

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE 16-20/12/2024****Medicinale: KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) + KALYDECO® (ivacaftor)**

Indicazione: Kaftrio® è indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni che sono omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF).

Nota: in analogia alla valutazione di innovatività di Kaftrio® per la popolazione di età ≥ 6 anni, in questa scheda l'innovatività è valutata per l'indicazione: *trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 6 anni che sono omozigoti per la mutazione F508del nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF).*

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
La fibrosi cistica (FC) è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da gravi morbidità cronicamente debilitanti ed elevata mortalità. La malattia è causata da mutazioni del gene del regolatore di conduttanza transmembrana della FC (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) che determinano difetti a livello della proteina CFTR, con conseguente riduzione della quantità e/o della funzione della proteina stessa. Il trasporto difettoso del cloro e di altri ioni attraverso la superficie delle cellule epiteliali determina alterazioni dell'omeostasi dei fluidi, con conseguente produzione e ritenzione di secrezioni dense e viscosi. Le mutazioni del gene CFTR sono classificate in mutazioni che riducono la quantità proteica, la funzione proteica o entrambe sulla superficie cellulare. La mutazione F508del-CFTR determina un deficit del processing e del trafficking cellulare della proteina CFTR, che ne riduce significativamente la quantità rilasciata sulla superficie delle cellule epiteliali. Inoltre, la proteina presenta un gating del canale ionico difettoso ed un aumento del turnover. La FC colpisce più organi, causando danno polmonare, disfunzione pancreatica e problemi digestivi. Il peggioramento progressivo della funzione respiratoria è evidente in quasi tutti i pazienti affetti da FC, con un tasso di declino che cresce nel corso dell'adolescenza e della prima età adulta caratterizzato da esacerbazioni polmonari e infezioni. Inoltre, la malattia è caratterizzata da insufficienza pancreatica progressiva, accumulo di muco nel lume intestinale, scarsa crescita. Gli obiettivi principali nella gestione della FC includono la conservazione della funzione respiratoria, il miglioramento		

dello stato nutrizionale e la prevenzione della progressione della malattia e delle complicanze attraverso la *best supportive care*. L'introduzione dei modulatori del CFTR rappresenta la prima opzione di trattamento che ha per target la proteina mutata e ha migliorato esiti clinicamente rilevanti nella popolazione con FC. Essi si distinguono in correttori (come tezacaftor ed elexacaftor) e potenziatori (come ivacaftor). Mentre i correttori facilitano l'elaborazione cellulare e il traffico del CFTR mutante aumentando la quantità di proteina funzionale sulla superficie cellulare, i potenziatori migliorano l'attività di gating del canale del CFTR. La terapia modulatrice migliora in ultimo il trasporto del cloruro nella cellula superficie. Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) in un regime di associazione con ivacaftor è attualmente indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che presentano almeno una mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR). Kalydeco (ivacaftor), Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) e Symkevi (tezacaftor/ivacaftor) sono modulatori CFTR approvati per pazienti affetti da FC con mutazioni specifiche. Attualmente Kalydeco e Orkambi sono autorizzati in pazienti affetti da fibrosi cistica di età compresa tra 2 e 5 anni età, (Kalydeco per mutazione gating specifica o mutazione R117H e Orkambi in pazienti con mutazione F/F). Le opzioni disponibili per la specifica indicazione in domanda hanno dimostrato con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente, pertanto, il fabbisogno terapeutico viene considerato 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 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

Il programma di sviluppo clinico per l'indicazione in domanda ha compreso lo studio VX20-445-111, in aperto, multicentrico di fase 3, costituito da due parti (parte A e parte B), per valutare sicurezza, tollerabilità, PK, PD ed efficacia di Kaftrio® in combinazione con Kalydeco® in pazienti affetti da fibrosi cistica di età compresa tra 2 a 5 anni inclusi. Nella parte A un totale di 7 (38,9%) pazienti aveva genotipo F/F e di 11 (61,1%) pazienti aveva genotipo F/MF (con 11 distinti genotipi F/MF rappresentati). Nella parte B un totale di 23 (30,7%) pazienti aveva un genotipo F/F e di 52 (69,3%) pazienti aveva genotipo F/MF (con 30 distinti genotipi F/MF rappresentati). Nessun paziente aveva altri genotipi.

L'endpoint primario di efficacia ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità del medicinale. La PK è stato un obiettivo primario della Parte A ed un obiettivo secondario della Parte B.

