

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: VOXZOGO (vosoritide)

Indicazione rimborsata: Trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.

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.	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.	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'acondroplasia è una malattia genetica rara (prevalenza di circa 1 su 25.000 nati vivi), a trasmissione autosomica dominante e a penetranza completa, dovuta a una mutazione (de novo nell'80% dei casi) del gene codificante per il FGFR3 che porta ad un guadagno di funzione da parte del recettore con regolazione negativa dell'ossificazione endocondrale. La patologia è caratterizzata clinicamente da: estrema bassa statura disarmonica (>-5 DS al di sotto della media degli individui non affetti, con prevalenza del tronco rispetto agli arti inferiori), dismorfismi scheletrici a carico del distretto cranio-facciale (macrocefalia con prominenza frontale, ipoplasia del mascellare e relativa protusione mandibolare), del rachide (iperlordosi e toracocifosi) e degli arti (rizomelia), con possibili complicanze neurochirurgiche (stenosi del forame magno e idrocefalo nei primi anni di età; stenosi toraco-lombare in età adolescenziale-adulta), ORL (apnee ostruttive, ipoacusia trasmissiva) e ortopediche (gambe arcuate) oltre a un impatto negativo sulla QoL. Attualmente non esistono trattamenti farmacologici con specifica indicazione nell'acondroplasia. L'unico trattamento praticato è quello chirurgico di allungamento degli arti, che consente di ottenere un allungamento complessivo degli arti inferiori tra i 28 e i 35 centimetri e il raddoppio della lunghezza degli omeri. Tale trattamento, tuttavia, avviene in più tempi ed è gravato da un certo tasso di complicanze, in particolare infezioni, rigidità delle articolazioni e fratture oltre a richiedere un lungo piano riabilitativo. Residua, quindi, un bisogno terapeutico moderato.		
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	O

	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.	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: Le evidenze di efficacia e sicurezza di vosoritide nel trattamento dell'acondroplasia derivano da: uno studio (111-301) randomizzato, controllato vs placebo, che prevedeva l'arruolamento di pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni; due studi a lungo termine, uno di estensione del precedente studio di fase 3 (studio 111-302) e un altro di estensione dello studio di fase 2, dose-finding (studio 111-202/205). È attualmente in corso un ulteriore studio (111-206) di fase 2, in pazienti di età 0-5 anni, con dati preliminari estremamente limitati.

Nello studio 111-301, considerato pivotale, 121 bambini sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con vosoritide, alla dose di 15 µg/kg/die mediante iniezione sottocutanea, o placebo per 52 settimane. Nessun soggetto di età ≥15 anni è stato effettivamente arruolato. Lo studio ha dimostrato un incremento della velocità di crescita annualizzata AGV di 1.57 cm/anno (IC95% 1.22-1.93, $p<0.0001$) nei pazienti trattati con vosoritide, portando l'AGV media a 5.61 cm/anno (rispetto ai 3.94 cm/anno ottenuti dai pazienti trattati con placebo). Come endpoint secondari chiave, la variazione dal basale dell'altezza Z score tra i due gruppi di trattamento è risultata pari a +0.28 (IC95% 0.17-0.40, $p<0.0001$) a favore di vosoritide mentre nessuna differenza significativa è stata ottenuta per il rapporto segmento superiore/segmento inferiore (-0.01, IC95% -0.05, +0.02; $p=0.51$). Infine, non sono state osservate differenze nella variazione della QoL o nell'indipendenza della persona, valutate con test specifici.

I risultati disponibili (fino a 2 anni per 56 pazienti dello studio 111-302 e fino a 5 anni per 19 pazienti dello studio 111-202/205) degli studi di estensione in corso dimostrano che l'effetto sulla crescita staturale osservato nel primo anno di trattamento nello studio controllato si mantiene allo stesso modo anche negli anni successivi di trattamento, con una AGV media superiore ai 5.5 cm/anno, risultante anche in un concomitante miglioramento dell'altezza Z score e una lieve tendenza al miglioramento del rapporto segmento superiore/inferiore.

Altri aspetti clinici della patologia differenti dal deficit staturale, quale ad es. le apnee ostruttive (che interessano circa il 60% dei soggetti acondroplasici), non sono stati valutati.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il trattamento con vosoritide è risultato generalmente ben tollerato. Le principali reazioni avverse sono state: reazioni al sito di iniezione (85%), vomito (27%) e ipotensione (13%). I dati disponibili non mostrano un'accelerazione della maturazione scheletrica né un'alterazione morfologica dell'osso. Allo stesso modo non ci sono evidenze di un rischio elevato di complicanze causate dall'immunogenicità (anticorpi anti vosoritide si sono sviluppati nel 38% dei pazienti, ma neutralizzanti solo in 3 pazienti senza effetti negativi sull'efficacia del farmaco o aumento delle reazioni di ipersensibilità). Tuttavia, la sicurezza a lungo termine (in particolare il rischio di malformazioni ossee o di effetti extrascheletrici, ad es. su rene o SNC) non è stata valutata completamente in rapporto alla lunga durata di trattamento prevista.

A motivo di un rapporto R/B apparentemente migliorativo rispetto alle procedure chirurgiche, in assenza di un effetto significativo in termini di QoL, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento: Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio pivotale 111-301, studio randomizzato, controllato verso placebo. La **qualità delle prove** è da considerarsi **alta**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività a fronte di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove alta.

Domanda: Vosoritide rispetto a placebo per il trattamento dell'acondroplasia

Setting: soggetti pediatrici di età compresa tra 5 e 14 anni affetti da acondroplasia, confermata da test genetico

Bibliografia: Savarirayan R, Tofts L, Irving M et al. *Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial*. The Lancet 2020; 396: 684-692, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31541-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31541-5)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxzogo-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	vosoritide 15 µg/kg/die	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione della velocità di crescita annualizzata (follow up: 52 settimane; valutato con: cm/anno)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60	61	-	LS mean change 1.57 cm/anno maggiore (1.22 maggiore a 1.93 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--	--------------	------------

Variazione della statura raggiunta (follow up: 52 settimane; valutato con: Z score)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60	61	-	LS mean change 0.28 SD maggiore (0.17 maggiore a 0.4 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--	--------------	---------

Rapporto tra la lunghezza del segmento superiore/segmento inferiore (follow up: 52 settimane)

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	vosoritide 15 µg/kg/die	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60	61	-	LS mean change 0.01 inferiore (0.05 inferiore a 0.02 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

Variazione della statura in piedi raggiunta (follow up: 52 settimane; valutato con: cm)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60	61	-	LS mean change 1.57 cm maggiore (1.21 maggiore a 1.93 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	---	--------------	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. studio 111-301 (NCT03197766)