

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Koselugo® (selumetinib)

Indicazione: Koselugo è indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di 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: Attualmente non vi sono alternative terapeutiche autorizzate in EU per il trattamento di neurofibromi plessiformi inoperabili associati alla neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). Tuttavia in Italia, imatinib mesilato è inserito (dal 2014) nella Lista farmaci 648/96 con questa indicazione. I trattamenti sintomatici includono farmaci per il trattamento del dolore. La prima linea di trattamento è l'escissione chirurgica, tuttavia la maggior parte dei neurofibromi plessiformi non sono suscettibili di resezione completa. In uno studio di Fase II in aperto con imatinib mesilato (Robertson et al, Lancet Oncol 2012) condotto in 36 pazienti di età compresa tra 3 e 65 anni, affetti da NF1 e neurofibromi plessiformi clinicamente rilevanti, l'endpoint primario (riduzione $\geq 20\%$ del neurofibroma plessiforme attraverso immagini MRI volumetriche sequenziali) è stato raggiunto in 6/36 pazienti, 17% (IC 95%: 6 – 33%). Nella popolazione di pazienti (n=23/36, 64%) che ha ricevuto il farmaco per almeno sei mesi [gli altri 13/36 pazienti (36%) si sono ritirati prematuramente dallo studio], 6 pazienti (26%; IC 95%: 10 – 48%) hanno manifestato una diminuzione $\geq 20\%$ del volume di almeno un neurofibroma plessiforme e il 30% dei pazienti in studio ha avuto un miglioramento sintomatico. Questo studio ha mostrato eterogeneità nella risposta tra i diversi tumori all'interno dei singoli pazienti. Diciannove dei 36 pazienti (53%) arruolati hanno richiesto riduzioni o interruzioni della dose a causa di eventi avversi correlati al trattamento. Gli eventi avversi più comuni sono stati rash cutaneo reversibile (5 pazienti) ed edema con aumento di peso (6 pazienti). Eventi avversi più gravi includevano neutropenia reversibile di grado 3 (2 pazienti) e aumento delle transaminasi di grado 4 (un paziente). Durante lo studio si è verificato un decesso, considerato non correlato al farmaco in studio (in un paziente con storia di crisi epilettiche con un'infezione delle vie respiratorie superiori). Sebbene selumetinib sia l'unico trattamento attualmente autorizzato per questa indicazione, vi sono evidenze che suggeriscono un effetto di riduzione del volume dei neurofibromi plessiformi sintomatici nei bambini con NF1 anche per altri MEK1 (deBlank et al, 2022). E' stata recentemente pubblicata una serie di casi (Vaasen et al, 2021) di 8 pazienti con NF1 e neurofibromi plessiformi inoperabili che hanno ricevuto trametinib. Una recente metanalisi volta a valutare l'efficacia e		

la sicurezza di trametinib nei neurofibromi plessiformi associati a NF1 (Wang et al, 2022), ha incluso 6 studi (2 studi di Fase 1 e 4 serie di casi retrospettive). Uno studio di fase 2 con trametinib nella NF1 che include un gruppo di pazienti con neurofibromi plessiformi è in corso (Perreault et al, 2019). L'inibitore MEK mirdametinib è stato testato in un trial clinico di fase 2 (Weiss et al 2021) per il trattamento dei PN in adolescenti e adulti con NF1. Otto dei 19 partecipanti (42.1%) allo studio hanno mostrato una riduzione $\geq 20\%$ del volume dei tumori nel corso dello studio.

*Sulla base di quanto sopra, il **bisogno terapeutico** può essere considerato **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.	O
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.	X
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

In considerazione dei limiti delle evidenze disponibili, il CHMP ha ritenuto necessaria un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata.

Lo studio pivotal (SPRINT Fase II Stratum 1) non controllato ha incluso 50 pazienti di età dai 3,5 ai 17,4 anni (mediana 10,2 anni; range 3,5-17,4) all'arruolamento. Alla data del DCO (data cut-off date) della MAA (Marketing Authorization Application) del 29 Giugno 2018, il tempo mediano di follow-up è stato di 24 cicli cioè di 24 mesi, mentre l'ultima data di DCO disponibile è quella del 31 Marzo 2021, con un tempo mediano di follow-up di 41.6 mesi.

