

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE 19-23/05/2025****Medicinale: HEMGENIX (Etranacogene dezaparvovec)**

Indicazione: Hemgenix è indicato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.

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

L'emofilia B è un raro disturbo emorragico ereditario caratterizzato da un'aumentata tendenza al sanguinamento per un deficit parziale o completo del fattore IX della coagulazione. La trasmissione è autosomica recessiva, pertanto interessa principalmente i maschi. La gravità dell'emofilia B è correlata all'attività residua del fattore IX ed è suddivisa in tre categorie cliniche: emofilia lieve (livelli di fattore IX compresi tra 5 e 40 UI/dl o dal 5 a <40% del normale), moderata (livelli tra 1 e 5 UI/dl o dall' 1 a <5% del normale), e severa (livelli <1 UI/dl o <1% del normale). Più recentemente negli studi clinici è stata introdotta un'ulteriore categoria definita moderatamente severa con livelli di fattore IX compreso tra l'1% e il 2%. Tuttavia, a seconda delle mutazioni coinvolte si manifestano fenotipi variabili tra individui con lo stesso livello di fattore IX. Gli eventi emorragici possono verificarsi spontaneamente oppure in seguito a trauma, ferite anche lievi o interventi chirurgici. Attualmente la profilassi è l'approccio gestionale principale, soprattutto per i pazienti affetti da emofilia severa, in quanto riduce la frequenza degli eventi di sanguinamento articolare e riduce sostanzialmente la frequenza dell'artropatia rispetto al trattamento on-demand, previene le micro-emorragie croniche nelle articolazioni, l'emartrosi clinicamente evidente e il tasso di sanguinamento annuale. I regimi posologici della profilassi vanno individualizzati e personalizzati sulla base della storia clinica del paziente. Attualmente in Italia sono disponibili numerosi concentrati di fattore IX di origine plasmatica e di origine ricombinante, a emivita standard e a emivita prolungata. Tali alternative terapeutiche hanno un impatto importante su esiti clinici riconosciuti come clinicamente rilevanti e un profilo di sicurezza favorevole per cui il bisogno terapeutico nell'indicazione di approvazione in domanda 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 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.	X
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 di etranacogene dezaparvovec comprende tre studi di cui il principale HOPE-B (CT-AMT-061-02), in aperto senza braccio di controllo, su individui adulti maschi con emofilia B severa (81,5%) o moderatamente severa con fenotipo emofilico grave (18,5%).

Un totale di 54 pazienti (su 67 inizialmente arruolati) in profilassi con fattore IX esogeno è stato sottoposto al trattamento dopo una fase di lead in di almeno 26 settimane (4 pazienti nel periodo precedente al lead in avevano ricevuto terapia on demand prima di passare alla terapia di profilassi). Un partecipante ha ricevuto solo una dose parziale (circa 10%) ma è rimasto nello studio.

La fase di lead-in dello studio è stata utilizzata per registrare gli episodi di sanguinamento che si sono verificati durante la profilassi con fattore IX esogeno e quindi come periodo di confronto per valutare gli endpoint di efficacia e sicurezza prima e dopo il trattamento. Il farmaco si è dimostrato non inferiore nel migliorare i sanguinamenti nel periodo dal 7° al 18° mese successivo al trattamento (ABR 1,51; 95% CI 0,81;2,82) rispetto la periodo di lead-in (ABR 4,19; 95% CI 3,22; 5,45) con riduzione relativa dell'ABR del 64% (CI: 36%, 80%; $p = 0,0002$). Il rate ratio aggiustato dell'ABR relativo allo stesso è stata di 0,36 (95% Wald CI: 0,20; 0,64). Come pre-specificato nel protocollo, questo rate ratio e l'associato p-value di 0,0002 hanno dimostrato non soltanto la non inferiorità ma anche la superiorità del trattamento con etranacogene dezaparvovec rispetto alla terapia di profilassi continuativa con FIX esogeno, utilizzata nel periodo lead-in. Tali risultati sono stati confermati anche per i mesi successivi e fino a 48 mesi di follow-up post-trattamento per tutti i sottotipi di sanguinamento (totali, spontanei, articolari e sottoposti a terapia con fattore IX esogeno on demand), come da dati confidenziali non pubblicati trasmessi. L'attività del fattore IX prodotto dal paziente è aumentata in maniera rilevante e statisticamente significativa dopo 6 mesi dal trattamento mantenendosi sostanzialmente stabile per il successivo follow-up a 24 mesi quando l'attività media è risultata di 36,66 ($\pm 18,9$) % (range: 4,7 - 99,2%). Tale aumento si è mantenuto stabile anche nel periodo di follow-up a 48 mesi come da dati confidenziali trasmessi dall'Azienda. Il consumo di FIX esogeno così come il numero delle infusioni si sono ridotti significativamente a circa il 3% rispetto al periodo lead-in.

Già dal ventunesimo giorno dal trattamento e fino ai mesi 7-24 un totale di 52 su 54 pazienti ha interrotto e mai più ripreso profilassi con fattore IX, se non in caso di necessità on demand a seguito di un sanguinamento. Dei due pazienti che non hanno sospeso la profilassi, uno aveva ricevuto una dose parziale di etranacogene

dezaparvovec e l'altro aveva un titolo elevato di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 prima del trattamento. Dalle analisi di sensibilità effettuate si è osservato che in alcuni sottogruppi si sono raggiunti livelli di fattore IX numericamente più contenuti. Tra questi il gruppo di pazienti con anticorpi anti-AAV5 al basale e il gruppo di 9 pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi a seguito del rialzo delle transaminasi. Il contenimento dell'attività del fattore IX è stato più pronunciato rispetto agli altri pazienti già dal mese 6 post-trattamento.

Per quanto riguarda il sottogruppo dei pazienti con anticorpi anti-AAV5 al basale, tuttavia, non è stata osservata una correlazione clinicamente significativa tra il titolo anticorpale anti-AAV5 preesistente e l'attività del fattore IX fino ad un titolo di 1:678. Inoltre, nel limitato sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi i livelli medi di attività FIX sono rimasti nel range di classificazione dell'emofilia lieve. Comunque, non si può escludere che in specifici pazienti il beneficio dell'attività endogena di fattore IX possa attenuarsi nel tempo comportando conseguentemente la necessità della ripresa della profilassi con il fattore esogeno.

In merito alla durabilità nel tempo degli effetti del trattamento, i livelli medi di attività di fattore IX non contaminati dopo la somministrazione del farmaco risultano stabili ai mesi 6 (media 38,95% [DS 18,72]), 12 (media 41,48% [DS 21,71]), 18 (media 36,90% [DS 21,40]), 24 (media 36,66% [DS 18,96]), 36 e 48 mesi, come da dati confidenziali sottomessi dall'azienda.

Etranacogene dezaparvovec è risultato nell'insieme sicuro e ben tollerato fino a 48 mesi di follow-up. Tra i più comuni eventi avversi correlati al trattamento il rialzo delle transaminasi, la cefalea, la malattia simil-influenzale e le reazioni correlate all'infusione, queste ultime numericamente più frequenti negli individui con anticorpi anti-AAV5 al basale. I pazienti con rialzo delle transaminasi hanno ricevuto un trattamento con corticosteroidi che è stato interrotto entro il mese 6 con risoluzione e ha avuto una durata media di 81,4 giorni ($\pm 28,6$). Nel corso del follow-up di due anni nessun paziente ha manifestato recidiva di ipertransaminasemia. Tuttavia, non possono essere esclusi ulteriori episodi nel tempo richiedenti nuovamente terapia corticosteroidica. Tutti i pazienti hanno sviluppato una risposta immunitaria umorale verso AAV5 entro 3 settimane dal trattamento e i titoli di anticorpi IgG anti-AAV5 sono rimasti elevati fino al mese 24 successivo al trattamento. La maggior parte dei pazienti ha avuto anche un aumento transitorio di IgM anti-AAV5 tra 1 e 3 settimane dal trattamento. Sebbene non siano state osservate differenze rilevanti nel profilo generale degli eventi avversi tra i pazienti sieropositivi e i pazienti sieronegativi prima del trattamento, i limitati dati clinici suggeriscono una tendenza all'aumento del rischio di reazioni all'infusione, compresa l'ipersensibilità, nei pazienti sieropositivi. Nello studio non è stato osservato lo sviluppo di inibitori neutralizzanti il fattore IX, tuttavia non si può escludere che si possa realizzare in futuro visto il numero limitato di pazienti e il breve follow-up dello studio.

Un paziente ha sviluppato un carcinoma epatocellulare ritenuto dagli sperimentatori di improbabile attribuzione al trattamento e all'integrazione del vettore osservato nei campioni bioptici. Il paziente presentava anche diversi fattori di rischio virali e non virali, comprese alterazioni genomiche in diversi geni associati all'insorgenza di HCC nei tessuti adiacenti la lesione neoplastica.

Tuttavia, le biopsie hanno rivelato un basso livello d'integrazione del vettore nei campioni testati della lesione neoplastica ($<0,03\%$ delle cellule) confermando così i dati non clinici disponibili in letteratura su topi e cani. È d'altronde noto che il DNA vettoriale derivante da trasduzione con AAV risiede in forma quasi esclusivamente episomale. Ciò comunque potrebbe essere indicativo di un possibile rischio di malignità di lunga durata, potenzialmente per tutta la vita, come risultato dell'integrazione del vettore. La durata del follow-up troppo breve e la dimensione del campione troppo piccola non consentono di risolvere l'incertezza e definire l'entità del rischio oncologico. Dalle analisi di laboratorio sullo sperma e sul sangue, lo shedding e la clearance del DNA del vettore sono stati tempo-dipendenti con persistenza del vettore fino a 24 mesi di follow up (solo il 56% (30/54) dei pazienti ha raggiunto l'assenza di DNA vettoriale nel sangue e il 69% (37/54) nello sperma entro il 24° mese).

Nonostante il buon rapporto rischio/beneficio a breve termine, in sintesi la durata dell'effetto del trattamento e la sicurezza a lungo termine sono sconosciuti, essendo lo studio tuttora in corso e il farmaco oggetto di approvazione condizionata e sorveglianza a lungo termine.

Pur non essendo completamente ammissibile l'assenza di un comparatore, alla luce delle evidenze disponibili il valore terapeutico del farmaco viene considerato moderato.

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

L'analisi della qualità delle evidenze scientifiche a supporto della richiesta di innovatività del etranacogene dezaparvovec nel trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX, è stata condotta valutando lo studio pivotal HOPE B attraverso il metodo GRADE. Tra i limiti di questo studio vanno menzionati la bassa numerosità campionaria, il disegno osservazionale e quindi il fatto che lo studio è in aperto e senza un braccio di controllo; tali caratteristiche sono solo parzialmente giustificate dalla rarità della patologia. Si evidenzia inoltre che la modesta accuratezza nella rilevazione dei sanguinamenti attraverso i diari elettronici e cartacei compilati dai pazienti stessi e dai caregiver in uno studio in aperto senza gruppo di controllo potrebbe aver condizionato i risultati. Per quanto sopra esposto la qualità delle prove viene considerata bassa.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

Nel setting clinico dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX, alla luce del fabbisogno terapeutico scarso, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle prove bassa dello studio pivotal, al medicinale viene riconosciuta l'innovatività condizionata.

HEMGENIX_17983_GRADE_v 02

Domanda: Hemgenix rispetto a profilassi con fattore IX esogeno.

Setting: Pazienti maschi adulti affetti da emofilia di tipo B severa o moderatamente severa in profilassi con fattore IX esogeno.

Bibliografia: Studio HOPE-B; Dossier dell'azienda; EPAR.

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	Baseline pretrattamento (profilassi con fattore IX)	Post trattamento con Hemgenix	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Endpoint primario: riduzione dei sanguinamenti annuali (follow up: 24 mesi; valutato con: numero di episodi totali)

1	studi osservazionali	serio	serio	serio	serio	nessuno	4.19 (95% IC 3.22-5.45)	1.51 (95% IC 0.83-2.76)	RR 0.36 (0.21 -0.63)		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	-------	-------	-------	-------	---------	----------------------------	----------------------------	-------------------------	--	---------------	---------

Endpoint secondario: Livello di attività del fattore IX dopo somministrazione di Hemgenix rispetto al baseline (follow up: mediana 24 mesi; valutato con: percentuale media di attività del fattore IX)

1	studi osservazionali	serio	serio	serio	serio	nessuno	1.19 (DS 0.39)	36.66 (DS 18.96)		LS mean change 34.13 (95% IC 29.57-38-69)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	----------------------	-------	-------	-------	-------	---------	-------------------	---------------------	--	---	---------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio