

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITÀ'

CSE 16-20 settembre 2024

Medicinale: Ztalmy (ganaxolone)

Indicazione autorizzata per la quale l'Azienda richiede il riconoscimento dell'innovatività: "Per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate al disturbo da deficit simil-chinasi ciclina-dipendente 5 (CDKL5) (CDD), in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. Il trattamento con Ztalmy può essere continuato in pazienti di età pari o superiore a 18 anni"

Indicazione ammessa alla rimborsabilità: In pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni, per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate al deficit simil-chinasi ciclina-dipendente 5 (CDKL5) (CDD), con conferma molecolare di una variante CDKL5 patogena o probabilmente patogena. Il trattamento con ZTALMY può essere continuato in pazienti di età pari o superiore a 18 anni.

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:

Il disturbo da carenza di CDKL5 (CDD) è una rara encefalopatia epilettica causata da varianti patogene nel gene chinasi-simile 5 ciclina-dipendente (CDKL5), localizzato sul cromosoma X, associata a epilessia ad esordio precoce, ipotonìa, severa disabilità intellettiva e compromissione visiva corticale. Dal 2013, il CDD si caratterizza come entità separata, mentre in precedenza era classificato come una variante atipica della sindrome di Rett. La severità è variabile, sebbene la maggior parte dei bambini presentino crisi epilettiche resistenti al trattamento e severa compromissione del neurosviluppo. Le tipologie di crisi più frequenti nel disturbo da carenza di CDKL5 sono gli spasmi epilettici e le crisi toniche che possono presentarsi in cluster (Amin et al, 2022). La proteina CDKL5 è altamente espressa nel cervello e regola la migrazione, proliferazione, morfogenesi e sopravvivenza neuronale, così come la funzione, struttura e plasticità sinaptica.

A causa della rarità della CDD, si sa poco sulla prognosi a lungo termine e sull'aspettativa di vita. La maggior parte delle persone a cui è stata diagnosticata questa condizione ha meno di 18 anni.

Una recente linea guida di trattamento della Haute Autorité de Santé francese (2021), raccomanda vigabatrin come trattamento di prima linea per gli spasmi infantili associati alla CDD e felbamato, clobazam, valproato sodico, lamotrigina e zonisamide per le crisi epilettiche generalizzate.

Un panel di esperti internazionali (Amin et al 2022) ha per lo più identificato come trattamento di prima linea degli spasmi epilettici associati a CDD una combinazione di steroidi e vigabatrin (n=15, 37.5%) e come trattamento di seconda linea la dieta chetogenica. Il 92.6% degli esperti (n=25) ha inoltre indicato Epidyolex (cannabidiolo) per il trattamento delle crisi epilettiche associate a CDD; sebbene Epidyolex non sia specificamente approvato nel CDD, alcune persone con diagnosi di CDD soddisfano anche i criteri per la sindrome di Lennox Gastaut e risultano pertanto eleggibili al trattamento con Epidyolex.

L'expert opinion presentata dall'Azienda (Dott. Specchio) riporta che nella pratica clinica dell'U.O. Epilessie Rare e Complesse dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma le crisi epilettiche associate a CDD vengono principalmente trattate con vigabatrin, clobazam, rufinamide, valproato, topiramato, lamotrigina, steroidi, dieta chetogenica.

Sebbene non vi siano prodotti medicinali autorizzati in EU con indicazione specifica per il trattamento delle crisi epilettiche associate al disturbo da carenza di CDKL5 (CDD), come standard of care si utilizzano i farmaci antiepilettici. Poiché le crisi epilettiche sono spesso refrattarie ai trattamenti disponibili, il bisogno terapeutico per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate al disturbo da deficit simil-chinasi ciclina-dipendente 5 (CDD) è ritenuto **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 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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Il ganaxolone è un analogo sintetico 3β -metilato del neurosteroido endogeno allopregnanolone, il metabolita del progesterone. Sebbene l'esatto meccanismo attraverso il quale ganaxolone esercita i suoi effetti terapeutici nel trattamento delle crisi epilettiche associate a CDD non è noto, si ritiene che i suoi effetti antiepilettici derivino dalla modulazione allosterica positiva dei recettori GABA-A, interagendo con un sito di riconoscimento distinto da altri modulatori allosterici dei recettori GABA_A.