La valutazione della risposta tumorale è stata eseguita centralmente presso l'NCI (National Cancer Institute) mediante analisi volumetrica (non in cieco) della risonanza magnetica del neurofibroma plessiforme target. Al basale, il tumore clinicamente più rilevante è stato scelto dal medico curante come la lesione target ed è stato utilizzato per determinare la risposta al trattamento.

A 41.6 mesi, un totale di 34 pazienti (68%) hanno avuto una risposta parziale confermata (cPR, definita come riduzione del volume del neurofibroma target rispetto al basale $\geq 20\%$, su valutazioni consecutive ripetute a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra). Una risposta parziale persistente per almeno 12 mesi è stata osservata in 31/34 pazienti (91.2%), per almeno 24 mesi in 26/34 (76.5%) e per almeno 36 mesi in 21/36 (61.85%).

La progression free survival mediana non è stata raggiunta a nessuno dei due DCO. Dei 50 pazienti arruolati nello studio SPRINT Phase II Stratum 1, 3 pazienti sono progrediti al 29 June 2018 e 10 pazienti sono progrediti al 31 Marzo 2021.

La probabilità di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni era del 69.7% (95% CI: 50.8, 82.5) rispetto al 18.2% (95% CI: 10.8, 27.1) nella coorte esterna utilizzata come controllo di storia naturale age-matched, nello studio di storia naturale.

Per quanto riguarda i patient-reported outcomes, gli observer-reported outcomes e le misure funzionali valutate, il 68% dei pazienti ha presentato un qualche miglioramento in almeno una delle varie misure funzionali o soggettive. Per questi outcome clinici non è disponibile il confronto con i dati di storia naturale. In questo studio non è stata trovata una correlazione tra variazione percentuale nelle dimensioni del neurofibroma e cambiamenti nei patient-reported outcomes e nelle misure funzionali.

Per quanto riguarda il profilo di tossicità di selumetinib, l'incidenza degli AE di grado 3 è considerevole e sono riportati eventi ricorrenti che potrebbero avere un impatto sulla QoL. (Nel pool di safety di 74 pazienti, descritto nell'EPAR -che comprende 50 pazienti dello studio SPRINT di fase II strato 1 e 24 pazienti dello studio di SPRINT di fase I), il 78% dei pazienti [58/74] ha presentato un evento avverso che ha portato a interruzioni di dose, il 12% dei pazienti [9/74] ha presentato un evento avverso che ha portato a interruzione definitiva, circa 2/3 dei pazienti hanno avuto un AE di Grade ≥ 3 e SAE sono stati osservati dal 23% [17/74] dei pazienti, inoltre il rischio di una displasia fiseale non può essere escluso).

Alla data cut-off del 31 Marzo 2021, con un tempo mediano di follow-up di 41.6 mesi nello studio SPRINT Fase II, 16/50 (32%) dei pazienti hanno richiesto diminuzioni della dose a causa di effetti tossici, di cui 6 pazienti (12%) hanno discontinuato il trattamento per via di effetti tossici possibilmente correlati al trattamento.

Considerando la gravità della patologia, il profilo di sicurezza può essere considerato accettabile, anche se per dirimere alcune incertezze sulla sicurezza a lungo termine è stato richiesto come obligation un PASS. Inoltre, la formulazione attuale in capsule rigide non è considerata appropriata per i pazienti più piccoli a causa delle dimensioni delle capsule (tra i rischi potenziali importanti nel Risk Management Plan è stato inserito il soffocamento con la capsula), ma una formulazione adeguata è in corso di sviluppo.

La durata ottimale del trattamento è tuttora sconosciuta; a seguito della discontinuazione di selumetinib è stata osservata una ripresa della crescita del neurofibroma plessiforme target.

Conclusioni:

*Considerando che, sia pure con i limiti di confronti indiretti aggravati dall'esiguità dei dati disponibili, il farmaco ha mostrato un vantaggio rispetto ad altri MEK-i ma su esiti non clinicamente rilevanti, il valore terapeutico aggiunto può essere definito **scarso**.*