L'estensione dell'indicazione ai bambini di età compresa tra 2 e 5 anni si basa sul principio della parziale estrapolazione ai pazienti pediatrici dei risultati avuti sugli adulti e sugli adolescenti. In particolare, il modello di farmacocinetica di popolazione impiegato (popPK) per descrivere le esposizioni ai tre singoli farmaci nei bambini di età compresa tra 2 e 5 ha dimostrato che con il regime di dosaggio studiato, con un limite di peso di 14 kg per cambiare il dosaggio, le esposizioni di tutti i singoli principi attivi e dei rispettivi metaboliti, erano comprese tra il 5° e il 95° percentile dell'intervallo di esposizione osservato per i pazienti di età ≥ 18 anni per entrambi i gruppi di peso (<14 Kg o >14 Kg); sebbene la mediana delle esposizioni ELX fosse inferiore alla mediana osservata negli adulti.

L'endpoint primario di sicurezza ha mostrato che l'associazione è stata generalmente sicura e ben tollerata durante entrambe le fasi dello studio e fino a 24 settimane di trattamento in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, con un profilo accettabile e nessun nuova questione di sicurezza identificata che non fosse già nota. Tuttavia, vi è incertezza sulla sicurezza a lungo termine nei bambini per la bassa numerosità campionaria e la relativa breve durata dello studio. La fase di estensione in aperto, i PASS pianificati e gli PSUR affronteranno questa incertezza.

L'efficacia è stato un obiettivo secondario della parte B attraverso la valutazione di endpoint di efficacia secondari chiave e di impatto clinico rappresentati dai livelli di cloro nel sudore (SwCl) e dall'indice di clearance polmonare (LCI2.5).

Poiché lo studio VX20-445-111 è uno studio in aperto a braccio singolo senza un braccio di confronto, non è stata effettuata alcuna randomizzazione o cieco. Pertanto, l'effetto del medicinale sull'outcome è misurabile solo come variazione rispetto al basale. Nello specifico, il trattamento ha determinato un miglioramento, cioè una riduzione, di SwCl per 24 settimane; la variazione assoluta media LS intra-gruppo dal basale alla settimana 24 è stata di $-57,9$ mmol/L (IC 95%: $-61,3$, $-54,6$; p nominale $<0,0001$). Tale miglioramento è stato evidenziato già alla settimana 4 e sostenuto fino alla settimana 24. È stata inoltre valutata la percentuale di bambini con concentrazioni di SwCl <60 mmol/L (soglia diagnostica per FC) e <30 mmol/L (concentrazione osservata nella popolazione di portatori asintomatici di una singola mutazione CFTR) alla settimana 24. Al basale, la concentrazione media (SD) di SwCl era di $100,7$ ($11,2$) mmol/L e solo uno su 71 bambini ($1,4\%$) aveva una concentrazione di SwCl <60 mmol/L. Dopo 24 settimane, quasi il 90% dei bambini dello studio VX20-445-111 ha ottenuto riduzioni al di sotto della soglia diagnostica di 60 mmol/L.

La riduzione osservata è paragonabile a quella riscontrata nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni (differenza media LS dal basale $-60,9$ mmol/L (95% CI: $-63,7$, $-58,2$) così come alla popolazione adulta e adolescente (differenza media LS dal basale $-41,8$ mmol/L (95% CI: $-44,4$, $-39,3$) e $-45,1$ mmol/L (95% CI: $-50,1$, $-40,1$) nei pazienti con mutazioni F/MF e con mutazioni F/F, rispettivamente). Le analisi dei sottogruppi per diversi gruppi di pazienti (F/F o F/MF) hanno mostrato che i risultati per SwCl erano leggermente migliori nei pazienti F/F. Comunque, la variazione assoluta media dal basale alla settimana 24 di SwCl è ben al di sopra del miglioramento minimo accettato di circa 10 mmol/L per essere considerato clinicamente rilevante. In merito a LCI2.5, il trattamento ne ha determinato un miglioramento, cioè una riduzione, già alla settimana 4 che si è mantenuto fino alla settimana 24 nei pazienti valutabili ($n = 50$). La media di LCI2.5 al basale era di $8,41$ (SD: $1,48$) unità, ad indicare che la maggioranza dei bambini inclusi nello studio presentava una pneumopatia ostruttiva. La variazione assoluta media LS intra-gruppo dal basale alla settimana 24 è stata di $-0,83$ unità (IC 95%: $-1,01$, $-0,66$; p nominale $<0,0001$). La riduzione rispetto al basale di LCI2.5 è inferiore alla riduzione osservata nei bambini dai 6 agli 11 anni ($-1,71$ (95% CI: $-2,11$, $-1,30$)). I risultati per LCI2.5 sono stati simili nei due sottogruppi (F/F o F/MF). La variazione assoluta media LS in LCI2.5 dal basale alla settimana 24 di $-0,83$ è piccola e di dubbia rilevanza clinica in quanto è appena al di sotto della variabilità naturale. Infatti, la funzionalità polmonare nei bambini piccoli è meglio preservata rispetto ai bambini di età compresa tra 6 e 11 anni. Pertanto, un beneficio leggermente inferiore non è inaspettato e la rilevanza clinica dei risultati è dubbia.

