

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE, 8-12 luglio 2024**Medicinale: VOXZOGO (vosoritide)**

Indicazione rimborsata: Trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 4 mesi e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.

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: L'acondroplasia è una malattia genetica rara (prevalenza di circa 1 su 25.000 nati vivi), a trasmissione autosomica dominante e a penetranza completa, dovuta a una mutazione (de novo nell'80% dei casi) del gene codificante per il FGFR3 che porta ad un guadagno di funzione da parte del recettore con regolazione negativa dell'ossificazione endocondrale. La patologia è caratterizzata clinicamente da: estrema bassa statura disarmonica (>-5 DS al di sotto della media degli individui non affetti, con prevalenza del tronco rispetto agli arti inferiori), dismorfismi scheletrici a carico del distretto cranio-facciale (macrocefalia con prominenza frontale, ipoplasia del mascellare e relativa protusione mandibolare), del rachide (iperlordosi e toracocifosi) e degli arti (rizomelia), con possibili complicanze neurochirurgiche (stenosi del forame magno e idrocefalo nei primi anni di età; stenosi toraco-lombare in età adolescenziale-adulta), ORL (apnee ostruttive, ipoacusia trasmissiva) e ortopediche (gambe arcuate) oltre a un impatto negativo sulla QoL. Attualmente non esistono trattamenti farmacologici con specifica indicazione nell'acondroplasia. L'unico trattamento praticato è quello chirurgico di allungamento degli arti, che consente di ottenere un allungamento complessivo degli arti inferiori tra i 28 e i 35 centimetri e il raddoppio della lunghezza degli omeri. Tale trattamento, tuttavia, avviene in più tempi, a partire dai 6 anni di età, ed è gravato da un certo tasso di complicanze, in particolare infezioni, rigidità delle articolazioni e fratture oltre a richiedere un lungo piano riabilitativo. Residua, quindi, soprattutto per la fascia di età <5 anni, un bisogno terapeutico 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	O

	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.	
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

Commento: Le evidenze di efficacia e sicurezza di vosoritide nel trattamento dell'acondroplasia derivano da: uno studio (111-301) randomizzato, controllato vs placebo, che prevedeva l'arruolamento di pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni; due studi a lungo termine, uno di estensione del precedente studio di fase 3 (studio 111-302) e un altro di estensione dello studio di fase 2, dose-finding (studio 111-202/205). Sono ora disponibili i risultati dello studio (111-206) di fase 2, in pazienti di età 0-5 anni.

Nello studio 111-301, considerato pivotale, 121 bambini sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con vosoritide, alla dose di 15 µg/kg/die mediante iniezione sottocutanea, o placebo per 52 settimane. Nessun soggetto di età ≥15 anni è stato effettivamente arruolato. Lo studio ha dimostrato un incremento della velocità di crescita annualizzata AGV di 1.57 cm/anno (IC95% 1.22-1.93, $p<0.0001$) nei pazienti trattati con vosoritide, portando l'AGV media a 5.61 cm/anno (rispetto ai 3.94 cm/anno ottenuti dai pazienti trattati con placebo). Come endpoint secondari chiave, la variazione dal basale dell'altezza Z score tra i due gruppi di trattamento è risultata pari a +0.28 (IC95% 0.17-0.40, $p<0.0001$) a favore di vosoritide mentre nessuna differenza significativa è stata ottenuta per il rapporto segmento superiore/segmento inferiore (-0.01, IC95% -0.05, +0.02; $p=0.51$). Infine, non sono state osservate differenze nella variazione della QoL o nell'indipendenza della persona, valutate con test specifici.

I risultati disponibili (fino a 2 anni per 56 pazienti dello studio 111-302 e fino a 5 anni per 19 pazienti dello studio 111-202/205) degli studi di estensione in corso dimostrano che l'effetto sulla crescita staturale osservato nel primo anno di trattamento nello studio controllato si mantiene allo stesso modo anche negli anni successivi di trattamento, con una AGV media superiore ai 5.5 cm/anno, risultante anche in un concomitante miglioramento dell'altezza Z score e una lieve tendenza al miglioramento del rapporto segmento superiore/inferiore.

Altri aspetti clinici della patologia differenti dal deficit staturale, quale ad es. le apnee ostruttive (che interessano circa il 60% dei soggetti acondroplastici), non sono stati valutati.

