

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 18-22/11/2024

Medicinale: Voydeya (Danicopan)

Indicazione: Voydeya è indicato, in associazione con ravulizumab o con eculizumab, per il trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che presentano anemia emolitica residua.

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
Commento: L'EPN è un disturbo ematologico raro e cronico dovuto a una disregolazione della via terminale del complemento, che può compromettere il normale funzionamento dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine e portare a conseguenze gravi come l'emolisi intravascolare (IVH), eventi trombotici e, in ultima analisi, al decesso. L'introduzione degli inibitori del C5 eculizumab e ravulizumab ha permesso di cambiare sostanzialmente la prognosi dei pazienti con EPN, riducendo drasticamente le complicanze correlate alla malattia e migliorando la sopravvivenza e la qualità della vita. In alcuni pazienti tuttavia, può instaurarsi una condizione di emolisi extravascolare (EVH) che non viene ben controllata dai C5i, in cui i globuli rossi opsonizzati con il frammento C3b diventano suscettibili alla clearance epatica e della milza. In circa il 20% dei casi, l'EVH è di entità tale da richiedere supporto trasfusionale. Per il trattamento dei pazienti con anemia residua in corso di trattamento con C5i, recentemente è stato approvato pegcetacoplan, che grazie al proprio meccanismo di azione C3i, permette di ridurre sia l'IVH che la EVH, sebbene si associ ad un profilo di sicurezza non privo di rischi legati all'inibizione della cascata del complemento. Poiché le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la specifica indicazione hanno un impatto valutabile come soddisfacente ma non privo di rischi, il bisogno terapeutico nella indicazione approvata può essere 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.	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 pilota ALXN2040-PNH-301 è uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia dell'aggiunta di danicopan ad una terapia a base di C5i (ravalizumab o eculizumab) in pazienti con EPN e anemia emolitica residua. Il disegno dello studio viene considerato rispondente all'obiettivo dello studio e in grado di isolare l'effetto del trattamento sperimentale in termini di miglioramento dell'Hgb; la scelta del placebo nel braccio comparatore può essere considerata accettabile in quanto, al momento della stesura del protocollo, non esistevano alternative terapeutiche approvate per il setting di interesse. Nel complesso, lo studio ha raggiunto la significatività statistica nel dimostrare un vantaggio dell'aggiunta del danicopan in termini di aumento di Hgb alla settimana 12 rispetto al placebo, con un variazione media pari a 2,81 (0,196) g/dL nel gruppo danicopan rispetto a 0,41 (0,309) g/dL nel gruppo placebo e relativa differenza pari a 2,40 (0,364) g/L ($p < 0,0001$). L'effetto del farmaco è risultato omogeneo anche sugli altri endpoint relativi alla crasi ematica, con aumento della quota di pazienti trasfusione indipendenti (78,9% vs 30,8%, con relativa differenza del 46,4% (IC 95% da 29,30 a 63,53; $p < 0,0001$), dal miglioramento dei punteggi FACIT-Fatigue (differenza di 5,71 punti (1,581), $p = 0,0006$) e dalla diminuzione della conta dei reticolociti $(-89,6 (14,49) \times 109/L$ ($p < 0,0001$). L'effetto del danicopan è risultato essere consistente all'ultimo follow-up disponibile, mentre attualmente non sono disponibili dati circa l'efficacia a lungo termine del prodotto. Al fine di rispondere alle incertezze legate alla durata della risposta in questi pazienti, a livello EMA è stata richiesta la sottomissione dei dati derivanti dall'analisi finale dello studio, attualmente mancanti. L'assenza di un confronto diretto rispetto a pegcetacoplan non permette di stabilire in maniera chiara l'eventuale valore terapeutico aggiunto: tuttavia, il confronto indiretto tra i dati degli studi registrativi non mostrerebbe un reale vantaggio di danicopan rispetto a pegcetacoplan.		
Pertanto, poiché in assenza di un confronto indiretto verso la principale alternativa terapeutica non mostrerebbe nessun vantaggio in termini di controllo della malattia a fronte tuttavia di una modalità di somministrazione meno invasiva, il valore terapeutico aggiunto è definito come scarso.		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADEpro: https://gradeepro.org/)		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: Lo studio pilota ALXN2040-PNH-301 è uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia dell'aggiunta di danicopan ad una terapia a base di C5i (ravalizumab o eculizumab) in pazienti con EPN e anemia emolitica residua. La scelta di confronto versus placebo può essere considerata accettabile in quanto, al momento della stesura del protocollo, non erano disponibili alternative terapeutiche approvate e raccomandate per i pazienti non rispondenti a terapia con C5i; anche la ridotta numerica dei pazienti arruolati nello studio è da considerarsi accettabile, data la rarità della malattia e delle forme non rispondenti a trattamento di prima linea. Tuttavia, lo scarso follow up mediano rispetto al quale sono stati presentati i dati non permette di definire in maniera compiuta né l'efficacia a lungo termine, né il profilo di sicurezza del prodotto. 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 Voydeya non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto scarso 3) qualità delle prove moderata.		

Domanda: Danicopan rispetto a placebo per il trattamento della EPN, in aggiunta a C5i, in pazienti con emolisi residua

Setting: EPN con emolisi residua

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Aumento dell'Hgb alla settimana 12 (follow up: mediana 24 settimane; valutato con: variazione mediana)									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante		Aumento mediano di 2,81 gr/dL, differenza rispetto a placebo di 2.4 gr/dl (p: 0,001)	⊕⊕⊕○ ALTA	CRITICO
Aumento della percentuale di pazienti trasfusione dipendenti (follow up: mediana 24 settimane; valutato con: scala percentuale)									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante		78,9% vs 30,8%, differenza del 46,4%, IC 95% 29,3-63.53 p:0.001	⊕⊕⊕○ ALTA	CRITICO
Miglioramento scala FACIT-Fatigue (follow up: mediana 24 settimane; valutato con: Percentuale)									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante		Miglioramento del 5,71 punti (p: 0,0006)	⊕⊕⊕○ ALTA	IMPORTANTE
Riduzione della conta reticolocitaria (follow up: mediana 24 settimane; valutato variazione assoluta nella conta)									
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante		Riduzione mediana della conta reticolocitaria 89,6 x 109/L	⊕⊕⊕○ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval