

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Ngenla (somatrogon)**

Indicazione: trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.

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.	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.	X
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: Esistono in commercio, e sono rimborsate, diverse formulazioni di rhGH a somministrazione sc giornaliera. Esiste anche una formulazione di rhGH a somministrazione sc settimanale, ma autorizzata solo nella popolazione adulta. Le numerose formulazioni di rhGH risultano avere un impatto significativo su esiti clinici rilevanti visto che sono in grado di determinare un aumento della velocità di crescita annuale e di trattare adeguatamente la malattia. Pertanto, per la presenza di più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi scarso.		
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	O

	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.	
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:

L'unico vantaggio di Ngenla, rispetto al comparator, è la somministrazione settimanale. Tale vantaggio è stato evidenziato in uno studio *ad hoc*, randomizzato, in aperto, *crossover*, nel quale è stata dimostrata, con appositi questionari, che l'interferenza con la vita del paziente era inferiore (in maniera statisticamente significativa) rispetto al comparator a somministrazione quotidiana (variazione media di -15.49 punti, su un sistema di punteggio totale che può andare da 7 a 35, IC95%: -19.71, -11.27). La maggior parte dei pazienti preferiva la somministrazione settimanale (91.7%, IC95%: 83.6, 96.6), rispetto a quella quotidiana (7.1%, IC95%: 2.7, 14.9). Tuttavia, l'endpoint che valutava l'esperienza complessiva al trattamento non mostrava differenze significative (miglioramento medio: -7.83 punti, IC95%: -16.42, 0.77, $p = 0,0739$), rendendo difficile interpretare la reale soddisfazione del paziente con i due farmaci e offuscando i risultati degli endpoint che erano a favore di Ngenla. Inoltre, lo studio non valutava direttamente l'aderenza al trattamento, ma soltanto l'esperienza soggettiva nell'uso del farmaco (a volte riportata da un caregiver per i pazienti più piccoli).

Bisogna tenere anche presente che il profilo di sicurezza di Ngenla è gravato da un maggior numero di reazioni locali nel sito d'iniezione e da valori di IGF-1 mediamente più alti. A ciò si devono aggiungere le incertezze legate alla efficacia e sicurezza a lungo termine di una formulazione a lunga durata d'azione (che per sua natura si discosta quindi ancora di più, rispetto alle formulazioni giornaliere, dalla fisiologica secrezione pulsatile del GH).

Pertanto, in considerazione di una somministrazione con frequenza più favorevole ma in presenza di incertezze derivanti dai dati prodotti sul reale impatto sulla qualità di vita, nonché di incertezze legate al rilievo di una maggiore probabilità di livelli di IGF-1 aumentati, una maggior frequenza di reazioni nel sito di iniezione ed effetti a lungo termine non noti, il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi **scarso**.

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

In base alle considerazioni effettuate tramite il metodo Grade (vedere tabella allegata), è stata valutata la qualità dello studio clinico principale di non inferiorità CP-4-006, mentre non è stata valutata la qualità dello studio sulla percezione del peso del trattamento da parte dei pazienti

C0311002. Lo studio è randomizzato, in aperto: per questo motivo è stato applicato un downgrade per rischio di distorsione nell'endpoint di Quality of Life. La certezza complessiva delle evidenze di Ngenla nel trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita può essere considerata MODERATA.	
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'	
In considerazione del: 1) bisogno terapeutico SCARSO, 2) valore terapeutico aggiunto SCARSO, 3) qualità delle evidenze MODERATA, non può essere riconosciuta a NGENLA® nell'indicazione richiesta l'innovatività.	

Autore/i:

Domanda: Somatrogon rispetto a genotropin per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell’ormone della crescita.

Setting:

Bibliografia: Deal, C. L., Pastrak, A., Silverman, L. A., Valluri, S. R., Wajnrach, M. P., & Cara, J. F. (2020). OR10-06 Somatrogon Growth Hormone in the Treatment of Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results of the Pivotal Pediatric Phase 3 Clinical Trial. Journal of the Endocrine Society, 4(Suppl 1), OR10-06. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.1279>Loftus, J., Quitmann, J., Valluri, S., Pastrak, A., Reiter, L., & Roland, C. (2021). Comparison of Quality of Life Responses From Caregiver and Children Aged ≥7 Years Using the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) Questionnaire, Following 12 Months of Growth Hormone Treatment With Either a Weekly Somatrogon or a Daily Genotropin Injection Schedule. Journal of the Endocrine Society, 5(Suppl 1), A674. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1374>EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdfClinicalTrials.gov Identifier: NCT03831880

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	somatrogon	genotropin	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Differenza di velocità di crescita staturale (CP-4-006) (follow up: 12 mesi; valutato con: cm/anno)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	109	115	-	mean 0.33 maggiore (0.24 inferiore a 0.89 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Differenza nel punteggio totale di Quality of Life (CP-4-006) (follow up: 12 mesi; valutato con: questionario QoLISSY; Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante ^b	nessuno	49	59	-	mean 2.67 maggiore (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. studio open-label

b. per questo endpoint è stata condotta solo un'analisi descrittiva, non essendo stata formulata un'ipotesi formale da testare. Dall'analisi descrittiva, emergono miglioramenti simili della qualità della vita tra i due trattamenti.