

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: CRYSVITA (burosumab)

Indicazione rimborsata: CRYSVITA è indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea (definita da un Rickets System Score ≥ 1.5), nei bambini di età compresa fra 1 e 12 anni all'avvio del trattamento e fino al raggiungimento della maturità scheletrica.

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
<p>Commento: Non esiste un trattamento specifico per il rachitismo ipofosfatemico X-linked. Generalmente la terapia è di supporto, mirata a ripristinare il deficit dei livelli plasmatici di fosforo e vitamina D attiva attraverso la supplementazione con fosfato orale e 1,25 diidrossivitamina D (calcitriolo e alfacalcidolo). I risultati della terapia convenzionale sono scarsi e comunque limitati al parziale miglioramento delle deformità delle ossa lunghe, mentre rimane controverso l'impatto sulla crescita e sulla statura definitiva dei soggetti trattati. La terapia è inoltre gravata da disturbi gastrointestinali, soprattutto nei bambini piccoli, e può determinare calcificazioni extrascheletriche (nefrocalcinosi) e sviluppo di iperparatiroidismo terziario. Residua, quindi, un bisogno terapeutico importante.</p>		
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
<p>Commento: Burosumab ha dimostrato di essere efficace nei bambini di età compresa tra 5 e 12 anni affetti da XLH migliorando significativamente i parametri radiologici del rachitismo, valutato sia con il Rickets System Score (RSS) che con la Radiographic Global Impression of Change (RGI-C). L'efficacia è risultata clinicamente più evidente nel sottogruppo di pazienti con valore di RSS ≥ 1.5 all'avvio del trattamento (RSS da 2.46 al basale a 0.97 alla settimana 40 e a 1.01 alla settimana 64, $p < 0.0001$; RGI-C +1.91 alla settimana 40 e +1.98 alla settimana 64, $p < 0.0001$). Sebbene preliminari, i risultati del significativo miglioramento del rachitismo (obiettivo secondario) sono confermati anche nei bambini di età compresa fra 1 e 4 anni: dopo 40 settimane di trattamento il punteggio RSS totale varia da 2.92 a 1.19 ($p < 0.0001$) e la RGI-C risulta ≥ 2 (miglioramento significativo) in tutti i 13 bambini. Non si può concludere, invece, per un chiaro beneficio su altri outcome rilevanti nella patologia d'interesse, quali la bassa statura o i parametri di QoL (es. il dolore osseo, la funzionalità motoria). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il trattamento con burosumab ha dimostrato di non essere associato a</p>		

<p>nessun evento avverso grave, anche se sono stati riportati: reazioni in sede di iniezione (57%), tosse (57%), cefalea (54%), dolore alle estremità (42%).</p> <p>Si sottolinea, inoltre, che i dati disponibili sono troppo a breve termine per la valutazione di alcuni importanti rischi potenziali quali la nefrocalcinosi e l'iperparatiroidismo terziario.</p> <p>C'è da tener presente che burosumab è stato studiato nei bambini fino a 12 anni di età, non ci sono dati in pazienti adolescenti, dove non è pertanto possibile prevedere un reale beneficio del trattamento.</p> <p>Infine, mancano dati di efficacia e sicurezza a lungo termine. A motivo dell'utilizzo di endpoint surrogati, e della dimostrazione di efficacia solo in una sottopopolazione di pazienti, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato moderato.</p>		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
<p>Commento:</p> <p>Gli studi registrativi UX023-CL201 e UX023-CL205 sono studi di fase 2, multicentrici, in aperto e non controllati. Il primo studio è di dose finding in cui sono stati confrontati due schemi posologici (ogni 2 e ogni 4 settimane) in bambini di età 5-12 anni. Il secondo studio, a singolo braccio, è stato condotto nella popolazione pediatrica di 1-4 anni di età. Nella valutazione GRADE_Pro gli studi vengono considerati di qualità bassa in quanto la randomizzazione riguarda soltanto i due dosaggi, e non esiste di fatto un gruppo di controllo.</p>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<p>Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività condizionata a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove bassa.</p>		

Domanda: Variazione della gravità del rachitismo con Crysvida (burosumab) in soggetti affetti da ipofosfatemia X-linked

Setting: Soggetti di età compresa tra 5 e 12 aa affetti da ipofosfatemia X-linked Ipofofosfatemia (XLH), con evidenza radiografica di malattia ossea, trattati con due differenti schemi posologici di Crysvida (burosumab)

Bibliografia: Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA et al. *Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia*. NEJM 378: 1987-1998; 2018
EPAR Crysvida http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf

Certainty assessment							No di pazienti		Delta a 40 wk vs basale		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Crysvida Q2W (burosumab ogni 2 settimane)	Crysvida Q4W (burosumab ogni 4 settimane)	Q2W	Q4W		
Variazione del Total Rickets Severity Score (follow up: 40 settimane)												
1	studi osservazionali ^a	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	26	26	-1.06 (p<0.0001)	-0.73 (p<0.0001)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Radiographic Global Impression of Change (follow up: 40 settimane)												
1	studi osservazionali ^a	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	26	26	1.66	1.47	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Variazione del Total Rickets Severity Score nel sottogruppo con RSS ≥1.5 (follow up: 40 settimane)												
1	studi osservazionali ^a	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	17	17	-1.68 (p<0.0001)	-1.29 (p<0.0001)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Radiographic Global Impression of Change nel sottogruppo con RSS ≥1.5 (follow up: 40 settimane)												
1	studi osservazionali ^a	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	17	17	2.02	1.80	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

Explanations

a. studio randomizzato, non controllato