

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 16-20 dicembre 2024

Medicinale: IMCIVREE (setmelanotide)

Indicazione: trattamento dell'obesità e controllo della fame associati a deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni.

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: Le forme genetiche di obesità e iperfagia dovute a deficit di POMC/LEPR sono condizioni patologiche estremamente rare (prevalenza stimata circa da 1/1 milione a 1 /100.000) per le quali non esiste alcun trattamento farmacologico autorizzato. I presidi terapeutici normalmente usati nell'obesità, come la restrizione calorica e alcuni farmaci, sono solitamente poco efficaci, in termini di controllo a lungo termine, a causa del meccanismo patogenetico che implica un aumento marcato del senso di fame con iperfagia. Egualmente inefficace è la chirurgia bariatrica che è spesso considerata controindicata in quanto potrebbe associarsi a complicanze anatomiche a causa della perdurante iperfagia. Pertanto, a fronte della <i>presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto</i>, il bisogno terapeutico è da considerarsi 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.	X

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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: In due studi di fase 3 (in pazienti con deficit POMC e LEPR), Imcivree ha dimostrato di ridurre efficacemente il peso. Nel trial POMC la proporzione di pazienti che ottenevano una riduzione di peso di almeno il 10% era di 8/10 pazienti (80.0%), tale dato era di 5/11 pazienti (45.5%) nello studio LEPR. Alla settimana 52 i pazienti POMC mostravano un peso ridotto del 25.57% rispetto al basale, mentre per i pazienti LEPR il dato era 12.47% (da considerare che solitamente viene considerato clinicamente significativo una riduzione di peso di almeno il 5%). Inoltre, lo score della fame alla settimana 52 era ridotto del 27.06% nei POMC e del 23.69% nei LEPR. Diverse scale di valutazione della qualità di vita hanno, inoltre, dimostrato miglioramenti significativi dal punto di vista statistico e clinico. Per la popolazione di età 2-5 anni è disponibile uno studio in aperto, non controllato (RM-493-033) che ha arruolato in tutto 12 pazienti, di cui 7 con POMC/PCSK1 o LEPR, e che ha dimostrato diminuzioni apparentemente significative del BMI, con tendenze di efficacia e sicurezza simili a quelle osservate nei soggetti più anziani studiati. Pertanto, dai dati mostrati si evidenzia un <i>vantaggio clinicamente rilevante</i>, che è da considerarsi importante.		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADEpro: https://gradepro.org/)		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		X
Commento: In base alle considerazioni effettuate tramite il metodo Grade (vedere tabella allegata), gli studi clinici pivotal di fase 3 sono studi non randomizzati, non controllati con placebo ed è possibile partire da una qualità delle prove bassa. Si applica inoltre un downgrade per mancata generalizzabilità, dovuto al fatto che i dati sui pazienti di età inferiore agli 11 anni sono molto limitati, benché si tratti di una popolazione target per il farmaco. La certezza complessiva delle evidenze di Imcivree nel trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con età pari o superiore ai 6 anni per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a deficit di proopiomelanocortina (POMC) o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) può essere considerata molto bassa, che tuttavia è accettabile in considerazione della estrema rarità della condizione.		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
A fronte di un bisogno terapeutico importante , un valore terapeutico aggiunto importante e una qualità delle prove molto bassa , a Imcivree può essere riconosciuta l'innovatività .		

Bibliografia: Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, De Waele K, Farooqi IS, Gonneau-Lejeune J, Gordon G, Kohlsdorf K, Poitou C, Puder L, Swain J, Stewart M, Yuan G, Wabitsch M, Kühnen P; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Dec;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33137293.

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	setmelanotide	controllistico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

RM-493-012 (POMC deficiency) - Percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione di almeno il 10% del peso dopo ~1 anno rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^b	8/10 (80.0%)	-	-	-	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	--------------	---	---	---	--------------------------	---------

RM-493-012 (POMC deficiency) - Cambiamento medio percentuale del peso corporeo rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^c	LS mean -25.39 (90% CI -28.80, -21.98) p-value <0.0001				⊕○○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	---	--	--	--	--------------------------	-------------

RM-493-012 (POMC deficiency) - Cambiamento medio percentuale nel punteggio settimanale medio di "fame maggiore" rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^d	LS mean -27.77 (90% CI -40.58, -14.96) p-value 0.0005				⊕○○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	--	--	--	--	--------------------------	-------------

