

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: OCREVUS (ocrelizumab)**

Indicazione: trattamento di pazienti adulti affetti da:

- forme recidivanti di Sclerosi Multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche (cfr. paragrafo 5.1 del RCP);
- Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata di malattia e livello di disabilità, con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (cfr. paragrafo 5.1 RCP).

L'azienda richiede il riconoscimento dell'innovatività esclusivamente per l'indicazione del trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata di malattia e livello di disabilità, con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

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.	
Commento: <i>Non esistono ad oggi opzioni terapeutiche approvate. I farmaci approvati nella SMR non hanno dimostrato efficacia nella SMPP. Nella pratica clinica si usano farmaci immunosoppressori off label, quali micofenolato mofetile, ciclofosfamide, mitoxantrone e rituximab.</i>		
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.	
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.	X

ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
Commento: <i>L'entità dell'effetto sulla misura di esito primaria, CDP per 12 settimane, è limitata ad una riduzione del 24%, corrispondente ad una differenza assoluta del 3.8% (HR 0.76 [95% CI: 0.59, 0.98], p = 0.0321). L'analisi Kaplan-Meier del tempo alla progressione ha mostrato una separazione delle curve dopo 12 settimane di trattamento con una minore proporzione di pazienti trattati con Ocrevus in progressione rispetto al placebo per tutto il periodo di trattamento, ma non vi è evidenza di ulteriore separazione delle due curve nel tempo. Inoltre, dopo 120 settimane di trattamento (la durata minima della fase in doppio cieco) il gruppo con Ocrevus ha fatto registrare il 30.2% degli eventi di progressione rispetto al 34% osservato nel placebo, con una differenza assoluta di solo il 3.8% e un NNT di 27. Pertanto, pur riconoscendo che il farmaco abbia indotto degli effetti statisticamente significativi (peraltro con un livello di significatività inferiore a quello richiesto dall'EMA per un'indicazione basata su un solo studio) in una popolazione per la quale non sono disponibili alternative terapeutiche con indicazione autorizzata, il beneficio terapeutico aggiunto è da considerarsi di scarsa entità.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		
MODERATA		X
BASSA		
MOLTO BASSA		
Commento: <i>L'evidenza di efficacia nella SMPP si basa su un solo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti nelle fasi precoci del decorso della malattia, cui si è attribuito un downgrade di 1 livello per imprecisione in presenza di un intervallo di confidenza 95% ampio intorno alla stima dell'effetto e per indirectness relativa alla popolazione inclusa nello studio. Lo studio ha dimostrato la superiorità di Ocrevus verso il placebo, ma la significatività statistica è inferiore (p = 0.0321) a quella richiesta per un'indicazione basata su un solo studio registrativo (cfr. EPAR). Per tali ragioni, globalmente la qualità delle evidenze è da considerarsi moderata.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: in considerazione di un bisogno terapeutico massimo, di un valore terapeutico aggiunto scarso, qualità delle prove moderata, e in accordo a quanto stabilito nella Determina AIFA sull'innovatività, non può essere riconosciuto a ocrelizumab il requisito di innovatività per l'indicazione SMPP.		

Domanda: ocrelizumab rispetto a placebo per il trattamento della Sclerosi Multipla Primaria Progressiva (SMPP)

Setting: pazienti adulti con SMPP in fase precoce

Bibliografia: EPAR EMA; ORATORIO (STUDY WA25046); Montalban et al., N Engl J Med 2017

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	ocrelizumab	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Primary endpoint: 12-Week Confirmed Disability Progression (CDP) (follow up: 120 settimane; valutato con: riduzione del numero di eventi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante _{a,b}	serio ^c	nessuno	160/488 (32.8%)	96/244 (39.3%)	HR 0.76 (0.59 a 0.98)	77 meno per 1.000 (da 6 meno a 138 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Secondary endpoint: 24-week Confirmed Disability Progression (CDP) (follow up: 120 settimane; valutato con: riduzione del numero di eventi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante _{b,d}	serio ^e	nessuno	144/488 (29.5%)	87/244 (35.7%)	HR 0.75 (0.58 a 0.98)	75 meno per 1.000 (da 6 meno a 131 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

a. pre-specified non-powered subgroup analyses of the primary endpoint indicate that patients who are younger or those with T1 Gd-enhancing lesions at baseline receive a greater treatment benefit than patients who are older (maximum age 55 years) or without T1 Gd-enhancing lesions [≤ 45 years: HR 0.64 (0.45, .0.92), >45 years: HR 0.88 (0.62, 1.26); with T1 Gd-enhancing lesions at baseline: HR 0.65 (0.40-1.06), without T1 Gd-enhancing lesions at baseline: HR 0.84 (0.62-1.13)]. Moreover, post-hoc analyses suggested that younger patients with T1 Gd-enhancing lesions at baseline have the better treatment effect [≤ 45 years: HR 0.52 (0.27-1.00); ≤ 46 years (median age of the WA25046 study); HR 0.48 (0.25-0.92); <51 years: HR 0.53 (0.31-0.89)]. Differences between gender were noted: male patients showed a greater reduction in 12-week CDP in the OCR versus placebo groups (HR 0.61 [95% CI 0.43, 0.88], $p = 0.0071$) compared with female patients (HR 0.94 [95% CI 0.66, 1.36]; $p = 0.7573$; $p = 0.0962$).

b. the identification of the patient population that may benefit the most from the OCZ was based on the provided subgroup analyses; this was the reason for the amended indication in the PPMS patients with "early disease".

c. 95% CI included both no effect and appreciable benefit; even if the only main study met its primary endpoint (24% reduction in the risk of 12-week CDP in the treatment group with OCZ compared with placebo, the demonstrated level of $P < 0.05$ was not compelling and it should be stricter as required; statistical evidence stronger than $p < 0.05$ on the primary endpoint would be required for a single pivotal trial, as highlighted by SAG Neurology experts and in the CHMP interactions at the time before the MAA; so the preferable more conservative significance level ($P < 0.01$) in the power calculation was not reached for a single pivotal trial. Moreover, the study was not powered to demonstrate efficacy differences between subgroup analyses.

d. the treatment effect of OCZ on the secondary endpoint of time to onset of 24-week CDP was explored in the same subgroups as for the primary endpoint. Consistent with the results of the subgroup analysis for the primary endpoint, numerical differences in treatment effect were observed within some subgroups including sex and age. Patients ≤ 45 years of age showed a greater reduction in 24-week CDP in the OCR versus placebo groups (HR 0.61 [95% CI 0.42, 0.90], $p = 0.0114$) compared with patients > 45 years of age (HR 0.92 [95% CI 0.63, 1.34], $p = 0.6478$; interaction $p = 0.1558$). Male patients showed a greater reduction in 24-week CDP in the OCR versus placebo groups (HR 0.64 [95% CI 0.44, 0.93], $p = 0.0184$) compared with female patients (HR 0.89 [95% CI 0.61, 1.31]; $p = 0.5632$; interaction $p = 0.2091$). No difference was observed between patients with or without T1 Gd-enhancing lesions.

e. 95% CI included both no effect and appreciable benefit. The preferable more conservative significance level ($P < 0.01$) in the power calculation was not reached for a single pivotal trial. Moreover, the study was not powered to demonstrate efficacy differences between subgroup analyses and thus results may be difficult to interpret with regards to selection/restriction of the PPMS patient population.