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O

MOLTO BASSA		X
<i>Commento:</i> <i>L'evidenza sull'efficacia e la sicurezza di selumetinib nell'indicazione richiesta si basa su un solo studio, a singolo braccio, multicentrico di fase I/II sviluppato da investigator del NCI (National Cancer Institute) e coordinato dal NCI Paediatric Oncology Branch. Come controlli esterni sono stati usati: i) dati dallo studio di storia naturale prospettico non interventistico condotto dal NCI POB; ii) dati dai pazienti inclusi nel braccio placebo di uno studio su tipifarnib randomizzato controllato versus placebo in bambini e giovani adulti con NF1 e PN progressivo.</i> <i>Ovviamente, la scelta di aver condotto uno studio a singolo braccio, in aperto con un campione piccolo ha un impatto sulla forza complessiva delle evidenze. Bisogna, infatti, sottolineare che anche se i controlli esterni possono fornire qualche dato utile, considerando l'eterogeneità delle popolazioni basali (età, progressione di malattia, volume del tumore) e i possibili bias, è difficile fare analisi di confronto tra le due coorti esterne e lo studio pivotal.</i> <i>Per quanto concerne la valutazione dell'endpoint primario, è stata trovata una discrepanza tra l'ORR (Objective Response Rate) valutato dall'investigator (NCI POB) e quello valutato dalla prima Independent Central Review (ICR) (ORR del NCI POB 66% versus 44% dell'ICR). E' stata effettuata una sensitivity analysis retrospettiva delle valutazioni volumetriche della RM (solo del PN target) secondo i criteri REINS fatte da una seconda ICR. I risultati della seconda ICR hanno mostrato che le traiettorie della crescita del PN erano nella stessa direzione. Tuttavia, la seconda ICR è stata effettuata con gli stessi metodi della prima ICR. Infatti, anche se i reviewer erano in cieco rispetto alla data della visita e al nome dei pazienti, le immagini di ogni paziente non sono state presentate all'assessor in maniera random, come era stato raccomandato nei Scientific Advice dell'EMA, ma in un ordine sequenziale.</i> <i>Per 2 degli esiti considerati critici: PFS e dolore viene applicato un downgrade di 1 punto per imprecisione. La qualità delle prove globalmente può essere considerata molto bassa.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: <i>In considerazione del: 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto scarso 3) qualità delle evidenze molto bassa, non viene riconosciuta a Koselugo l'innovatività.</i>		

Autore/i: AIFA

Domanda: Koselugo rispetto a Controllo di storia naturale per Neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)**Setting:** Pazienti pediatrici con NF1 e PN inoperabile a partire dai 3 anni di età**Bibliografia:** Gross AM et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med 2020;382:1430-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/koselugo#product-information-section>

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	Koselugo	Controllo di storia naturale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Objective. Response Rate (ORR) secondo i criteri REINS sulla base dell'analisi del NCI POB (National Cancer Institute, Paediatric Oncology Branch) (valutata come risposta parziale definita come volume del PN target ridotto di $\geq 20\%$ rispetto al basale; durata del follow-up: 36 mesi; ORR 74% (37/50) [95% CI 60%, 85%])

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	37		-	74 % * maggiore (60 maggiore a 85 maggiore)	 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	--	---	--	--	------------

Progression-free survival (PFS) (durata del follow-up: 36 mesi) (84% nello studio pilota SPRINT Fase II Stratum 1 vs. 15% nello studio NH)

1	studi osservazionali	non importante ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno			-	84 % ** maggiore (0 a 0)	 MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	--	---	---------------------------------------	--	---------

Dolore valutato con NRS-11 (durata di follow-up: Ciclo 13) (valutata come variazione media del trattamento rispetto al basale -2.07, 95% CI -2.84, -1.31)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	29		-	mean 2.07 inferiore (2.84 inferiore a 1.31 inferiore)	 MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	--	---	---	--	---------

Dolore valutato con PII (Pain Interference Index) (durata di follow-up: Ciclo 13) (valutata come riduzione mediana rispetto al basale: self-reported 0.67 [range 0 to 5.5]; parent-reported 1.50 [range 0 to 4.8])

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			-	median 0.67 maggiore (0 a 5.5 maggiore)	 BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	---	---	--	---------

Mobilità (PROMIS) (durata di follow-up: 24 mesi) (valutata come riduzione media rispetto al basale: self-reported 1.75 [95% CI -0.70, 4.19]; parent-reported 2.75 [95% CI 1.02, 4.48])

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			-	mean 1.75 maggiore (0.7 maggiore a 4.19 maggiore)	 BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	---	---	--	---------