RM-493-012 (POMC deficiency) - Percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione di almeno il 25% del punteggio relativo alla "fame maggiore" dopo ~1 anno rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^a	4/8 (50.0%)	-	-	-	⊕○○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	-------------	---	---	---	--------------------------	-------------

RM-493-015 (LEPR deficiency) - Percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione di almeno il 10% del peso dopo ~1 anno rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^f	5/11 (45.5%)	-	-	-	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	--------------	---	---	---	--------------------------	---------

RM-493-015 (LEPR deficiency) - Cambiamento medio percentuale del peso corporeo rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^c	LS mean -12.47 (90% CI -16.10, -8.83) p-value <0.0001				⊕○○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	--	--	--	--	--------------------------	-------------

RM-493-015 (LEPR deficiency) - Cambiamento medio percentuale nel punteggio settimanale medio di "fame maggiore" rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^d	LS mean -41.93 (90% CI -54.76, -29.09) p-value < 0.0001				⊕○○○ ○ Molto bassa	IMPORTANT E
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	--	--	--	--	--------------------------	-------------

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	setmelanotide	controllo storico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

RM-493-015 (LEPR deficiency) - Percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione di almeno il 25% del punteggio relativo alla "fame maggiore" dopo ~1 anno rispetto al basale (follow up: 52 settimane)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno ^a	8/11 (72.7%)	-	-	-	 Molto bassa	IMPORTANT E
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	----------------------	--------------	---	---	---	--	-------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. I dati di sicurezza ed efficacia nei bambini al di sotto degli 11 anni sono limitati e completamente assenti per gli endpoint relativi alla fame.
- b. In assenza di un confronto disponibile, il controllo storico è stato usato per supportare la valutazione di efficacia. Un tasso di risposta del 5% è stato scelto come approccio conservativo, in quanto i dati storici evidenziano che lo 0% dei pazienti mostra una perdita di peso del 10% in un anno, anche con misure estreme. L'intervallo di confidenza è stato calcolato utilizzando il metodo di Clopper-Pearson e il p-value è stato ottenuto dal test binomiale, assumendo che almeno il 5% dei pazienti nella popolazione di interesse avrebbero raggiunto il 10% della perdita di peso (90%CI 49.31, 96.32, p-value < 0.0001).
- c. In assenza di un confronto disponibile, il controllo storico è stato usato per supportare la valutazione di efficacia. Una percentuale di diminuzione del peso dello 0% è stata scelta come confronto. Il criterio per definire raggiunto l'endpoint di efficacia è una perdita di peso media maggiore del 10% dopo 52 settimane.
- d. In assenza di un confronto disponibile, il controllo storico è stato usato per supportare la valutazione di efficacia. Una percentuale di diminuzione della fame dello 0% è stata scelta come confronto. Il criterio per definire raggiunto l'endpoint di efficacia è una diminuzione della fame media maggiore del 25% dopo 52 settimane.
- e. In assenza di un confronto disponibile, il controllo storico è stato usato per supportare la valutazione di efficacia. Un tasso di risposta del 5% è stato scelto come approccio. L'intervallo di confidenza è stato calcolato utilizzando il metodo di Clopper-Pearson e il p-value è stato ottenuto dal test binomiale, assumendo che almeno il 5% dei pazienti nella popolazione di interesse avrebbero raggiunto il 25% della riduzione del punteggio di "fame maggiore" (90%CI 19.29, 80.71, p-value 0.0004).
- f. In assenza di un confronto disponibile, il controllo storico è stato usato per supportare la valutazione di efficacia. Un tasso di risposta del 5% è stato scelto come approccio conservativo, in quanto i dati storici evidenziano che lo 0% dei pazienti mostra una perdita di peso del 10% in un anno, anche con misure estreme. L'intervallo di confidenza è stato calcolato utilizzando il metodo di Clopper-Pearson e il p-value è stato ottenuto dal test binomiale, assumendo che almeno il 5% dei pazienti nella popolazione di interesse avrebbero raggiunto il 10% della perdita di peso (90%CI 19.96, 72.88, p-value < 0.0001).
- g. In assenza di un confronto disponibile, il controllo storico è stato usato per supportare la valutazione di efficacia. Un tasso di risposta del 5% è stato scelto come approccio. L'intervallo di confidenza è stato calcolato utilizzando il metodo di Clopper-Pearson e il p-value è stato ottenuto dal test binomiale, assumendo che almeno il 5% dei pazienti nella popolazione di interesse avrebbero raggiunto il 25% della riduzione del punteggio di "fame maggiore" (90%CI 43.56, 92.12, p-value < 0.0001).