

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CTS Febbraio 2022

Medicinale: ASPAVELI® (pegcetacoplan)

Indicazione: ASPAVELI® è indicato nel trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.

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.	
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.	X
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:

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è un raro disturbo ematologico acquisito causato da un disordine clonale delle staminali ematopoietiche, con produzione di cellule mature (eritrociti, globuli bianchi e piastrine) che presentano caratteristici difetti di membrana.

L'EPN si manifesta clinicamente con un'emolisi cronica con episodi acuti mediata dal complemento, che può portare a complicazioni debilitanti e potenzialmente fatali, tra cui anemia, dispnea, stanchezza, distonia della muscolatura liscia, insufficienza renale e trombosi venosa. L'EPN si associa inoltre ad una variabile insufficienza midollare, quale anemia aplastica (AA) o sindrome mielodisplastica (MDS), aggravando ulteriormente il quadro clinico.

Per contrastare efficacemente l'EPN, è necessario che sia controllata sia l'emolisi intravascolare che l'emolisi extravascolare. Gli inibitori della proteina C5, l'attuale standard di cura, contrastano unicamente l'emolisi intravascolare, con il risultato di un controllo non ottimale della malattia e dei sintomi rimanenti, che possono influenzare il decorso della patologia e la funzione del midollo osseo [1] [2] [3] [4]. Il blocco della cascata complementare a livello del C5 determina infatti un accumulo di C3 sugli eritrociti, che vengono quindi fagocitati nel fegato/milza, portando allo sviluppo di emolisi extravascolare. La semplice inibizione della formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC) compiuta da eculizumab è pertanto insufficiente a controllare pienamente lo sviluppo della malattia. Più della metà della casistica trattata con eculizumab beneficia infatti solo di una riduzione della frequenza di trasfusioni, e in un terzo dei pazienti le richieste trasfusionali e la sintomatologia rimangono invariate [6]. Uno studio in real life ha dimostrato che fino all'89% dei pazienti trattati con un inibitore della proteina C5 del complemento per 18 mesi non ha una risposta completa (nessuna necessità di trasfusione, livello di emoglobina in range e stabile, nessuna evidenza di emolisi) e il 40% è rimasto anemico [5].

Pertanto, gli inibitori della proteina C5 del complemento (eculizumab e ravulizumab) si accompagnano ad un elevato bisogno clinico insoddisfatto dal momento che non agiscono in alcun modo sull'emolisi extravascolare e che in molti pazienti non permettono la normalizzazione dei livelli di emoglobina [1]. In molti pazienti trattati con inibitori della

proteina C5, sebbene i livelli di LDH siano ben controllati, i livelli di reticolociti e bilirubina rimangono elevati, e indicano un'emolisi in corso.

Il PNH Education Study Group (PESG), raggruppa i trattamenti per pazienti con EPN in tre categorie: terapie di supporto/immunosoppressive (trasfusione, supplemento di acido folico, ferro e vitamina B12, corticosteroidi, trattamento con anticoagulanti), terapie che modificano il decorso della malattia (eculizumab, profilassi per meningococco) e potenziali trattamenti curativi (trapianto allogenico di cellule staminali).

Le linee guida per la diagnosi, il trattamento e la gestione dell'EPN sono state descritte da diverse organizzazioni che si occupano della patologia. Le principali sono quelle delineate dall'International PNH Interest Group (I-PIG) nel 2016 e dal PNH Education Study Group (PESG) nel 2016.

Le linee guida dell'International PNH Interest Group (I-PIG) mettono in correlazione la classificazione dei pazienti con le opzioni terapeutiche disponibili. La suddivisione dei pazienti in classi di trattamento viene fatta sulla base della citometria a flusso, conta dei reticolociti, concentrazione sierica di LDH e valutazione midollare. I pazienti con EPN subclinica non necessitano di specifici trattamenti, ma di definire e trattare la sottostante insufficienza midollare. Il trattamento con eculizumab può essere utile nei pazienti con EPN associata ad aplasia midollare o mielodisplasia in presenza di clone EPN di grandi dimensioni. Infine, il trattamento è raccomandato nella EPN classica

In considerazione dell'indicazione clinica approvata di pegcetacoplan, che si pone in seconda linea rispetto agli inibitori della proteina C5, vanno considerate le alternative disponibili per i pazienti con EPN che hanno una risposta inadeguata al trattamento con un inibitore del C5. In questa classe di pazienti, nel caso di inadeguata risposta al trattamento, le linee guida I-PIG consigliano l'incremento della dose di eculizumab, il trapianto di midollo, la splenectomia o terapie di supporto quali trasfusioni e corticosteroidi.

Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, sebbene possa considerarsi un trattamento curativo, è generalmente limitato alle forme più gravi di EPN per gli elevati rischi del trattamento.

In conclusione, esistono alternative terapeutiche per la specifica indicazione, considerate dalle linee guida terapie di supporto, che però, nella popolazione oggetto di indicazione, producono un impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti per la patologia, tanto che i pazienti risultano ancora anemici nonostante l'utilizzo di un C5 inibitore e di terapia di supporto. Esiste inoltre la possibilità di ricorrere al trapianto di midollo per pazienti con malattia particolarmente severa, ma con un profilo di sicurezza non soddisfacente. Per tale ragione, il bisogno terapeutico può essere considerato MODERATO.