Mobilità (PROMIS Upper extremity) (durata di follow-up: 24 mesi) (valutata come riduzione media rispetto al basale: self-reported 1.76 [95% CI -0.88, 4.39]; parent-reported 1.53 [95% CI -1.06, 4.12])

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			-	mean 1.76 maggiore (0.88 inferiore a 4.39 maggiore)	 BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	---	---	--	---------

Qualità di vita (durata del follow-up: 36 mesi) (valutata con PedsQL) (variazione media: self-reported, 6.7 punti [95% CI da 0.1 a 13.3]; parent-reported, 13.0 punti [95% CI da 8.1 a 17.8])

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	Koselugo	Controllo di storia naturale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	29		-	mean 6.7 maggiore (0.1 maggiore a 13.3 maggiore)	 BASSA	CRITICO

Cambiamento mediano del volume del PN target per anno (durata del follow-up: 24 mesi) [-10.2% per anno [range da -27.3% a 19.0%] nello studio pivotal versus il 17.8% per anno [range -5.1%, 245.0%] nel full analysis set della coorte di NH

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio *	nessuno			-	median 10.2 % inferiore (27.3 inferiore a 19 maggiore)	 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------	--	--	---	---	---	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Nell'analisi primaria con data cutoff a 24 mesi, è stata trovata una discrepanza tra l'ORR (Objective Resposne Rate) valutato dall'investigator (NCI POB) e quello valutato dalla prima Independent Central Review (ICR) (ORR del NCI POB 66% versus 44% dell'ICR), è stata effettuata una sensitivity analysis retrospettiva delle valutazioni volumetriche della RM (solo del PN target) secondo i criteri REINS fatte da una seconda ICR. I risultati della seconda ICR hanno mostrato che le traiettorie della crescita del PN erano nella stessa direzione. Tuttavia, la seconda ICR è stata effettuata con gli stessi metodi della prima ICR. Infatti, anche se i reviewer erano in cieco rispetto alla data della visita e al nome dei pazienti, le immagini di ogni paziente non sono state presentate all'assessor in maniera random, come era stato raccomandato nei Scientific Advice dell'EMA, ma in un ordine sequenziale.

b. Al DCO di 24 mesi, la PFS (progression-free survival) mediana non è stata raggiunta perché al DCO di 24 mesi solo 3 dei 33 pazienti ha progredito (PFS 90.1%); al DCO di 36 mesi la PFS è stata dell'84% vs 15% nella coorte NH age-matched dove la maggioranza dei pazienti [76.1%] aveva progredito. In particolare, la PFS mediana nella coorte NH age-matched è stata di 1.3 anni (95% CI 1.1, 1.6) con la probabilità di rimanere senza progressione di malattia dopo i 2 anni del 30.4% (95% CI 21.0, 40.3) vs 94.7% (95% CI 80.6, 98.7) nello studio pivotal. Differenze residue nei fattori prognostici osservate tra lo studio pivotal e lo studio di NH sono state corrette utilizzando delle propensity score analyses. L'HR per la PFS in queste analisi è stato di 0.08 (95% CI 0.02, 0.29) ad indicare una riduzione molto alta del rischio di progressione di malattia nei pazienti trattati con selumetinib (studio pivotal SPRINT Fase II Stratum 1) rispetto ai pazienti NH.

c. La NRS-11 è stata usata in pazienti con età ≥8 anni. Inoltre, i dati al basale e al pre-Ciclo 13 sono stati resi disponibili per meno della metà dei pazienti di età di ≥8 anni (variazione media del trattamento rispetto al basale -2.07, 95% CI -2.84, -1.31).

* Ad un follow up più lungo (41.6 mesi), un totale di 34 pazienti (68%) hanno avuto una risposta parziale confermata (cPR, definita come riduzione del volume del neurofibroma target rispetto al basale ≥20%, su valutazioni consecutive ripetute a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra). Una risposta parziale persistente per almeno 12 mesi è stata osservata in 31/34 pazienti (91.2%), per almeno 24 mesi in 26/34 (76.5%) e per almeno 36 mesi in 21/36 (61.85). Al momento del cut-off dei dati (31 marzo 2021), 28 (56%) pazienti sono rimasti in risposta parziale confermata, 2 (4%) presentavano risposte parziali non confermate, 15 (30%) presentavano malattia stabile e 3 (6%) hanno avuto progressione della malattia.

** La probabilità di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni era del 69.7% (95% CI: 50.8, 82.5).