

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Zalmoxis (Linfociti T allogeni geneticamente modificati)

Indicazione: Zalmoxis è indicato come trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
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.	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.	
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.	
<p><i>Commento: attualmente il trapianto aploidentico può essere effettuato con due approcci differenti: T-deplezione ex vivo e T-deplezione in vivo (p.e. trapianto aploidentico T-repleto con infusione di ciclofosfamide post trapianto). Entrambe le tecniche possono essere considerate alternative terapeutiche a Zalmoxis, e permettono di effettuare trapianti da donatori aploidentici. Il loro impatto terapeutico è comunque limitato da una non trascurabile mortalità correlata al trapianto e/o insorgenza di GvHD.</i></p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
IMPORTANTE	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.	
MODERATO	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
SCARSO	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.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<p><i>Commento: il valore terapeutico aggiunto è stato giudicato MODERATO in quanto l'endpoint primario dello studio registrativo TK007 (conta di linfociti CD3+ circolanti $\geq 1.000/\mu\text{L}$ al giorno +21 post-trapianto) si qualifica come esito surrogato di beneficio clinico. Si riconosce che le analisi matched pair vs. controlli storici da registro EBMT hanno valutato outcome clinicamente rilevanti, quali l'OS, l'incidenza di GvHD, l'incidenza di recidiva di malattia, la mortalità non dipendente dalla malattia e la DFS, ma l'apparente vantaggio in molti di questi outcome, tra cui la sopravvivenza globale (effetto che se confermato configurerebbe un valore terapeutico importante) appare</i></p>		

<i>attualmente solo suggestivo e necessita di essere confermato in studi di confronto diretto vs. le alternative attualmente disponibili (studio TK008 attualmente in corso).</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (motivare le risposte in base alla griglia predisposta)		
ALTA		
MODERATA		
BASSA		
MOLTO BASSA		X
Commento: essendo disponibile un unico studio (TK007) non randomizzato la qualità delle prove parte da un livello basso. Non sono stati individuati criteri di upgrading della qualità. Poiché l'esito primario dello studio (immunoricostruzione) non è clinicamente riconosciuto è stato applicato un punto di downgrading. La qualità delle attuali prove di efficacia è stata quindi complessivamente definita MOLTO BASSA.		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività:		
<i>L'innovatività non può essere attribuita a Zalmoxis, in considerazione:</i>		
<p>1) di un bisogno terapeutico giudicato moderato, in quanto sono disponibili altre tecniche di trapianto aploidentico che, sebbene limitate da una non trascurabile mortalità correlata al trapianto e/o insorgenza di GvHD, sono attualmente considerate valide alternative terapeutiche.</p> <p>2) di un valore terapeutico aggiunto giudicato moderato in quanto il beneficio clinico nello studio registrativo TK007 è dimostrato primariamente su esiti surrogati. Gli outcome clinicamente rilevanti valutati tramite analisi matched-pair vs. controlli storici sono suggestivi di beneficio clinico rispetto alle alternative terapeutiche attualmente disponibili, ma necessitano di ulteriore conferma in studi di confronto diretto (studio TK008 attualmente in corso).</p> <p>3) di una qualità delle prove giudicata molto bassa, in quanto è disponibile un unico studio (TK007) non randomizzato con limiti di validità esterna dei risultati (l'esito primario dello studio non è un endpoint clinicamente riconosciuto).</p>		

Allegato 1. GRIGLIA PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DELLE PROVE DI EFFICACIA

Titolo dello studio	<i>A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV-TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with hematological malignancies. (TK007)</i>
Tipo di studio	Open-label, non-randomized, multicenter, international phase I/II study
Popolazione	Pazienti affetti da neoplasie ematologiche candidati a trapianto allogenico aploidentico
Trattamento	The treatment phase lasted approximately four months starting 21 to 49 days after HSCT. The initial dose of MM-TK cells was given in absence of immune-reconstitution and/or GvHD. The treatment plan consisted of up to 4 monthly IV infusions given at the following doses: - first dose: 1×10^6 or 1×10^7 cells/kg - second dose: 1×10^7 cells/kg - third dose: 1×10^6 cells/kg plus interleukin-2 (1×10^6 IU/m ² subcutaneously for five days) - fourth dose: 1×10^7 cells/kg plus interleukin-2 (1×10^6 IU/m ² subcutaneously for five days). Long-term follow-up was related to patient outcome.
End-point (primario)	Immunoricostruzione (number (%)) of patients reaching CD3+ $\geq 100/\mu\text{L}$ and/or CD4+ and/or CD8+ cell count $\geq 50/\mu\text{L}$.
Tempistiche	Arruolamento: 70 mesi; Main phase: 11 anni e 3 mesi.
CRITERI DI DOWN-GRADING	
Validità interna	- Limiti gravi (-1 punto) - Limiti molto gravi (- 2 punti)
Criteri per la valutazione della validità interna	<ul style="list-style-type: none"> • randomizzazione e assegnazione ai gruppi di intervento/ confronto, cecità nella assegnazione del trattamento (allocation concealment): • applicazione di intention to-treat: X scelta di esiti che rispondono alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio: endpoint primario (immunoricostruzione) non clinicamente riconosciuto • impiego della cecità rispetto al tipo di esito primario scelto: • scelta del comparator ottimale (per farmaco e dose): • completezza del follow-up: • coincidenza fra esiti primari dichiarati nel protocollo e valutati/riportati nello studio (<i>selective outcome reporting bias</i>): • interruzione precoce dello studio per eccesso di beneficio (<i>early stopping for benefit, cross over</i>):
Validità esterna	- Alcune incertezze (- 1 punto): - Importanti incertezze (- 2 punti)
Precisione dei dati	- Grave imprecisione (-1 punto) - Molto grave imprecisione (- 2 punti)
Publication/reporting bias	- Fortemente sospettabile (- 1 punto) - Molto fortemente sospettabile (- 2 punti)
Risultati incoerenti se gli RCT sono più di 1	- Incoerenza dei risultati di studi diversi (o di sottogruppi) sullo stesso quesito (- 1 punto) - Grave incoerenza dei risultati di studi diversi (o di sottogruppi) sullo stesso quesito (- 2 punti)
CRITERI DI UP-GRADING	
Associazione intervento-esito	- Associazione forte (se RR* >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile) (+1 punto) - Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10) (+ 2 punti)
Evidenza di gradiente dose-risposta	- Presente: +1 punto
Permanenza di effetto anche se ridotto eliminati i possibili fattori di confondimento e bias	- +1 punto

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULLA QUALITA' DELLE PROVE	
Tipologia di studi	Gradazione della qualità delle evidenze
<ul style="list-style-type: none"> - Trial randomizzati - Studi osservazionali con doppio up-grading 	Alta
<ul style="list-style-type: none"> - Trial randomizzati con singolo down-grading - Studi osservazionali con singolo up-grading 	Moderata
<ul style="list-style-type: none"> - Trial randomizzati con doppio down-grading - Studi osservazionali 	Bassa
<ul style="list-style-type: none"> - Trial randomizzati con triplo down-grading X <u>Studi osservazionali con singolo down-grading</u> - Case-series/case reports 	<u>Molto bassa</u>