

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Oxlumo (lumasiran)

Indicazione: trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
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.	X
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: Pur nell'assenza di terapie farmacologiche formalmente autorizzate per il trattamento dell'iperossaluria primitiva tipo 1 (PH1), esistono, tuttavia, una serie di presidi terapeutici, farmacologici e non, che sono contemplati dalle linee guida [1]. Quelli meno invasivi (ad es. piridossina, alcalinizzanti delle urine, iperidratazione) hanno una efficacia limitata (ad es. alla piridossina risponde circa il 30% dei pazienti, in base anche al genotipo), mentre quelli più invasivi, quali il trapianto combinato fegato-rene o la dialisi (con schedule intensive), hanno un profilo di sicurezza incerto o non favorevole, in termini anche di impatto sulla qualità di vita del paziente, e comunque mostrano una efficacia non sempre pari al 100% (ad es. anche dopo il trapianto fegato/rene, l'ossalato accumulato nell'organismo potrebbe richiedere anni per la sua normalizzazione). Inoltre non tutti i pazienti potrebbero essere eleggibili al trapianto. Tuttavia, il trapianto combinato fegato-rene è virtualmente curativo (con la nota di cui sopra) in quanto rappresenta di fatto una terapia eziologica, andando a sostituire il <i>locus</i> genico mutato con quello <i>wild-type</i> nell'unica sede di produzione di ossalato che è, per l'appunto, il fegato. Pertanto, ci si trova in un contesto in cui, in almeno una parte dei pazienti, le alternative disponibili non producono un impatto su esiti clinicamente rilevanti e come tale si configura un bisogno terapeutico importante. [1: Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, Fargue S, Groothoff J, Harambat J, Hoppe B, Jamieson NV, Kemper MJ, Mandrile G, Marangella M, Picca S, Rumsby G, Salido E, Straub M, van Woerden CS; OxalEurope. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2012 May;27(5):1729-36. doi: 10.1093/ndt/gfs078. PMID: 22547750.]		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O

IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: Pur nella consapevolezza che l'ossalato rappresenta il mediatore del danno nella PH1 e quindi della elevata plausibilità biologica che la riduzione o normalizzazione dei livelli di tale metabolita si associ ad un miglioramento clinico, tuttavia i dati finora presentati si basano su un endpoint surrogato (ossaluria), ne segue che l'efficacia non è, al momento, dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, né è dimostrata la capacità di modificare significativamente la storia naturale della malattia o di avere un significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, anche a causa della limitata durata dello studio. La maggior parte dei pazienti dello studio inoltre era affetta da forme lievi o moderate di PH1. Inoltre, nello studio 004 tuttora in corso (su pazienti <6 anni di età) le percentuali dei responder erano più basse (ad es. i responder completi erano soltanto il 5.6%) e come tale l'efficacia in questa fascia di popolazione particolarmente sensibile sembrerebbe essere inferiore. Pertanto, essendo al momento, l'efficacia dimostrata unicamente su esiti surrogati e per lo più in pazienti di età >6 anni con forme non severe, il vantaggio terapeutico aggiunto è da considerarsi moderato.		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADEpro: https://grade.pro.org/)		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: È stato assegnato un downgrade per mancanza di generalizzabilità nello studio ALN-G01-003 in quanto l'indicazione non restringe la popolazione eleggibile al trattamento, ma la maggior parte dei pazienti arruolati nello studio erano affetti da forme lievi o moderate di PH1 (ad es. soltanto il 15-20% della popolazione aveva un eGFR al di sotto di 60 mL/min). Inoltre in questo studio non erano arruolati pazienti <6 anni di età. Pertanto la qualità delle prove può essere considerata moderata.		

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA': A fronte di un bisogno terapeutico **importante**, un valore terapeutico aggiunto **moderato**, una qualità delle prove **moderata**, a Oxlumo **può essere riconosciuta l'innovatività** (decisione assunta a maggioranza con il parere divergente di due componenti).

Autore/i:

Domanda: Lumasiran rispetto a placebo per iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età

Setting: Pazienti affetti da iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) di età pari o superiore a 6 anni (studio ALN-G01-003)

Bibliografia: Sander Garrelfs, Yaacov Frishberg, Sally Hulton, Michael Koren, William O'Riordan, Pierre Cochat, Georges Deschenes, Hadas Shasha-Lavsky, Jeffrey Saland, William Van't Hoff, Daniel Guido Fuster, Daniella Magen, Shabbir Moolchala, Gesa Schalk, Eva Simkova, Jaap Groothoff, David Sas, Kristin Meliambro, Jiandong Lu, Pushkal Garg, John Gansner, Tracy McGregor, John Lieske, LB002 ILLUMINATE-A, A PHASE 3 STUDY OF LUMASIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNAI THERAPEUTIC, IN CHILDREN AND ADULTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1 (PH1), Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 35, Issue Supplement_3, June 2020, gfaa146.LB002

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	lumasiran	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Cambiamento percentuale dal basale a 6 mesi nell'escrezione di ossalato urinario nelle 24 ore, corretta per BSA (studio ALN-G01-003) (follow up: 12 mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	26	13	-	mean 53.546 % inferiore (62.314 inferiore a 44.778 inferiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----	----	---	--	------------------	---------

Percentuale di pazienti con escrezione di ossalato urinario nelle 24 ore, corretta per BSA ≤1.5xULN al mese 6 (studio ALN-G01-003) (follow up: 12 mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	21/25 (84.0%)	0/13 (0.0%)	differenza nella % 0.84 (0.55 a 0.94)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	-------------	--	---------------------------	------------------	------------

Percentuale di pazienti con escrezione di ossalato urinario nelle 24 ore, corretta per BSA ≤ULN al mese 6 (studio ALN-G01-003) (follow up: 12 mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	13/25 (52.0%)	0/13 (0.0%)	differenza nella % 0.52 (0.23 a 0.70)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	-------------	--	---------------------------	------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. I pazienti arruolati nello studio rappresentano uno spettro da lieve a moderato della malattia, solo un 15-20% della popolazione dello studio aveva un eGFR inferiore a 60 mL/min/1.73m2. Non sono disponibili dati su pazienti con malattia avanzata.