

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 19-23 maggio 2025

Medicinale: **ZYNZY (retifanlimab)**

Indicazione autorizzata: **“ZYNZY è indicato in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule di Merkel (Merkel cell carcinoma - MCC) metastatico o recidivato localmente avanzato non resecabile né candidabile a radioterapia”.**

Indicazione oggetto della rimborsabilità: **“ZYNZY è indicato in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule di Merkel (Merkel cell carcinoma - MCC) recidivato localmente avanzato non resecabile né candidabile a radioterapia”**

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>Nel MCC recidivato localmente avanzato “non resecabile né candidabile a radioterapia” non è possibile individuare alcun comparatore approvato e rimborsato in Italia con tale indicazione; vengono utilizzati off-label i chemioterapici indicati per altre neoplasie neuroendocrine, in particolare i regimi a base di platino/etoposide, ottenendo nelle casistiche storiche¹ risultati subottimali in termini di risposte obiettive (ORR 47%) e di sopravvivenza globale (OS mediana di circa 24 mesi).</i> Poiché i trattamenti attualmente utilizzati in questo setting non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, il bisogno terapeutico è da considerarsi IMPORTANTE.		
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	O

	cl 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.	O
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>Lo studio registrativo a supporto dell'indicazione è lo studio POD1UM-201, uno studio di fase II ongoing, open-label, a braccio singolo, multicentrico, che ha valutato retifanlimab in pazienti adulti con MCC metastatico o recidivato localmente avanzato; tale disegno di studio è giustificato dalla rarità della patologia. Sono stati arruolati 101 naïve alla chemioterapia, di cui 91 in stadio metastatico e <u>solo 10 in stadio recidivato localmente avanzato, oggetto della indicazione ristretta</u>. Limitatamente a tale popolazione, la ORR è stata del 60% con 3 pazienti che hanno riportato una risposta completa (CR) e 3 pazienti che hanno riportato una risposta parziale. Tra gli obiettivi secondari di importanza clinica, sia la PFS mediana che la OS mediana non sono stati raggiunti (rispettivamente solo 3/10 pazienti ed 1/10 con l'evento) ad un follow-up mediano di 35,7 mesi.</i> In considerazione dell'esiguo numero di pazienti arruolati corrispondenti all'indicazione ristretta e dell'immaturità dei dati di PFS e OS, il valore terapeutico aggiunto attualmente si ritiene non valutabile.		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio di coorte, senza criteri di downgrading; pertanto, la qualità delle prove è da considerarsi BASSA.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Non si riconosce l'innovatività a ZYNYZ (retifanlimab) in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico importante, del valore terapeutico aggiunto non valutabile e della qualità delle evidenze bassa.		

Domanda: ZYNYZ in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule di Merkel (Merkel cell carcinoma - MCC)

Setting: trattamento di prima linea di **pazienti adulti con carcinoma a cellule di Merkel (Merkel cell carcinoma - MCC) recidivato localmente avanzato non resecabile né candidabile a radioterapia**

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ZYNYZ	NIENTE	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

OBJECTIVE RESPONSE RATE (follow up: mediana 17.6 mesi; valutato con: %)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	6/10 (60%)		non stimabile		 bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------	--	---------------	--	--	---------

PROGRESSION FREE SURVIVAL (follow up: mediana 9.3 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	la PFS mediana è risultata è risultata non raggiunta (IC95%: 1,84; NE).			 bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	--	--	--	---------

OVERALL SURVIVAL (follow up: mediana 36 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product))

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	la OS mediana è risultata non raggiunta (IC95%: 17,08; NE)			 bassa	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	--	--	--	------------

CI: Confidence interval

a: EPAR; *study report* con follow up aggiornato a 36 mesi.