

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: QARZIBA (precedentemente denominato Dinutuximab beta EUSA) (**Dinutuximab beta**)

Indicazione: Dinutuximab beta EUSA è indicato nel trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali, nonché in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate.

In pazienti con una storia clinica di malattia recidivante/refrattaria e in pazienti che non hanno conseguito una risposta completa dopo una terapia di prima linea, Dinutuximab beta EUSA deve essere associato a terapia con interleuchina-2 (IL-2).

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>Attualmente non esistono opzioni terapeutiche autorizzate e rimborsate sia nel setting ad alto rischio che nel setting recidivato/refrattario, pertanto il bisogno terapeutico è da considerarsi massimo.</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.	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>Il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi importante, in quanto in entrambi i setting di malattia Dinutuximab beta ha mostrato un beneficio in termini di Overall Survival a 3 anni (alto rischio) e a 5 anni (recidivato/refrattario) rispetto ai controlli storici.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		
MODERATA	Alto rischio	X
BASSA		
MOLTO BASSA	Recidivato/refrattario	X
Commento: <i>Nel setting ad alto rischio la qualità delle prove è da considerarsi moderata, in quanto le evidenze derivano da un trial randomizzato, a cui viene applicato un downgrading per il disegno dello studio (entrambi i bracci contengono dinutuximab in quanto lo studio aveva l'obiettivo di confrontare il dinutuximab beta in monoterapia versus dinutuximab beta più interleuchina-2).</i> <i>Nel setting recidivato/refrattario la qualità delle prove è da considerarsi molto bassa in quanto le evidenze derivano da uno studio osservazionale a cui viene applicato un downgrading per la validità interna.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: Nel setting ad alto rischio si attribuisce l'innovatività a dinutuximab beta EUSA in considerazione del 1) bisogno terapeutico massimo; 2) valore terapeutico aggiunto importante; 3) qualità delle evidenze moderata. Nel setting recidivato/refrattario non si attribuisce l'innovatività a dinutuximab beta EUSA in considerazione del 1) bisogno terapeutico massimo; 2) valore terapeutico aggiunto importante; 3) qualità delle evidenze molto bassa.		

Domanda: Dinutuximab beta EUSA per i pazienti con neuroblastoma

Setting: pazienti con neuroblastoma ad alto rischio

Bibliografia: EPAR EMA

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	dinutuximab beta EUSA	[confronto]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Event Free Survival (follow up: 3 anni; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	Dinutuximab beta + IL-2 61.2%	Dinutuximab beta 55.4%	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval

Explanations

a. Studio APN311-302: Analisi dei dati sull'efficacia e sulla sicurezza di dinutuximab beta collezionati nello studio 1.5 sul neuroblastoma ad alto rischio (HRNBL1) condotto da SIOPEN.

b. Si applica un *downgrading* in quanto manca un controllo attivo, in entrambi i bracci è presente il trattamento con dinutuximab beta con e senza IL-2.

Domanda: Dinutuximab beta EUSA per i pazienti con neuroblastoma

Setting: pazienti con neuroblastoma nel setting recidivato/refrattario

Bibliografia: EPAR EMA; Mueller I, et al. MAbs. 2018

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	dinutuximab beta EUSA	[confronto]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Event Free Survival a 4.9 anni (valutato con: %)												
1 ^a	studi osservazionali	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	18.1%		non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Overall Survival a 4.9 (valutato con: %)												
1 ^a	studi osservazionali	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	41.2%		non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

Explanations

a. Mueller I, et al. MAbs. 2018

b. Come riportato sull'EPAR: "As expected for compassionate use (study APN311-303), the patient population is extremely heterogeneous, including both first-line and refractory/relapsed patients. Furthermore, due to the retrospective nature of the data collection, there was a substantial amount of missing data, especially for prognostic factors; these data could not be retrieved in spite of the Applicant's review of the data. As a consequence of this design, population (selection bias), application of treatment (no prospective treatment protocol), data recording (possible lack of standardization) and measurement of outcomes could potentially be affected."