Risultati analoghi alla popolazione di età maggiore sono stati ottenuti nei bambini di età inferiore a 5 anni dello studio 111-206, sebbene i miglioramenti in termini di AGV (+1 cm/anno per la coorte 2-5 anni e +0.7 cm/anno per le coorti <2 anni) siano stati inferiori a quelli attesi per le fasce di età considerate e rispetto a quanto osservato nei bambini di età ≥5 anni. Come nello studio pivotale, non ci sono stati miglioramenti significativi della proporzione tra i segmenti corporei (che verosimilmente richiederebbe tempi di osservazione più lunghi) né sono conclusivi i risultati su altri aspetti dell'acondroplasia (QoL, apnee, morfologia dell'osso).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il trattamento con vosoritide è risultato generalmente ben tollerato. Le principali reazioni avverse sono state: reazioni al sito di iniezione (85%), vomito (27%) e ipotensione (13%). I dati disponibili non mostrano un'accelerazione della maturazione scheletrica né un'alterazione morfologica dell'osso. Allo stesso modo non ci sono evidenze di un rischio elevato di complicanze causate dall'immunogenicità (anticorpi anti vosoritide si sono sviluppati nel 38% dei pazienti, ma neutralizzanti solo in 3 pazienti senza effetti negativi sull'efficacia del farmaco o aumento delle reazioni di ipersensibilità). Tuttavia, la sicurezza a lungo termine (in particolare il rischio di malformazioni ossee o di effetti extrascheletrici, ad es. su rene o SNC) non è stata valutata completamente in rapporto alla lunga durata di trattamento prevista.

A motivo di un rapporto R/B apparentemente migliorativo rispetto alle procedure chirurgiche, in assenza di un effetto significativo in termini di QoL, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento: Nella valutazione GRADE_Pro sono stati considerati lo studio pivotale 111-301, condotto in pazienti di età 5-14 anni, e lo studio 111-206, in pazienti di età <5 anni. Entrambi sono studi randomizzati, controllati verso placebo, della durata di 52 settimane. Allo studio 111-206 viene applicato un downgrading per rischio di distorsione (sbilanciamento in alcune caratteristiche al basale tra i due bracci di trattamento). La **qualità delle prove** è da considerarsi complessivamente **moderata**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Al farmaco viene confermata l'innovatività a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove moderata.

Domanda: Vosoritide rispetto a placebo per il trattamento dell'acondroplasia

Setting: soggetti pediatrici di età compresa tra 4 mesi e 14 anni affetti da acondroplasia, confermata da test genetico

Bibliografia: Savarirayan R, Tofts L, Irving M et al. *Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial.* The Lancet 2020; 396: 684-692, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31541-5; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxxogo-epar-public-assessment-report_en.pdf; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxxogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf; Savarirayan R, Wilcox WR et al. *Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3–59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.* Lancet Child Adolesc Health 2024; 8: 40–50, doi: 10.1016/S2352-4642(23)00265-1

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	vosoritide	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione della velocità di crescita annualizzata nei soggetti di età 5-14 anni (follow up: 52 settimane; valutato con: cm/anno)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60	61	-	1.57 cm/anno maggiore (1.22 maggiore a 1.93 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--	--------------	------------

Variazione della statura raggiunta nei soggetti di età 5-14 anni (follow up: 52 settimane; valutato con: Z score)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60	61	-	mean 0.28 SD maggiore (0.17 maggiore a 0.4 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	---	--------------	---------

Variazione del rapporto tra la lunghezza del segmento superiore/segmento inferiore nei soggetti di età 5-14 anni (follow up: 52 settimane)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60	61	-	mean 0.01 inferiore (0.05 inferiore a 0.02 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	---	--------------	---------

Variazione della velocità di crescita annualizzata nei soggetti di età <5 anni (follow up: 52 settimane; valutato con: cm/anno)

1 ^b	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	32	32	-	0.77 cm/anno maggiore (0.02 maggiore a 1.54 maggiore)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--	------------------	------------

Variazione della statura raggiunta nei soggetti di età <5 anni (follow up: 52 settimane; valutato con: Z score)

1 ^b	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	32	32	-	mean 0.25 SD maggiore (0.02 a 0.53 maggiore)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

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	vosoritide	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione del rapporto tra la lunghezza del segmento superiore/segmento inferiore nei soggetti di età <5 anni

1 ^a	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	32	32	-	mean 0.07 inferiore (0.17 inferiore a 0.04 maggiore)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--	---	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. studio 111-301 (NCT03197766)
- b. studio 111-206 (NCT03583697)
- c. differenze al basale tra i due bracci di trattamento per alcuni indicatori (altezza standardizzata, velocità di crescita annualizzata)