

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: MAVENCLAD (cladribina)

Indicazione: L'azienda chiede la rimborsabilità nei pazienti con sclerosi multipla *relapsing remitting* con alta attività di malattia, secondo la seguente definizione: "Pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMD; pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno".

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.	O
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.	X
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:		
<p><i>I pazienti con sclerosi multipla relapsing remitting (RR) ad elevata attività nonostante il trattamento con almeno un farmaco disease modifying (DM) e i pazienti con sclerosi multipla RR severa ad evoluzione rapida sono a rischio di progressione più rapida della disabilità. In questi pazienti lo scopo della terapia è di ottenere il miglior controllo della malattia in modo da ridurre la velocità di progressione della disabilità. In Italia i farmaci DM rimborsati con indicazione specifica in queste popolazioni di pazienti includono Tysabri, Gilenya, Lemtrada e Zynbri. La risposta dei pazienti al trattamento è tuttavia variabile, ed inoltre il profilo di sicurezza di questi farmaci è complesso. Esiste dunque il bisogno di ulteriori farmaci con diverso meccanismo d'azione e profilo di sicurezza.</i></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	O

	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.	X
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Un trattamento orale per la Sclerosi Multipla, somministrato in due soli cicli a distanza di 12 mesi l'uno dall'altro, senza necessità di ulteriori trattamenti almeno fino al quarto anno e senza la necessità di monitoraggi aggiuntivi, oltre al monitoraggio della conta linfocitaria da effettuarsi prima di ogni ciclo di somministrazione e dopo 2 e 6 mesi da ogni ciclo di somministrazione, rappresenta una novità rispetto ai farmaci DM attualmente disponibili.

Relativamente al confronto con le alternative terapeutiche disponibili, nel programma di sviluppo clinico di cladribina i seguenti fattori limitano tuttavia una adeguata quantificazione dell'effetto del trattamento nell'indicazione richiesta:

- *Lo studio CLARITY non ha incluso un comparatore attivo (il confronto è stato fatto verso placebo).*
- *Il sottogruppo di pazienti con alta attività di malattia deriva da un'analisi di sottogruppo post-hoc.*
- *I pazienti inclusi nello studio registrativo Clarity hanno un'attività di malattia relativamente bassa, inferiore rispetto a quella della popolazione di pazienti inclusa negli studi regolatori di altri prodotti DMD approvati", come dimostrato dall'ARR osservata nel gruppo PBO dei diversi studi.*

L'azienda ha presentato i risultati di una network metanalisi. I risultati di questo confronto indiretto rispetto agli altri farmaci "di seconda linea" in Italia ha mostrato risultati in termini di efficacia numericamente sfavorevoli per cladribina 3,5 mg/kg rispetto a alemtuzumab 12 mg al giorno e natalizumab 300 mg ogni 4 settimane. I risultati del confronto tra cladribina 3.5 mg/kg con fingolimod 0.5 mg al giorno e daclizumab HYP 150 mg ogni 4 settimane –sugli outcome rispetto ai quali c'era una numerosità sufficiente per fare un confronto- sono numericamente comparabili. Occorre sottolineare che i trial inclusi sono stati condotti in un lungo periodo di tempo di circa 30 anni, ed in questo intervallo di tempo l'algoritmo di trattamento e i criteri diagnostici per la SMRR sono cambiati, il che ha un impatto sulla generalizzabilità dei risultati. Inoltre, poiché nei diversi studi inclusi nella metanalisi sono state utilizzate diverse definizioni di alta attività di malattia e i sottogruppi con alta attività di malattia sono definizioni post hoc, in RCT di grandi dimensioni che non avevano la potenza statistica per identificare differenze statisticamente significative nel sottogruppo con alta attività di malattia, i confronti tra sottogruppi nelle network meta-analysis presentano un alto grado di incertezza (Huisman et al, 2017).

Il valore terapeutico aggiunto viene quindi considerato scarso, in quanto l'unico vantaggio realmente apprezzabile rispetto alle alternative potrebbe risiedere nello schema di somministrazione.

QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		X

Commento:

Lo studio CLARITY non ha incluso un comparatore attivo (il confronto è stato fatto verso placebo); il

sottogruppo di pazienti con alta attività di malattia deriva da un'analisi di sottogruppo post-hoc, che include solo il 30% dei pazienti; l'endpoint per la valutazione della disabilità sostenuta a 6 mesi è una valutazione post hoc. Per questi motivi, applicando il metodo GRADE, la qualità delle evidenze disponibili risulta molto scarsa.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

non si attribuisce l'innovatività a Mavenclad (cladribina) in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato; 2) valore terapeutico aggiunto scarso; 3) qualità delle evidenze molto bassa.

Domanda: cladribina rispetto a placebo per Sclerosi Multipla relapsing remitting nei pazienti con alta attività di malattia

Setting: pazienti ambulatoriali

Bibliografia: Giovannoni G et al., N Engl J Med 2010; EPAR EMA

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	cladribina	placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Annualized Relapse Rate [CLARITY] (follow up: 96 settimane)												
1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	-/433	-/437	Tasso di rapporti (rate ratio) 0.43 (0.34 a 0.54)	-	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Progressione disabilità confermata a 3 mesi [CLARITY] (follow up: 96 settimane; valutato con: EDSS)												
1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^d	58/433 (13.4%)	82/437 (18.8%)	HR 0.67 (0.48 a 0.93)	58 meno per 1.000 (da 12 meno a 93 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Progressione disabilità confermata a 6 mesi [CLARITY] (follow up: 96 settimane; valutato con: EDSS)												
1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^d			HR 0.53 (0.36 a 0.79)	1 meno per 1.000 (da 0 meno a 1 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale

Explanations

a. Studio CLARITY, studio randomizzato controllato di fase 3 verso placebo

- b. Confronto verso placebo anziché verso comparatore attivo
- c. Solo circa il 30% della popolazione inclusa presenta alta attività di malattia (definizione *post hoc*);
- d. Lo studio pubblicato non riporta la valutazione della progressione della disabilità confermata a 6 mesi, ritenuto un outcome clinicamente rilevante (la valutazione di questo outcome è stata effettuata solo post-hoc ed è presente solo nell'EPAR)