In merito agli ulteriori endpoint di efficacia secondari si evidenzia che i parametri di crescita normalizzati per età sono rimasti sostanzialmente stabili; le variazioni assolute medie LS dal basale alla settimana 24 erano per lo z-score del peso $0,02$ (95% CI: $-0,04$, $0,09$), per lo z-score dell'altezza $-0,06$ (95% CI: $-0,11$, $0,00$) e lo z-score del BMI $0,10$ (95% CI: $0,00$, $0,20$).

Benché il limitato numero di pazienti, ad eccezione di uno, tutti hanno concluso il trattamento. Comunque, lo studio ha arruolato solo individui con genotipo F/MF e genotipo F/F, anche se l'indicazione è autorizzata su una popolazione più ampia. Si evidenzia che, benché studi su adulti e adolescenti abbiano dimostrato che gli effetti osservati nella popolazione con genotipo F/MF o genotipo F/F siano simili a quelli osservati

per altri genotipi con almeno una mutazione F508del, tuttavia, non sono disponibili dati da programmi di indagine pediatrica su genotipi diversi da F/F e F/MF (genotipi F/RF, F/G, F/non classificata, F/non identificata) che ne consentano una sicura estrapolazione di efficacia nella fascia di età compresa tra 2 e < 6 anni, pertanto sono in corso studi PAES.

In sintesi, esclusivamente per le popolazioni di pazienti con mutazioni F/F e F/MF per le quali è possibile estrapolare una maggiore efficacia rispetto alle alternative sulla base degli studi condotti nella fascia di età ≥ 12 anni il valore terapeutico aggiunto può essere considerato importante.

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro):

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

L'analisi della qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta di innovatività del medicinale nel trattamento della fibrosi cistica con genotipo F/F e F/MF nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni inclusi, è stata condotta valutando lo studio registrativo studio VX20-445-111 attraverso il metodo GRADE. Tra i limiti di questo studio vanno menzionati la bassa numerosità campionaria, il disegno osservazionale, la mancanza di un braccio di controllo e la conduzione in aperto. Tali caratteristiche sono solo parzialmente giustificate dalla rarità della patologia. Benché l'obiettivo principale fosse esplorare la farmacocinetica e la sicurezza del medicinale, non sono stati applicati ulteriori downgrading in quanto tra gli endpoint di efficacia SwCl, seppur secondario, è clinicamente rilevante e l'esito è sostanzialmente paragonabile a quello ottenuto negli studi su adolescenti ed adulti. Per quanto sopra esposto la qualità delle prove viene considerata bassa.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ

Riconoscimento dell'innovatività:

Nel setting clinico della fibrosi cistica alla luce del fabbisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto importante e della qualità delle prove bassa dello studio registrativo, al medicinale viene riconosciuta l'innovatività nella popolazione di pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni inclusi con genotipo F/F e F/MF.

Domanda: KAFTRIO® in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni che sono omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF).

Setting: fibrosi cistica (CFTR) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF).

Bibliografia: EPAR, VX20-445-111 Trial in Goralski J Let al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2 Through 5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Mar 15. doi:10.1164/rccm.202301-0084OC. Epub ahead of print. PMID: 36921081.

Certainty assessment								Effetto		
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Exagamglogene autotemcel		Certo	Importanza

Variazione assoluta media dal basale alla settimana 24 del cloruro nel sudore (SwCl) (follow up: 24 settimane; valutato con: mmol/L)

1	Studio Osservazionale	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Numero di pazienti: 71 al basale 64 alla settimana 24 Variazione assoluta media (LS) -57,9 mmol/L (IC 95%: -61,3, -54,6; p nominale <0,0001).	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	-----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	---------------	---------

Variazione assoluta dal basale alla settimana 24 dell'LCI - indice di clearance polmonare (follow up: 24 settimane)

1	Studio Osservazionale	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Numero di pazienti: 51 al basale 41 alla settimana 24 Variazione assoluta media (LS) -0,83 unità (IC 95%: -1,01, -0,66; p nominale <0,0001).	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	-----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

