

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Iqirvo (elafibranor)

Indicazione: Iqirvo è indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva (*primary biliary cholangitis*, PBC) in associazione con acido ursodesossicolico (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) in soggetti adulti che mostrano una risposta inadeguata all'UDCA oppure in monoterapia in pazienti che non sono in grado di tollerare l'UDCA.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	X
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.	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: Il trattamento della PBC prevede l'utilizzo in prima linea di UDCA, farmaco che ha mostrato di modificare la storia naturale della malattia in termini di esiti clinici importanti. Tuttavia, fino al 40% circa di pazienti non rispondono adeguatamente all'UDCA: Iqirvo è indicato in questo sottogruppo di pazienti (quindi come seconda linea) come terapia da associare a UDCA (o in monoterapia nei rari casi di intolleranza all'UDCA). Nella stessa linea terapeutica di Iqirvo al momento non sono presenti alternative terapeutiche (a seguito del recente pronunciamento del Tribunale EU di confermare la decisione della Commissione Europea di revocare l'AIC di Ocaliva). Pertanto, limitatamente all'uso di Iqirvo come seconda linea in accordo alla propria indicazione terapeutica, non vi sono al momento altre opzioni terapeutiche, e il bisogno terapeutico può essere considerato massimo.		
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: Lo studio pivotal ELATIVE era uno studio di fase 3, randomizzato e controllato con placebo, volto a studiare l'efficacia e la sicurezza di Iqirvo in pazienti con PBC già in terapia con UDCA ma con risposta non adeguata (secondo criteri biochimici usati nella pratica clinica), in cui 108 partecipanti hanno ricevuto Iqirvo vs 53 placebo, e con valutazione dell'endpoint primario a 52 settimane. Iqirvo ha dimostrato una maggiore risposta biochimica colestatica a 52 settimane (considerata un marker surrogato ma non ancora completamente validato, definito come ALP <1.67 x ULN, TB ≤ULN, e riduzione ALP ≥15%) con Iqirvo rispetto al placebo (50.9% vs 3.8%, p<0.001). Nei pazienti con malattia più		

severa (PBC Worst Itch NRS score ≥ 4 e ALP $> 3 \times$ ULN or TB $> \text{ULN}$) la risposta colestatica era maggiore al placebo (25% vs 0%) ma minore a quella ottenuta nella popolazione complessiva dello studio (vedi sopra: 50.9% vs 25%), suggerendo una possibile minore efficacia nei pazienti affetti da malattia più severa. La proporzione di pazienti nella quale l'ALP si normalizzava a 52 settimane era superiore con Iqirvo rispetto al placebo (14.8% vs 0%, $p=0.0019$), per quanto però corrispondesse ad una minoranza dei pazienti trattati. E' da rimarcare che il valore prognostico di questi endpoint biochimici non è ancora noto con certezza. Sebbene a 52 settimane si osservasse una maggiore riduzione del prurito con Iqirvo rispetto al placebo (PBC Worst Itch NRS Score Statistic: -1.93 vs -1.15, $p=0.1970$) tale differenza non risultava statisticamente significativa. Gli studi per valutare l'efficacia su endpoint clinici importanti (come progressione di malattia, morte, trapianto epatico) sono in corso ma richiederanno alcuni anni.

L'efficacia di Iqirvo è stata, per ora, quindi dimostrata solo su endpoint surrogati non ancora completamente validati; come tale, non è noto con certezza se l'efficacia osservata su questi marcatori biochimici si tradurrà in efficacia clinica, anche alla luce del caso di Ocaliva (per la stessa indicazione) per il quale il trial che doveva confermare il beneficio sugli esiti clinici è fallito.

In conclusione, Iqirvo ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo su marcatori biochimici surrogati, ancora non completamente validati, con possibile minore efficacia nella popolazione di pazienti più severi, e un profilo di sicurezza che al momento sembra mostrare una buona tollerabilità; poichè non è noto con certezza se gli effetti sui marcatori biochimici usati si tradurranno in un reale beneficio clinico, 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:

Lo studio pivotal ELATIVE (NCT04526665) è uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia di elafibranor in pazienti con cirrosi biliare primitiva non rispondenti adeguatamente (o intolleranti) a UDCA. La scelta di confronto versus placebo può essere considerata accettabile in quanto le alternative terapeutiche sono limitate/assenti; la ridotta numerosità del campione di pazienti arruolati nello studio è da considerarsi accettabile, data la rarità della malattia. Tuttavia, l'efficacia è stata per ora dimostrata solamente su marcatori biochimici surrogati, non completamente validati. Di conseguenza, la qualità delle prove portata a supporto risulta essere **moderata**

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

Considerati i dati portati a supporto della richiesta di innovatività, si ritiene che a Iqirvo non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico **massimo** 2) valore terapeutico aggiunto **scarso** 3) qualità delle prove **moderata**.

Domanda: Iqirvo rispetto a placebo per il trattamento della PBC
Setting: Pazienti con PBC non rispondenti/intolleranti a terapia di prima linea

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	Iqirvo	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Riduzione degli indici di Colestasi(ALP < 1,67 ULN, TB < ULN, riduzione > 15%) (follow up: mediana 52 settimane; valutato con: %)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante		Riduzione degli indici di colestasi nel 50,9% dei pazienti trattati con Iqirvo versus 3,8% nei pazienti trattati con placebo				- ^a	CRITICO
Normalizzazione della ALP alla settimana 52 (follow up: mediana 52 settimane; valutato con: %)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	non importante		Normalizzazione della ALP nel 14,8% dei pazienti trattati con Iqirvo versus 0% nei pazienti trattati con placebo				-	IMPORTANTE
Riduzione del Prurito sec scala WI NRS score (follow up: mediana 52 settimane; valutato con: valore medio di riduzione LS)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	non importante		Riduzione media del prurito nel braccio Iqirvo: - 1,9 Riduzione media del prurito nel braccio placebo: - 1,2				-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Uso di endpoint surrogato non completamente validato