Riferimenti:

- [1] Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, Sica M, Kulasekararaj A, Calado RT, Scheinberg P, Notaro R, Peffault de Latour R, «Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT,» *Front Immunol*, 2019 Jun 14;10:1157.
- [2] Brodsky RA, «Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,» *Blood*, 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
- [3] Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P, «Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-hemolysis before and after eculizumab,» *N Engl J Med*, 2010; 363 (23): 2270-2.
- [4] Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, Hillmen P, Maciejewski JP, Szer J, Lee JW, Kulasekararaj AG, Volles L, Damokosh AI, Ortiz S, Shafner L, Liu P, Hill A, Schrezenmeier H, «Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,» *Haematologica*, 2021 Jan 1;106(1):230-237.
- [5] Debureaux PE, Cacace F, Silva BGP, Barone F, Calado R, Sicre de Fontbrune S, Soret-Dulphy J, Ricci P, Sica M, Notaro R, Scheinberg P, Kulasekararaj A, Risitano AM, de Latour RP, Frieri C, «Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Application of a Novel Classification to Identify Unmet Clinical Need and Future Clinical Goals,» *Blood*, 2019; 134 (1): 3517.
- [6] DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA, «Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,» *Eur J Haematol*, 2013 Jan;90(1):16-24.

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
<p>Commento:</p> <p>Per contrastare efficacemente l'EPN, è necessario che sia controllata sia l'emolisi intravascolare che l'emolisi extravascolare. Gli inibitori della proteina C5, l'attuale standard di cura, contrastano unicamente l'emolisi intravascolare, con il risultato di un controllo non ottimale della malattia e dei sintomi rimanenti, che possono influenzare il decorso della patologia e la funzione del midollo osseo.</p> <p>Inoltre, gli inibitori di C5 attualmente disponibili, eculizumab e ravulizumab, sono entrambi somministrati per via endovenosa, con conseguente elevato impatto organizzativo, economico e sociale, per le strutture e per i pazienti/caregiver.</p> <p>Pegcetacoplan esercita un'inibizione a livello di C3, permettendo di controllare l'emolisi sia a livello intravascolare che extravascolare. I dati dello studio pivotal hanno dimostrato una superiorità di pegcetacoplan rispetto a eculizumab in termini di efficacia sull'endpoint primario (variazione del valore di emoglobina rispetto al basale). In particolare i livelli di emoglobina, rispetto al gruppo trattato con eculizumab, sono aumentati in media di 3,84 g/dL e tali valori si sono mantenuti stabili fino a 48 settimane; la percentuale di pazienti che non ha avuto necessità di trasfusioni è stata dell'85,4% nel gruppo trattato con Pegcetacoplan, rispetto al 15,4% dei pazienti del gruppo trattato con eculizumab. Il farmaco ha inoltre dimostrato la non inferiorità rispetto a eculizumab per tutti gli endpoint secondari principali, inclusa la necessità di trasfusioni ad eccezione dell'endpoint di variazione rispetto al basale di LDH, per il quale i valori indicano comunque un vantaggio di pegcetacoplan rispetto a eculizumab.</p> <p>Complessivamente, il profilo di sicurezza di pegcetacoplan non sembra discostarsi in modo significativo da quello di eculizumab, benché i dati disponibili riguardino una popolazione di pazienti limitata e per un periodo di follow-up limitato.</p> <p>In conclusione, pegcetacoplan ha mostrato una superiorità rispetto alle alternative terapeutiche disponibili (inibitori di C5) su endpoint surrogati, configurando un valore terapeutico aggiunto MODERATO.</p>		
<p>QUALITÀ DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE pro):</p>		

ALTA		X
MODERATA		0
BASSA		0
MOLTO BASSA		0
Commento:		
In base alle considerazioni effettuate tramite il metodo Grade (vedere tabella allegata), lo studio clinico principale di fase 3 <i>APL2-302</i> è uno studio randomizzato, prospettico, multicentrico, in aperto, con braccio di controllo con comparatore attivo, al quale viene attribuito una qualità delle prove alta.		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<i>In considerazione del: 1) bisogno terapeutico MODERATO 2) valore terapeutico aggiunto MODERATO 3) qualità delle evidenze ALTA, può essere riconosciuta l'innovatività condizionata a ASPAVELI® nell'indicazione richiesta.</i>		

Autore/i:

Domanda: Pegcetacoplan rispetto a eculizumab per emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

Setting: Pazienti con anemia dopo almeno 3 mesi di trattamento con un inibitore di C5

Bibliografia: Hillmen P, Szer J, Weitz J, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455.

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Certainty assessment		Imprecisione	Ulteriori considerazioni	№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
			Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità			pegcetacoplan	eculizumab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Variatione del livello di emoglobina alla settimana 16 (durante il periodo di controllo randomizzato) rispetto al basale (follow up: 60 settimane; valutato con: g/dL Media quadratica minima (ES))

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	41	39	-	mean 3.84 g/dL maggiore (2.33 maggiore a 5.34 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--	--------------	---------

Assenza di necessità di trasfusioni alla settimana 16 (follow up: 60 settimane; valutato con: %)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	35/41 (85.4%)	6/39 (15.4%)	RR 5.55 (2.63 a 11.71)	70 più per 100 (da 25 più a 100 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--------------	-------------------------------	---	--------------	------------

Variatione dei reticolociti alla settimana 16 rispetto al basale (follow up: 60 settimane; valutato con: 10⁹/L Media quadratica minima (ES))

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	41	39	-	mean 163.61 10⁹/L inferiore (189.91 inferiore a 137.3 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--	--------------	------------

Variatione di LDH alla settimana 16 rispetto al basale (follow up: 60 settimane; valutato con: U/L Media quadratica minima (ES))

Autore/i:

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	41	39	-	mean 4.63 U/L inferiore (181.3 inferiore a 172.04 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	---	--------------	------------

Variazione del punteggio FACIT-Fatigue alla settimana 16 rispetto al basale (follow up: 60 settimane; valutato con: Media quadratica minima (ES))

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	41	39	-	mean 11.87 maggiore (5.49 maggiore a 18.25 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	---	--------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio