

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: OPDIVO (nivolumab)

Indicazione: OPDIVO in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa

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.	X
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.	O
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: <i>L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi importante.</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.	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 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.	X
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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: <i>Nivolumab ha dimostrato un vantaggio rispetto a ipilimumab in termini di Relapse Free Survival, con una mRFS di 30,75 mesi rispetto ai 24,08 mesi (HR:0,66, 95%CI: 0,54-0,81) ad un follow-up minimo di 24 mesi.</i>		

Non sono disponibili dati di OS sufficientemente maturi. Poiché la RFS può essere considerato un endpoint surrogato dell'Overall Survival, sulla base delle evidenze attualmente disponibili il valore terapeutico aggiunto di Opdivo in questa indicazione può essere considerato moderato.		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)		
ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: CHECKMATE 238 è un trial randomizzato cui non viene applicato alcun downgrading.		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Si può riconoscere il carattere di innovatività a Opdivo in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto moderato (rispetto ad un comparatore attivo) 3) qualità delle evidenze alta.		

Domanda: Dovrebbe nivolumab rispetto a ipilimumab essere utilizzato nei pazienti affetti da melanoma resecato

Setting: melanoma in fase adiuvante

Bibliografia: Weber et al, NEJM 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	nivolumab	ipilimumab	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
RelapseFree Survival (follow up: minimo 24 mesi; valutato con: %)												
1 *	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	171/453 (37.7%)	221/453 (48.8%)	HR 0.66 (0.54 a 0.81)	131 meno per 1.000 (da 69 meno a 185 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. EPAR EMA; Weber et al NEJM 2017