

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: SPINRAZA (nusinersen)**Indicazione:** Spinraza è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	X
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.	
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.	
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.	
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.	
<p>Commento: Spinraza (nusinersen, ISIS 396443) rappresenta il primo farmaco con indicazione specifica per atrofia muscolare spinale (SMA), malattia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da degenerazione dei motoneuroni alfa presenti nelle corna anteriori del midollo spinale. La SMA rappresenta la più comune causa genetica di morte in età infantile ed una causa rilevante di morbidità nell'infanzia. Non esistono al momento altri trattamenti specifici per la SMA, tuttavia a partire dagli anni '90 la storia naturale della patologia è stata parzialmente modificata dall'avvento di nuove tecniche di ventilazione assistita e di strumenti di monitoraggio che hanno in parte migliorato prognosi, morbilità e mortalità specie per la SMA tipo I (la forma più frequente). Tra questi è utile annoverare la ventilazione non invasiva (NIV) e l'adozione della metodica di respirazione a pressione positiva intermittente (Bi-PAP, Bi-level Positive Airway Pressure). Non è possibile effettuare una comparazione diretta con altri prodotti eventualmente disponibili in commercio in quanto il profilo farmacodinamico di nusinersen è unico ed il trattamento della patologia finora solo sintomatico. Questa molecola rappresenterebbe infatti una nuova frontiera costituendo un trattamento alla radice dei meccanismi eziopatogenetici di malattia, ferme restando le succitate metodiche di supporto, comunque indispensabili oltre determinati livelli di disabilità (specie respiratoria). Il bisogno terapeutico è pertanto considerato massimo.</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.	
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.	X

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.	
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.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
Commento:		
<i>Le prove di efficacia si basano su endpoint primari che testano la funzione motoria ed il tempo alla morte/ventilazione permanente, dimostrando un incremento statisticamente significativo, tuttavia non è stato possibile stabilire correlazioni tra l'efficacia del farmaco ed i livelli di proteina SMN. Mancano inoltre dati di efficacia e sicurezza a lungo termine sia nei pazienti sintomatici sia in quelli presintomatici. Tuttavia in mancanza di alternative terapeutiche, il vantaggio terapeutico aggiunto è considerato rilevante.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabelle allegate GRADE)		
ALTA		
MODERATA		
BASSA		X
MOLTO BASSA		
Commento:		
<i>In termini di qualità delle prove, entrambi gli studi pivotal a supporto della richiesta di approvazione dell'EMA sono stati interrotti precocemente a seguito di analisi ad interim, consentendo il passaggio dei pazienti dal braccio di controllo a quello sperimentale. Inoltre, nonostante le opportune stratificazioni, i due bracci dello studio ENDEAR risultavano sbilanciati con un numero maggiore di soggetti a prognosi peggiore nel gruppo sperimentale rispetto al controllo. La principale criticità consiste tuttavia nel fatto che i dati esaminati (disponibili solo sull'EPAR, in quanto gli studi pivotal non sono stati pubblicati) non consentono una valutazione certa ed un'interpretazione univoca dei risultati. La qualità delle prove è pertanto considerata bassa.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività:		
In considerazione della rarità della patologia, in presenza di un bisogno terapeutico massimo e di valore terapeutico importante il giudizio complessivo sull'innovatività è positivo, pur a fronte di una qualità delle prove bassa.		

Data: luglio 2017

Domanda: Nusinersen rispetto a placebo per il trattamento della early onset SMA

Setting: pazienti pediatrici

Bibliografia: studio ENDEAR (fonte: dossier EMA; lo studio è concluso ma i risultati non sono pubblicati in esteso)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	nusinersen	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
percentuale di pazienti responder (analisi ad interim) (follow up: medio 183 giorni; valutato con: HINE Section 2 (motor milestones))												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{b,c}	20/51 (39.2%)	2/27 (7.4%)	non stimabile	32 più per 100 (da 9 più a 53 più) ^d	⊕⊕○○ BASSA	
percentuale di pazienti responder (follow up: medio 394 giorni; valutato con: HINE Section 2 (motor milestones)) ^e												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{b,c}	41/80 (51.2%)	0/41 (0.0%)	non stimabile	51 più per 100 (da 32 più a 66 più) ^f	⊕⊕○○ BASSA	
tempo alla morte o alla ventilazione permanente (n pazienti che muiono o vanno incontro a ventilazione meccanica permanente) (follow up: medio 394 giorni; valutato con: % pz che muiono o vengono ventilati in modo permanente)												
1	studi randomizzati	non importante	serio ^g	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^c	28/41 (68.3%)	31/80 (38.8%)	HR 0.53 (-- a --) ^h	16 meno per 100 (da -- a --)	⊕⊕○○ BASSA	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. esito valutato mediante scala non validata per i pazienti con SMA

b. studio non pubblicato; valutazione sulla descrizione contenuta nell'EPAR, dove l'analisi si è basata sui dati ad interim (183° giorno).

c. l'EPAR riporta i dati in modo frammentario

d. dato riportato nella tabella 4 a pag. 58 dell'EPAR

e. Motor Milestone responder: miglioramento in più categorie rispetto al peggioramento che avviene nella storia naturale di malattia. Il miglioramento è definito come incremento di almeno 2 punti nella capacità di calciare (o raggiungimento di punteggio massimo), o aumento di almeno 1 punto nelle motor milestones di controllo del capo, rotolamento, capacità di sedersi, gattonare, stare in piedi o camminare

f. dato riportato nel dossier registrativo

g. dato riportato nell'EPAR in modo incompleto

h. intervallo di confidenza non disponibile; valore della P riportato nel poster congressuale ma non sull'EPAR (P=0.0046)

Data: luglio 2017

Domanda: Nusinersen rispetto a placebo per il trattamento della later onset SMA

Setting: pazienti con SMA con insorgenza dei sintomi dopo i 6 mesi

Bibliografia: EPAR EMA; lo studio CHÉRISH che ha valutato l'uso del farmaco in questo setting di pazienti è concluso ma non è stato ancora pubblicato

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	nusinersen	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
variazione del punteggio sulla scala HFMSE a 15 mesi vs baseline (follow up: medio 15 mesi; valutato con: punteggio sulla scala HFMSE)												
1	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^{a,b}			-	mean 4.9 punti maggiore (0 a 0) ^c	⊕⊕○○ BASSA	

CI: Confidence interval

Explanations

a. il risultato a 15 mesi è ricavabile da una presentazione congressuale (Annual meeting American Academy of Neurology di aprile 2017)

b. nell'EPAR EMA il dato è riportato sotto forma di grafico, mentre la valutazione ai fini regolatori si basa sull'analisi ad interim prespecificata (=when all children had completed their 6-month assessment and ≥39 children had completed their 15-month assessment)

c. intervallo di confidenza non riportato. E' riportato il valore della P (P=0.0000001)