

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: MEPSEVII® (vestronidasi alfa)**Indicazione:**

Trattamento di manifestazioni non neurologiche di Mucopolisaccaridosi VII (MPS VII; sindrome di Sly).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	×
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: Non esistono attualmente terapie con indicazione specifica per la MPS VII, malattia metabolica ultra- rara da accumulo lisosomiale causata da deficit della beta-D-glucuronidasi (GUS). Ad oggi le opzioni disponibili per il trattamento della MPS VII sono infatti limitate all'impiego di terapie di supporto (p.es. antibiotici, analgesici, interventi chirurgici di correzione ernie/deformità ossee, anomalie oculari e/o cardiovascolari, ausili alla respirazione, deambulazione) per la gestione dei sintomi e delle complicanze "multiorgano" associate alla malattia, che compromettono in maniera significativa la qualità della vita dei pazienti affetti. Risultati limitati a 7 pazienti trattati con trapianto di midollo osseo (HSCT) sono riportati in letteratura (<i>Islam et al., 1996; Yamada et al., 1998; Montano et al., 2016</i>), suggerendo che potrebbe ritardare o addirittura prevenire ulteriori complicazioni neurologiche, ma con scarso o nullo effetto sulle complicanze irreversibili della malattia (deformità scheletriche) a meno che non venga eseguito in una fase precoce iniziale. Negli ultimi anni si è cercato anche di valutare i possibili benefici dell'impiego HSCT, con o senza supporto della terapia enzimatica sostitutiva (ERT), <i>off-label</i>, ma l'esperienza è limitata a un numero modesto di casi clinici, con esiti talvolta discordanti. Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili hanno quindi un'azione esclusivamente di natura sintomatica/palliativa e non hanno un impatto clinicamente rilevante per la patologia in oggetto: le terapie di supporto non sono infatti in grado di prevenire o ritardare l'insorgenza né la ricomparsa dei sintomi e delle complicanze MPS VII-correlate, né di stabilizzare o rallentare la progressione della malattia, o di prevenire la necessità di ricorrere a interventi chirurgici ricorrenti che sottopongono i pazienti a un rischio elevato di conseguenze severe, incluse la mortalità. Pertanto, considerando l'assenza di una terapia specificamente approvata per il trattamento della MPS VII, il bisogno terapeutico risulta massimo.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto	O

	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.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	×
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Vetronidasi alfa rappresenta la prima “terapia enzimatica sostitutiva” (“ERT- Enzyme Replacement Therapy”) mirata alla risoluzione del difetto metabolico congenito per il trattamento della MPS VII, ma come tutte le ERTs, non può essere considerata curativa, in quanto l'effetto dimostrato è quello di modificare potenzialmente il decorso della malattia, rallentandone la progressione e il danno “multiorgano” causato da accumulo lisosomiale, e di limitare conseguentemente la sintomatologia e il livello di gravità derivante dall'interessamento multisistemico cronico progressivo associato alla malattia. Le evidenze derivano principalmente dallo studio registrativo (CL-301), multicentrico, di fase III, randomizzato, controllato con placebo, con design “blind-start, single crossover”, condotto in 12 pazienti naïve affetti da MPS VII, con manifestazioni della malattia variabili e diversi livelli di compromissione, che hanno ricevuto vetronidasi alfa 4 mg/Kg a settimane alterne per un periodo tra 24 e 48 settimane. Complessivamente il trattamento dopo 24 settimane ha determinato una riduzione percentuale significativa rispetto al basale dell'escrezione urinaria di glicosaminoglicani DS (dermatan solfato), indicatore dei livelli di GAG nei tessuti, accompagnato nella maggior parte dei pazienti (11/12) da una tendenza verso il miglioramento di parte dei sintomi della malattia e delle manifestazioni correlate o per lo meno una loro stabilizzazione. La rilevanza clinica dell'effetto del trattamento resta tuttavia da stabilire, in quanto diversi elementi ne ostacolano una stima certa. In primis, l'assenza di un endpoint clinicamente validato per la patologia in oggetto a causa delle informazioni limitate sulla storia naturale e l'evoluzione della malattia, della sua rarità ed estrema variabilità nella presenza e gravità dei sintomi clinici che la caratterizzano. Infatti, coerentemente con la natura eterogenea della malattia, i pazienti arruolati con diversi livelli di compromissione funzionale e cognitiva, non sono stati tutti in grado di eseguire i test per la valutazione dei 6 domini clinici-funzionali dell'endpoint secondario (MDRI) composito di risposta clinica. Ciò limita ulteriormente la valutazione dell'efficacia del trattamento e l'interpretazione in maniera univoca dei risultati nel contesto di una variabilità intra e inter-individuale dei pazienti osservata pre e post-trattamento per gli endpoint clinici e funzionali secondari. Inoltre, sebbene la riduzione di escrezione urinaria di GAGs sia stato un parametro utilizzato in studi precedenti su ERTs in altre mucopolisaccaridosi (Jones SA, et al., 2020), rimane l'incertezza della correlazione tra effetto farmacodinamico e beneficio clinico; resta altresì incerto se l'escrezione uGAGs possa essere considerata un endpoint surrogato di efficacia, sebbene sia verosimile, in quanto la riduzione del carico lisosomiale (conseguente a riduzione di uGAGs) può a sua volta portare a una decelerazione del danno d'organo e quindi a un potenziale arresto della progressione della malattia. Come per altre ERTs, l'effetto farmacodinamico è infatti un prerequisito, anche se non sufficiente da solo, per confermare il beneficio clinico. In secondo luogo, l'estrapolazione dei risultati a pochi pazienti meno rappresentati nello studio, in particolare pazienti adulti, con sintomi lievi o con insorgenza tardiva della malattia, ostacola la stima del beneficio in questo sottogruppo di pazienti inclusi nell'indicazione autorizzata. Lo stadio di avanzamento della malattia e altri fattori come l'età potrebbero infatti influire sulla risposta terapeutica, dato che la somministrazione di vestronidasi alfa non ha impatto sulle complicanze irreversibili (p.es. deformità scheletriche). Gli effetti della ERT con vestronidasi alfa, come raccomandato in RCP,

