

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: OXERVATE (cenegermin)**

**Indicazione:** Trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti.

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	<b>X</b>
<b>MODERATO</b>	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.	
<b>SCARSO</b>	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.	
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
<b>Commento:</b>		
<p><i>Al momento non ci sono farmaci approvati specificatamente per il trattamento della NK.</i></p> <p><i>Le attuali opzioni terapeutiche utilizzate hanno infatti l'obiettivo di rallentare la progressione delle lesioni corneali e evitarne l'insorgenza di complicanze. In particolare, nelle NK di stadio II e III, dopo fallimento dei trattamenti non invasivi (lacrime artificiali, collirio di siero autologo e lenti a contatto terapeutiche), si ricorre a terapie chirurgiche invasive, quali la tarsorrafia, il ricoprimento congiuntivale e l'innesto di membrana amniotica.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	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.	
<b>IMPORTANTE</b>	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.	<b>X</b>
<b>MODERATO</b>	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.	
<b>SCARSO</b>	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.	
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>Commento:</b>		
<p><i>Negli studi registrativi OXERVATE® ha mostrato un tasso di guarigione completa, dopo 8 settimane di trattamento, superiore rispetto al veicolo: la guarigione completa è stata ottenuta nel 74% dei soggetti trattati con rhNGF 20 mcg/ml rispetto al 43% del gruppo trattato con veicolo nello studio NGF0212, e nel 69.6% dei soggetti in trattamento attivo vs il 29.2% del gruppo di controllo nello studio NGF0214. Nei pazienti affetti da NK di stadio II e III con lesioni corneali refrattarie a trattamenti non chirurgici convenzionali, il trattamento con cenergermin consente di modificare la storia naturale della malattia evitando il ricorso a procedure chirurgiche invasive.</i></p> <p><i>Nella valutazione complessiva del valore terapeutico aggiunto va tuttavia tenuto conto del fatto che l'assenza di un miglioramento significativo degli outcome funzionali (acuità visiva e sensibilità corneale) e la mancanza di dati di efficacia relativi al ritrattamento rappresentano delle aree di incertezza in relazione alla valorizzazione del farmaco.</i></p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)</b>		
<b>ALTA</b>		
<b>MODERATA</b>		
<b>BASSA</b>		<b>X</b>
<b>MOLTO BASSA</b>		
<b>Commento:</b>		
<p><i>Ai due trial registrativi di fase II randomizzati in doppio cieco vengono applicati i seguenti punti di downgrading:</i></p> <p><i>1) un punto relativamente alla trasferibilità dei risultati. Si evidenzia infatti che, tra tutti i soggetti esposti a rhNGF nel programma di sviluppo del farmaco, solo un esiguo numero è stato trattato con la formulazione poi selezionata per la commercializzazione (aggiunta di metionina) e che i risultati non hanno consentito di dimostrare in maniera inequivocabile un vantaggio significativo nel miglioramento degli outcome funzionali;</i></p> <p><i>2) un punto relativamente al basso retention rate osservato in entrambi gli studi prevalentemente per effetti collaterali. Le analisi aggiuntive sui casi osservati, imputando i dati mancanti come fallimenti o tramite metodi di imputazioni multiple, potrebbero non essere sufficienti a escludere un effetto confondente nell'impatto sugli outcome critici, soprattutto in considerazione dell'esigua numerosità dei soggetti arruolati.</i></p> <p><i>Sulla base di tali considerazioni, la qualità delle evidenze è giudicata bassa.</i></p>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<b>Riconoscimento dell'innovatività:</b>		
<p>Il bisogno terapeutico è riconosciuto come importante, il valore terapeutico aggiunto è considerato importante e la qualità delle evidenze è giudicata bassa. Trattandosi di un farmaco orfano, può essere riconosciuta l'innovatività.</p>		

**Domanda:** Cenegermin 20 mcg/ml rispetto a veicolo per il trattamento della cheratite neurotrofica di stadio moderato o severo

