

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Soliris (eculizumab)

Indicazione: Trattamento di pazienti adulti con Miastenia Gravis generalizzata (MGg) refrattaria, positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR)

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: <i>La Miastenia Gravis (MG) è una malattia autoimmune della giunzione neuromuscolare, rara, che si manifesta con faticabilità fluttuante della muscolatura oculare, bulbare e degli arti. Nella maggior parte dei pazienti con MG la malattia può essere gestita con inibitori dell'acetilcolinesterasi, glucocorticoidi e/o immunosoppressori tradizionali, insieme alla timectomia in alcuni casi. Tuttavia un sottogruppo di pazienti presenta una forma di malattia estremamente difficile da controllare, spesso denominata MG refrattaria.</i> <i>In letteratura non c'è accordo unanime circa quale debba essere la definizione di refrattarietà. In genere i parametri presi in considerazione per definire la refrattarietà sono severità di malattia; inefficacia dei precedenti trattamenti; precedenti trattamenti non tollerati/ discontinuati per motivi di sicurezza con necessità di ricorrere all'intubazione; deterioramento clinico del paziente che richiede terapie per le esacerbazioni quali: plasmaferesi, immunoglobuline IV, trattamento prolungato in terapia intensiva</i> <i>Le alternative terapeutiche maggiormente utilizzate nella pratica clinica per il trattamento della miastenia gravis refrattaria sono: rituximab (utilizzato off label) e l'uso periodico di immunoglobuline per via ev o plasmaferesi. Le immunoglobuline per via ev (IVIg) sono inserite nella lista dei farmaci ad uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche, con l'indicazione "Pazienti affetti da miastenia gravis non responsivi alle terapie farmacologiche steroidea e/o immunosoppressiva oppure aventi controindicazioni al loro utilizzo".</i> <i>Anche la ciclofosfamide (inserita nella lista dei farmaci ad uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche autoimmuni) è raccomandata per il trattamento della MG refrattaria; tuttavia secondo le raccomandazioni della Consensus italiana (Evoli et al. 2019) il trattamento orale con ciclofosfamide è limitato da eventi avversi severi come alopecia, leucopenia, nausea, vomito, cistite emorragica, sterilità, aumento del rischio di infezione e neoplasie maligne ed è limitato ai pazienti che hanno fallito con agenti meno tossici, compreso rituximab.</i>		

Il bisogno terapeutico nella popolazione in esame è ritenuto pertanto importante.		
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: <i>Non sono disponibili studi di confronto diretto con rituximab o con l'uso periodico di immunoglobuline per via ev o plasmateresi.</i> <i>L'evidenza dell'efficacia di Soliris (eculizumab) nel trattamento dei pazienti con miastenia gravis generalizzata refrattaria si basa principalmente sui dati di uno studio di fase 3, di 26 settimane, randomizzato e controllato con placebo (Studio ECU-MG-301), in cui eculizumab o placebo sono stati aggiunti alla terapia di base del paziente rappresentata da inibitori delle colinesterasi e/o corticosteroidi e/o immunosoppressori diversi dai corticosteroidi. I criteri di inclusione nel trial richiedevano un precedente trattamento con almeno due terapie immunosoppressive o una terapia immunosoppressiva e uso cronico per 12 mesi di Immunoglobuline per via endovenosa o plasmateresi senza controllo dei sintomi. Ai pazienti non era permesso entrare nello studio se erano in trattamento concomitante con rituximab o in trattamento regolare con immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) o plasmateresi (PE) (l'ultimo utilizzo di IVIg o PE doveva risalire ad almeno 4 settimane prima della randomizzazione).</i> <i>L'endpoint primario, basato sulla variazione media rispetto al basale alla Settimana 26 del rank dello score totale MG-ADL, come da analisi Worst-Rank ANCOVA, non ha raggiunto la significatività statistica (differenza tra i trattamenti basata sui rank: -11.7, p=0.0698). Nei pazienti che hanno completato le 26 settimane di trattamento senza ricorso a terapie di salvataggio, quelli del braccio eculizumab (n=52) hanno mostrato però un miglioramento numericamente maggiore in termini di variazione media dal basale alla Settimana 26 dello score totale MG-ADL, rispetto ai pazienti del braccio placebo (-4.7 vs -2.8).</i> <i>Questo studio ha messo in evidenza un vantaggio del trattamento con eculizumab rispetto al trattamento con immunosoppressori tradizionali statisticamente significativo e clinicamente rilevante sugli endpoint secondari che hanno valutato le % di responders alle scale MG-ADL e QMG (pazienti con una riduzione di</i>		

almeno 3 punti nel punteggio totale della scala MG-ADL dal baseline alla settimana 26, senza terapia di salvataggio: 60% eculizumab vs 40% PBO, $p = 0,029$; proporzione di pazienti con una riduzione di almeno 5 punti nel punteggio totale della scala QMG, dal baseline alla settimana 26, senza terapia di salvataggio: 45% eculizumab vs 19% PBO, $p = 0,0018$, utilizzando il test Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato per MGFA).

La mancanza di significatività statistica nell'endpoint primario sembra essere correlato al metodo applicato per la gestione dei dati mancanti. Analisi esplorative con metodi alternativi, in qualche modo meno conservativi della Worst Rank Analysis sosterrebbe questa ipotesi. I criteri prespecificati worst rank hanno assegnato a tutti i pazienti che hanno discontinuato i ranghi peggiori, indipendentemente dal motivo della sospensione, anche se il numero di pazienti che hanno sospeso il trattamento è modesto (2/63 nel braccio placebo, 5/62 nel braccio eculizumab di cui 4 per eventi avversi). E' stata successivamente condotta una analisi post-hoc worst-rank ANCOVA sull'endpoint primario, simile all'analisi primaria, tranne per il fatto che le discontinuazioni non correlate a peggioramento della miastenia gravis non sono state considerate come outcome sfavorevole, che ha mostrato una differenza statisticamente significativa sull'endpoint primario ($p = 0,0140$). La Company ha considerato come pre-specificato anche questo approccio di analisi, per il fatto che questo approccio era stato stabilito nella precedente versione dello Statistical Analysis Plan. Tuttavia il CHMP ha enfatizzato che si deve tenere in considerazione che questa analisi è stata abbandonata (in accordo con le autorità di regolatorie) e che nel contesto della valutazione per l'immissione in commercio può essere considerato con un valore simile a quella di un'analisi post-hoc. Inoltre, questa analisi potrebbe essere considerata fornire una migliore stima dell'attività di eculizumab di per sé, ma non è stata giudicata quella ottimale per valutare l'effettivo beneficio del trattamento a livello di popolazione, ovvero lo scenario in cui le interruzioni per motivi di sicurezza dovrebbero essere prese in considerazione nella metodologia di analisi.

In una analisi descrittiva post-hoc, tra i pazienti inclusi nello studio registrativo in trattamento cronico con le IVlg prima di entrare nello studio ($n=18$), quelli che hanno ricevuto eculizumab ($n=9$) hanno dimostrato un miglioramento numericamente maggiore alla Settimana 26 di tutte le misure MG-specifiche, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo in aggiunta agli immunosoppressori.

I risultati dello studio di estensione in aperto ECU-MG-302 nell'arco di ulteriori 130 settimane di trattamento con eculizumab supportano l'effetto di eculizumab osservato durante la fase controllata con placebo. Nello studio ECU-MG-302 in cui i medici potevano modificare le terapie immunosoppressive di base, il 65,0% dei pazienti ha ridotto la dose giornaliera di almeno 1 terapia immunosoppressiva, il 43,6% dei pazienti ha interrotto una terapia immunosoppressiva in corso, mentre il 16,2% dei pazienti ha incrementato la dose o iniziato ≥ 1 trattamento immunosoppressivo. Il motivo più comune di modifica della terapia immunosoppressiva è stato il miglioramento dei sintomi della MG.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, dai limitati dati disponibili nella popolazione in oggetto, il trattamento con eculizumab è stato ben tollerato, con una bassa incidenza di eventi avversi gravi, eventi avversi severi e eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento. Si sono verificati due decessi (studio ECU-MG-301: crisi miastenica; Studio ECU-MG-302: insufficienza epatica secondaria a linfocitocitosi ematofagocitica indotta da citomegalovirus) per i quali non è stato possibile escludere il potenziale contributo di eculizumab. L'evento di crisi di miastenia grave, che ha portato a discontinuazione dallo studio, si è verificato in un paziente che non ha risposto a eculizumab (punteggio MG-ADL aumentato

da 13 al basale a 18 all'ultima valutazione). Il paziente è deceduto 90 giorni dopo l'ultima dose di eculizumab per complicanze correlate alla crisi miastenica.

E' noto dai dati disponibili per altre indicazioni, che il trattamento con eculizumab aumenta il rischio di infezione grave e sepsi, soprattutto da *Neisseria meningitidis* e altre specie di *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata. I pazienti devono essere vaccinati contro *Neisseria meningitidis* due settimane prima di ricevere eculizumab e/o devono ricevere profilassi antibiotica. Il trattamento con eculizumab aumenta inoltre il rischio di infezioni da *Aspergillus* e reazioni all'infusione, compresa l'anafilassi; vi può inoltre essere il rischio di esacerbazione della malattia o recidiva dopo l'interruzione di eculizumab.

In considerazione della mancanza di un confronto diretto rispetto alle alternative terapeutiche (rappresentate dall'uso periodico di Immunoglobuline e.v. o plasmaferesi) e della mancanza di significatività statistica per l'endpoint primario rispetto al braccio di controllo, persiste una incertezza sulla reale entità del valore terapeutico aggiunto di eculizumab nell'indicazione in oggetto. Per tale ragione il **valore terapeutico aggiunto può essere considerato al massimo moderato.**

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

L'evidenza dell'efficacia di Soliris (eculizumab) nel trattamento dei pazienti con miastenia gravis generalizzata refrattaria si basa principalmente sui dati dello studio di fase 3, ECU-MG-301, di 26 settimane, randomizzato e controllato con placebo. E' stato applicato un downgrading per via della mancanza di un confronto diretto rispetto alle alternative terapeutiche, rappresentate dall'uso periodico di Immunoglobuline e.v. o plasmaferesi; è stato applicato un secondo downgrading per inconsistency poiché i risultati ottenuti con diverse modalità di valutazione dell'esito primario sono diverse e le ragioni addotte per giustificare tale differenza sono discutibili. Una durata pari a sei mesi presenta limiti di generalizzabilità; tuttavia i risultati dello studio di estensione in aperto ECU-MG-302 nell'arco di ulteriori 130 settimane di trattamento con eculizumab supportano l'effetto di eculizumab osservato durante la fase controllata con placebo.

La **qualità globale delle prove** è considerata bassa.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **moderato** 3) qualità delle evidenze **bassa** (accettabile a motivo della rarità della condizione), nell'indicazione in oggetto può essere riconosciuta a Soliris l'**innovatività condizionata**.

Autore/i: AIFA

Domanda: Eculizumab in aggiunta a terapia di base rispetto a Placebo in aggiunta a terapia di base per [Miastenia Gravis Generalizzata refrattaria]

Setting: Pazienti adulti con Miastenia Gravis generalizzata (MGg), positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina, precedentemente trattati con almeno due terapie immunosoppressive o una terapia immunosoppressiva e uso cronico per 12 mesi di Immunoglobuline per via endovenosa o plasmateresi senza controllo dei sintomi

Bibliografia: Howard, J.F., et al., Lancet Neurol, 2017. 16 (12): p. 976-986. EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Eculizumab in aggiunta a terapia di base	Placebo in aggiunta a terapia di base	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Change in MG-ADL total score from baseline to week 26 (follow up: 26 settimane; valutato con: worst-rank ANCOVA)

1	studi randomizzati	non importante	serio ^a	serio ^b	non importante	nessuno	62	63	-	11.7 inferiore (24.33 inferiore a 0.96 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	----	----	---	--	---------------	------------

Responders analysis MG-ADL score (≥3-point improvement) (follow up: 26 settimane; valutato con: %)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	37/62 (59.7%)	25/63 (39.7%)	difference in % 20.0 (2.8 a 37.2)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	---------------	-----------------------------------	---------------------------	------------------	------------

Responders analysis QMG (≥5-point improvement) (follow up: 26 settimane; valutato con: %)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	28/62 (45.2%)	12/63 (19.0%)	difference in % 26.2 (10.4 a 41.8)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---------------	---------------	------------------------------------	---------------------------	------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. I risultati ottenuti con diverse modalità di valutazione dell'esito primario sono diversi e e le ragioni addotte per giustificare tale differenza sono discutibili.
- b. Confronto verso PBO anziché verso uso periodico di Immunoglobuline e.v. o plasmateresi; una durata pari a sei mesi presenta limiti di generalizzabilità; tuttavia i risultati dello studio di estensione in aperto ECU-MG-302 nell'arco di ulteriori 130 settimane di trattamento con eculizumab supportano l'effetto di eculizumab osservato durante la fase controllata con placebo.