Nello studio registrativo di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 17 settimane (Knight et al, 2022), pazienti di età compresa tra 2 e 21 anni con una variante CDKL5 patogena

o probabilmente patogena e almeno 16 crisi motorie maggiori (definite come crisi toniche-bilaterali, tonico-cloniche generalizzate, cloniche bilaterali, atoniche o da focali a tonico-cloniche bilaterali) per 28 giorni in ciascun periodo di 4 settimane di un periodo storico di 8 settimane, sono stati randomizzati a ricevere ganaxolone (n=50) o placebo (n=51). Inoltre, i soggetti dovevano presentare un'anamnesi di mancato controllo delle crisi nonostante un utilizzo appropriato di 2 o più farmaci antiepilettici. Tra i criteri di esclusione del trial vi era l'uso concomitante di ACTH, prednisone o altri glucocorticoidi; i soggetti precedentemente trattati con ACTH, prednisone o altri steroidi sistemici dovevano averli sospesi da almeno 28 giorni. I pazienti erano per lo più di sesso femminile (79,2 %; in linea con le caratteristiche demografiche del CDD) e in età pediatrica (bambini di età compresa tra 2 e 11 anni [82,2 %], adolescenti [16,8 %]). Il 96% dei pazienti era in trattamento con AED concomitanti. Il numero medio (DS) di AED concomitanti utilizzati dai soggetti era 2,2 (1,14) nel gruppo placebo e 2,6 (1,40) nel gruppo ganaxolone. Gli AED concomitanti più frequenti (\geq 10 pazienti) erano valproato, levetiracetam, clobazam e vigabatrin.

Durante il periodo di baseline di 6 settimane, la frequenza mediana di crisi epilettiche motorie maggiori per 28 giorni è stata 54.0 (IQR 31.3 – 147.3) per il gruppo ganaxolone e 49.2 (18.7- 120.0) per il gruppo placebo. Durante le settimane in doppio cieco (4 settimane di titolazione +13 settimane di mantenimento), la frequenza mediana di crisi epilettiche motorie maggiori per 28 giorni è stata 45.0 (IQR 23.5 – 106.3) per il gruppo ganaxolone e 55.5 (21.6 – 124.7) per il gruppo placebo.

La variazione percentuale rispetto al basale nella frequenza mediana di crisi motorie maggiori per 28 giorni nel periodo in doppio cieco di 17 settimane (endpoint primario di efficacia) è stata -6.9% (IQR -24.1 - 39.7) per i soggetti del gruppo placebo e -30.7% (-49.5 to -1.9) per i soggetti del gruppo ganaxolone. La stima Hodges-Lehmann della differenza mediana in risposta al ganaxolone rispetto al placebo è stata -27.1% (IC 95% da -47.9 a -9.6), ad indicare una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo.

La percentuale di soggetti con una riduzione \geq 50% dal basale alla settimana 17 del periodo in doppio cieco nella frequenza delle crisi motorie maggiori non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi ganaxolone (12/49, 24,5%) e placebo (5/51, 9,8%), corrispondente ad una differenza del 14.7% (IC al 95%: -4.7;33.8, p= 0,0643). Per questo motivo -sulla base della procedura gerarchica di testing prespecificata – la significatività statistica per gli endpoint successivi non è stata valutata.

Le percentuali di pazienti con almeno minimo miglioramento nella valutazione della scala CGI (impressione clinica globale del cambiamento) per miglioramento generale valutato dal genitore/caregiver [30/48, 63% vs 21/48, 44%; OR 1.87 (0.89-3.91)] e miglioramento generale valutato dal clinico [26/48, 54% vs 20/48, 42% OR 1.41 (0.68-2.94)] erano numericamente più elevate nel gruppo ganaxolone rispetto al gruppo placebo.

In conclusione:

Sebbene il trial registrativo sia stato condotto in pazienti con inadeguato controllo delle crisi nonostante il trattamento con altri farmaci antiepilettici, l'uso concomitante di ACTH, prednisone e altri corticosteroidi era motivo di esclusione dal trial. Pertanto, per via dei criteri di esclusione del trial, la terapia di base dei pazienti inclusi nel trial registrativo potrebbe non essere rappresentativa dello standard di cura attualmente utilizzato nella pratica clinica (che include l'uso di steroidi).

I risultati statisticamente significativi osservati sull'endpoint primario (variazione percentuale rispetto al basale nella frequenza mediana di crisi motorie maggiori) sono solo parzialmente supportati dai risultati osservati sugli endpoint secondari chiave (50% responders e CGI-I), che pur avendo mostrato un effetto numericamente favorevole per ganaxolone non hanno raggiunto la significatività statistica.

Pur in presenza di una significativa riduzione % nel numero di crisi motorie maggiori alla fine del periodo in doppio cieco, il numero mediano (in termini assoluti) di crisi epilettiche motorie maggiori rimane molto elevato anche nel gruppo trattato con ganaxolone (mediana 45 per 28 giorni). La frequenza di crisi

epilettiche motorie maggiori -utilizzato come endpoint primario- potrebbe non essere interamente rappresentativa della severità di malattia per via di comorbidità associate (in aggiunta alle crisi epilettiche) e per via del fatto che l'endpoint primario non tiene conto dei cluster di crisi epilettiche (che nella valutazione dell'endpoint primario sono stati equiparati ad una singola crisi).

Alla luce di tutto ciò le evidenze attualmente disponibili non consentono di valutare adeguatamente l'eventuale presenza di un valore terapeutico aggiunto rispetto all'attuale standard of care; il valore terapeutico aggiunto è considerato **non valutabile**.

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

E' stato applicato un downgrading perché, essendo il ganaxolone testato in add-on a diversi regimi di farmaci antiepilettici, l'analisi non consente di comparare l'effetto delle molteplici diverse combinazioni utilizzate in associazione. Inoltre, per l'endpoint Clinical Global Impression of Improvement (Parent/ Caregiver) è stato applicato un secondo downgrading poiché le analisi effettuate considerano solo coloro che hanno aderito al trattamento e non tutti i pazienti per i quali sono disponibili dati sui risultati. La qualità delle prove è pertanto considerata bassa.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **non valutabile** 3) qualità delle evidenze **bassa**, non può essere riconosciuta a ganaxolone l'innovatività.

Autore/i: AIFA

Domanda: Ganaxolone rispetto a placebo per trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate al disturbo da deficit simil-chinasi ciclina-dipendente 5 (CDKL5) (CDD)

Setting: pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni

Bibliografia: EPAR Ztalm (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ztalmy-epar-public-assessment-report_en.pdf); Knight EMP et al, Lancet Neurol. 2022 May;21 (5): 417-427

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ganaxolone	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione % rispetto al basale nelle frequenza di crisi motorie maggiori a 28 giorni (follow up: 13 settimane; valutato con: mediana)^a

1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	49 ^c	51	-		⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----	---	--	------------------	---------

Numero (%) di soggetti con una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale nella frequenza delle crisi motorie maggiori (valutato con: %)^d

1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	15/49 (30.6%) ^d	6/50 (12.0%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------------------	--------------	---------------	--	------------------	---------

Variazione del punteggio nella scala Clinical Global Impression of Improvement (Parent/ Caregiver) (follow up: 13 settimane)

1	studi randomizzati	molto serio ^{b,e}	non importante	non importante	non importante	nessuno	48 ^f	48	-		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	----------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----	---	--	---------------	---------

Variazione del punteggio nella scala Clinical Global Impression of Improvement (Clinician) (follow up: 13 settimane)

1	studi randomizzati	molto serio ^{b,e}	non importante	non importante	non importante	nessuno	48 ^g	48	-		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	----------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----	---	--	---------------	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Le crisi motorie maggiori, o crisi primarie, sono definite come crisi epilettiche toniche bilaterali (attività motoria sostenuta ≥ 3 secondi), tonico-cloniche generalizzate, cloniche bilaterali, atoniche/di caduta o focali o tonico-cloniche bilaterali.

b. Essendo il ganaxolone testato in add-on a diversi regimi di farmaci antiepilettici, l'analisi non consente di comparare l'effetto delle molteplici diverse combinazioni utilizzate in associazione

c. La variazione percentuale rispetto al basale della frequenza mediana delle crisi motorie maggiori nella fase di mantenimento era -6.49% per i soggetti del gruppo placebo e -29,39% per i soggetti del gruppo GNX. Lo spostamento mediano (median shift) tra i gruppi è stato -29,31% (IC 95%: -51,45; -8,90), indicando un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo GNX rispetto al placebo ($p = 0,0081$).

d. La differenza mediana tra gruppo ganaxolone e placebo è stata del 14,7% (IC al 95% da -4,7 a 33,8)

e. le analisi condotte considerano solo coloro che hanno aderito al trattamento e non tutti i pazienti per i quali sono disponibili dati sui risultati

f. Il 63% dei 48 pazienti nel gruppo ganaxolone rispetto al 44% dei 48 pazienti nel gruppo placebo è stato valutato con minimo miglioramento o migliorato (OR 1,87, IC al 95% da 0,89 a 3,91)

g. Il 54% dei 48 pazienti nel gruppo ganaxolone rispetto al 42% dei 48 pazienti nel gruppo placebo è stato valutato come minimo miglioramento o migliorato (OR 1,41, IC al 95% 0,68-2,94)