devono essere valutati periodicamente e l'interruzione del trattamento deve essere tenuta in considerazione nei casi in cui non sono osservati benefici evidenti (inclusa la stabilizzazione delle manifestazioni della malattia). Un ulteriore limite è la durata dello studio. In considerazione della cronicità e del decorso lentamente progressivo della malattia, sarebbe stato auspicabile un follow up più lungo per poter stimare con maggiore certezza la natura e l'entità del beneficio del trattamento sugli esiti clinici, sebbene sia la rarità della malattia che considerazioni di natura etica impediscano la conduzione di studi controllati di maggiore durata. Il confronto con il placebo è inoltre circoscritto a un periodo massimo di 24 settimane, in quanto, a differenza di una sperimentazione clinica a gruppi paralleli, il disegno "blind-start single-crossover" non consente un confronto con il placebo per l'intera durata (48 settimane) dello studio. Queste incertezze e criticità risultano tuttavia giustificate, in quanto si inseriscono nel contesto di una patologia ultra-rara e di un'autorizzazione europea concessa in "circostanze eccezionali". La riduzione dell'escrezione di uGAG DS osservata alla 24 settimane nello studio pivotal 301 è stata comunque sostenuta nella sua prosecuzione in aperto (studio CL-202), in cui i pazienti hanno continuato a ricevere nuove dosi di vestronidasi alfa 4 mg/kg e.v. ogni due settimane per un massimo di 144 settimane. Nella fascia di età < 5 anni, è stato invece condotto uno studio di fase II (CL-203), in aperto, a braccio singolo, non controllato, su 8 pazienti per un periodo di 48 settimane e fino a 240 settimane aggiuntive durante il periodo opzionale di continuazione: i risultati presentati dell'interim analisi (cut-off date: 13/07/2017) hanno mostrato una rapida e sostenuta riduzione percentuale significativa ($p < 0,0001$) dell'escrezione di uGAG DS (-60%) alla settimana 4, sostenuta (61%) fino alla settimana 48, a seguito del trattamento con vestronidasi alfa.

In conclusione, sulla base delle suddette considerazioni, risulta verosimile, come per altre ERTs, supporre che l'efficacia di vestronidasi alfa dimostrata in maniera univoca su un biomarker (uGAGs), indicatore dell'accumulo lisosomiale, possa ritardare la progressione del danno d'organo correlato a MPS VII, prevenire le complicanze e ridurre l'impatto negativo della malattia sulla qualità della vita e le limitazioni funzionali dei pazienti affetti. Per cui, a fronte di evidenze suggestive di una possibile efficacia clinica in un setting caratterizzato dall'assenza di alternative terapeutiche disponibili, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro:

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		x
MOLTO BASSA		O

Commento: le evidenze a supporto del riconoscimento dell'innovatività nell'indicazione oggetto di richiesta di rimborsabilità, derivano principalmente dai risultati dell'unico studio di fase III multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, con disegno *blind-start* (inizio in cieco), single-crossover (Studio UX003-CL301), condotto in 12 pazienti di età compresa tra 8 e 25 anni. Allo studio viene applicato un downgrading per mancata generalizzabilità relativa alla durata dello studio e alla trasferibilità dei risultati all'intera popolazione target. Nella popolazione pediatrica con età < 5 anni, è stato invece condotto uno studio di fase II, open label, a braccio singolo, non controllato (Studio UX003-CL-203), che quindi ha una qualità delle evidenze di partenza "bassa" per via del disegno dello studio. Pertanto, **il corpo delle prove** a supporto dell'indicazione in tutte le fasce di età, risulta complessivamente di qualità **bassa**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione di un: 1) **bisogno terapeutico massimo**, 2) **valore terapeutico aggiunto moderato**, pur a fronte di una qualità delle prove **bassa** tuttavia giustificata dalla ultra-rarità ed eterogeneità della malattia, può essere riconosciuto a Mepsevii® nell'indicazione rimborsata il requisito di **innovatività condizionata**.

Data: 9 -11 Dicembre 2020

Domanda: vetronidasi alfa 4 mg/kg a settimane alterne (QOW) rispetto a placebo per il trattamento di manifestazioni non neurologiche della mucopolisaccaridosi VII (MPS VII)

Setting: pazienti adulti e pediatrici

Bibliografia: Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, Kakkis E. "A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease". Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):488-494. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.006. Epub 2018 Feb 12. [Studio **CL-301**]

Wang RY, da Silva Franco JF, López-Valdez J, Martins E, Sutton VR, Whitley CB, Zhang L, Cimms T, Marsden D, Jurecka A, Harmatz P. "The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII". Mol Genet Metab. 2020 Mar;129(3):219-227. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.01.003. Epub 2020 Jan 11. Erratum in: Mol Genet Metab. 2020 Aug 22. [Studio **CL-202**]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02418455> [Studio **CL-203**]

EPAR MEPSEVII®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mepsevii-epar-public-assessment-report_en.pdf

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Vetronidasi alfa 4 mg/Kg QOW	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Studio CL-301 (pazienti 8-25 anni)_Riduzione percentuale rispetto al basale dell'escrezione urinaria dei GAG DS (Dermatan solfato) alla 24 settimane di trattamento con vestronidasi alfa (follow up: 48 settimane; valutato con: differenza pre-trattamento/post-trattamento)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	12		-	LS mean 64.82 inferiore (69.66 inferiore a 59.98 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Studio CL-203 (pazienti <5 anni di età)_Riduzione percentuale rispetto al basale dell'escrezione urinaria dei GAG DS (Dermatan solfato) alla 48 settimane di trattamento con vestronidasi alfa (follow up: 240 settimane; valutato con: differenza pre-trattamento/post-trattamento)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	7		-	mean 61 inferiore (73.56 inferiore a 48.44 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; LS: Least Squares

Spiegazioni

- a. downgrading per “*indirectness*”: 1) in considerazione della cronicità e del decorso lentamente progressivo della malattia, la durata dello studio registrativo risulta limitata per consentire una stima certa del beneficio clinico del trattamento; 2) l’extrapolazione dei risultati a pochi pazienti meno rappresentati nello studio, in particolare pazienti adulti, con sintomi lievi o con insorgenza tardiva della malattia, ostacola la stima del beneficio in questo sottogruppo di pazienti inclusi nell’indicazione autorizzata. Poiché la somministrazione di vestronidasi alfa non influisce sulle complicanze irreversibili (p.es. deformità scheletriche), lo stadio di avanzamento della malattia e altri fattori come l’età potrebbero infatti influire sulla risposta terapeutica.