

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: BAVENCIO (avelumab)

Indicazione: Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (*Merkel Cell Carcinoma, MCC*) metastatico.

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.	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.	
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>Commento: <i>ad oggi non esistono alternative terapeutiche che presentano in scheda tecnica l'indicazione carcinoma a cellule di Merkel. Vengono utilizzati off-label i chemioterapici utilizzati nelle altre neoplasie neuroendocrine. Tali trattamenti in prima linea offrono risultati in termini di ORR, ma rapidamente il tumore sviluppa chemioresistenza. In seconda linea e successive le chemioterapie offrono scarsi risultati. Per tali ragioni il bisogno terapeutico è da considerarsi 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).</i></p>		
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.	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.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
Commento: <i>i risultati derivano da due trial di Fase II a singolo braccio (uno per i pazienti refrattari, uno per i pazienti naïve alla chemioterapia), ma tale disegno di studio è giustificato dalla rarità della patologia. Pertanto il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi moderato (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).</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabelle GRADE allegate)		
ALTA		
MODERATA		
BASSA		X
MOLTO BASSA		X
Commento: <i>i risultati derivano da trial di Fase II a singolo braccio, pertanto la qualità delle prove è da considerarsi bassa (studio osservazionale senza downgrading) nel setting refrattario e molto bassa (studio osservazionale con un punto di downgrading) nel setting naïve alla chemioterapia.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: si può riconoscere l'innovatività di tipo condizionato ad avelumab in considerazione del: 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle prove bassa/molto bassa in un setting di patologia di estrema rarità.		

Domanda: Avelumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da Carcinoma a cellule di Merkel metastatico (mMCC) precedentemente trattato con chemioterapia

Setting: pazienti adulti affetti da Carcinoma a cellule di Merkel metastatico (mMCC) precedentemente trattato con chemioterapia

Bibliografia: EPAR EMA; Kaufman HL et al, Lancet Oncol 2016

Valutazione della qualità							№ di pazienti	Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Avelumab	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Objective Response (median follow-up time ≥ 18 months follow-up)											
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	29/88 pazienti (33%; 95% CI: 23,3-43,8)			⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
6-month Durable Response Rate (≥ 18 months follow-up)											
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	30,6% (95% CI: 20,9-40,3)			⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Median Overall Survival at ≥ 18 months of follow-up											
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	12.6 mesi (95% CI: 7.5-19.0)			⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Progression Free Survival rate at 18 months											
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	29% (95% CI: 21-41)			⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence Interval

Domanda: Avelumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da Carcinoma a cellule di Merkel metastatico (mMCC) *naïve* alla chemioterapia

Setting: pazienti adulti affetti da Carcinoma a cellule di Merkel metastatico (mMCC) *naïve* alla chemioterapia

Bibliografia: EPAR EMA

Valutazione della qualità							№ di pazienti	Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Avelumab	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Confirmed Objective Response Rate (of 14 patients with ≥6 months of follow-up)											
1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	71.4% (95% CI: 41.9-91.6)			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Confirmed Objective Response Rate (of 29 patients with ≥ 13 weeks of follow-up)											
1	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	62.1% (95% CI: 42,3-79.3)			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence Interval

Explanations

a. I dati relativi ai pazienti *naïve* alla chemioterapia sono altamente immaturi (*downgrading* per assenza di completezza del follow-up), infatti dei 112 pazienti di cui è previsto l'arruolamento, si dispongono i dati esclusivamente di 14 pazienti con oltre 6 mesi di follow up e di 29 pazienti con oltre 13 settimane di follow up.