiesta di rimborsabilità, sono stati presentati i risultati dello studio pivotal <b>SENSCIS</b> di fase III (1199.214), multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, double-blind, controllato con placebo, condotto su 576 pazienti randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere Ofev 150 mg bid o placebo per almeno 52 settimane. Allo studio viene applicato un singolo downgrading per imprecisione relativa all'intervallo di confidenza (95%) nella stima sia dell'endpoint primario (FVC) che dell'endpoint chiave secondario correlato alla valutazione della qualità della vita correlata alla salute (SGRQ). Per tale motivo, la <b>qualità delle prove</b> risulta complessivamente <b>moderata</b>.</p>		
<p><b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b></p>		
<p><i>In considerazione del: 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto assente 3) qualità delle evidenze moderata, non può essere riconosciuta l'innovatività a Ofev® nell'indicazione richiesta.</i></p>		

**Data:** CTS gennaio 2021

**Domanda:** Nintedanib rispetto a placebo per il trattamento della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)

**Setting:** pazienti adulti  $\geq 18$  anni con diagnosi SSc-ILD (criteri ACR/EULAR 2013), fibrosi polmonare  $\geq 10\%$ , FVC  $\geq 40\%$ , DLco 30-89% ed esordio della malattia entro 7 anni dallo screening,

**Bibliografia:** Distler O, Highland KB, et al.; SENSICIS Trial Investigators. "Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease". N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20.

EPAR OFEV®: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Nintedanib	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Differenza dal basale nel tasso annuale di declino FVC (Forced Vital Capacity) a 52 settimane vs PBO (follow up: 52 settimane; valutato con: spirometro FlowScreen® in ml/anno)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	287	288	-	Differenza I/C <b>40.95 ml/anno maggiore</b> (2.88 maggiore a 79.01 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio Rodnan Skin Score modificato (mRSS) a 52 settimane vs PBO (follow up: 52 settimane; valutato con: misura del tasso di spessore della pelle del paziente in 17 parti del corpo; Scala da: 0 a 51)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	288	286	-	MD <b>0.21 inferiore</b> (0.94 inferiore a 0.53 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio totale Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52 vs PBO (follow up: 52 settimane; valutato con: questionario con 50-items riguardanti 3 domini (sintomi, attività, impatto) self-administred; Scala da: 0 a 100)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	282	283	-	MD <b>1.69 maggiore</b> (0.73 inferiore a 4.12 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

**CI:** Confidence interval; **MD:** Mean difference; **OR:** Odds ratio

### Spiegazioni

a. downgrading per i limiti CI al 95% intorno alla stima dell'effetto (limite inferiore compatibile con un non effetto vs limite superiore compatibile con il target di efficacia). L'entità dell'effetto assoluto osservato con il trattamento in termini di differenza nella variazione rispetto al basale in FVC a 52 settimane vs PBO è stata inferiore a quanto assunto (70 ml/anno) in base ai risultati degli studi registrativi per l'indicazione IPF (INPULSIS-1 and INPULSIS-2).

b. downgrading per i limiti CI al 95% intorno alla stima dell'effetto (limite inferiore compatibile con un non effetto vs limite superiore compatibile con la MCID di 4 punti). Sebbene nella popolazione SSc-ILD non sia stata stabilita la differenza minima clinicamente rilevante (corrispondente a una differenza di almeno 4 punti rispetto al basale nella popolazione IPH), il limite inferiore del CI 95% (0.73) corrisponde all'assenza di una differenza tra i gruppi e quindi di un effetto del trattamento in termini di HRQL.