**Setting:** Cheratite neurotrofica di stadio 2 (PED) o 3 (ulcere corneali in assenza di necrosi asettica o perforazione)

**Bibliografia:** CHMP Assessment Report

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Cenegermin 20 mcg/ml	veicolo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Guarigione completa alla settimana 8 (fine trattamento) (follow up: 8 settimane; valutato con: % di soggetti con lesione corneale <0.5 mm - lettura centrale)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	37/50 (74.0%)	22/51 (43.1%)	<b>differenza percentuale 30.90</b> (10.60 a 51.13)	n.a.	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Guarigione completa alla settimana 8 (fine trattamento) (follow up: 8 settimane; valutato con: % di soggetti con lesione corneale <0.5 mm - lettura centrale)												
1 <sup>e</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	16/23 (69.6%)	7/24 (29.2%)	<b>differenza percentuale 40.4</b> (14.2 a 66.6)	n.a.	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Guarigione completa alla settimana 4 (follow up: 8 settimane; valutato con: % di soggetti con lesione corneale <0.5 mm - lettura centrale)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	29/50 (58.0%)	10/51 (19.6%)	<b>differenza percentuale 38.40</b> (18.96 a 57.83)	n.a.	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Mantenimento della guarigione completa (follow up: 48 settimane; valutato con: % di soggetti che mantengono la guarigione)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	28/35 (80.0%)	19/20 (95.0%)	non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

#### Explanations

**a.** Lo studio NGF0212 era uno studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, con controllo vs veicolo, multicentrico (interamente condotto in EU). I soggetti erano randomizzati 1:1:1 ai seguenti bracci di studio: - rhNGF 10 mcg/ml; - rhNGF 20 mcg/ml; - veicolo (lubrificante oculare senza conservanti).

**b.** L'end-point a 8 settimane è difficilmente comparabile tra i due studi in quanto, rispetto allo studio NGF0214, nello studio NGF0212, esso rappresentava un end-point secondario e non primario.

**c.** In merito alla trasferibilità dei risultati si evidenziano rilevanti incertezze in merito al fatto che, tra tutti i soggetti esposti a rhNGF nel programma di sviluppo del farmaco, solo un esiguo numero di soggetti è stato trattato con la formulazione poi selezionata per la commercializzazione (aggiunta di metionina) e che i risultati non hanno consentito di dimostrare in maniera inequivocabile un vantaggio significativo nel miglioramento degli outcome funzionali. Inoltre si sottolinea che i due studi presentano alcune differenze importanti in termini di caratteristiche della popolazione inclusa (es. diversa prevalenza di NK di stadio 2 e 3), di risposta anche nel braccio di controllo (43.1% e 29.2% rispettivamente negli studi NGF0212 e NGF0214), e di prevalenza di eventi avversi (51.9% dei soggetti trattati con rhNGF 20 mcg/ml nello studio NGF0212 vs 91.3% dei soggetti trattati con rhNGF 20 mcg/ml nello studio NGF0214) che non consentono di escludere un possibile effetto confondente dovuto alla differente distribuzione geografica e alle conseguenti differenze regionali in termini di management globale della patologia.

**d.** In entrambi gli studi si evidenzia un basso *retention rate* (circa il 30% dei soggetti in ciascuno studio abbandona lo studio, prevalentemente per effetti collaterali). Le analisi aggiuntive sui casi osservati, imputando i dati mancanti come fallimenti o tramite metodi di imputazioni multiple, potrebbero non essere sufficienti a escludere un effetto confondente nell'impatto sugli outcome critici, soprattutto in considerazione dell'esigua numerosità dei soggetti arruolati.

**e.** Lo studio NGF0214 era uno studio di fase 2, randomizzato, in doppio-cieco, con controllo vs veicolo, multicentrico (interamente condotto in USA). I soggetti erano randomizzati 1:1 ai seguenti bracci di studio: - rhNGF 20 mcg/ml; - veicolo. In questo studio è stata utilizzata una formulazione di rhNGF (e di veicolo) addizionate con L-metionina (quale anti-ossidante per stabilizzare la formulazione).