

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: RYDAPT (Midostaurina)**

Indicazione (da RCP): in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva.

Il farmaco è ammesso alla rimborsabilità limitatamente alla seguente indicazione: *“in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva”*. Di conseguenza la valutazione dell'innovatività può riferirsi esclusivamente a questo setting.

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>Commento: <i>il trattamento di elezione di prima linea per i pazienti con AML candidabili a chemioterapia intensiva (l'unica opzione potenzialmente curativa) è costituito da regimi polichemioterapici basati sulla combinazione di citarabina ed antracicline, o citarabina e fludarabina. La percentuale di pazienti che ottiene una remissione a lungo termine di malattia con questi trattamenti è compresa tra il 40 e il 60%, a seconda delle comorbidità e dei fattori di rischio presenti alla diagnosi. Dati di letteratura (vedi p.e. Marcucci G. et al., JCO 2007 e Schlenk RF et al., NEJM 2008) hanno evidenziato come solo il 20% di pazienti con FLT3 anormale sia libero di malattia a 2 anni, e vivo a 5 anni. Gli studi che hanno valutato l'impatto del trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche come consolidamento hanno comunque mostrato che nei pazienti con FLT3 il rischio di recidiva rimane superiore rispetto ai pazienti con FLT3 wild-type (30% vs 16%) e l'EFS a 2 anni è comunque ridotta (58% vs 71%) (Brunet S et al., JCO 2012). Attualmente non esistono terapie specifiche autorizzate per il trattamento dei pazienti con FLT3 alterato candidabili a chemioterapia ad alte dosi, e le attuali opzioni terapeutiche, non specifiche per la popolazione FLT3 mutata, offrono comunque ai pazienti benefici, per quanto limitati, in termini di Overall Survival. Il bisogno terapeutico nell'indicazione in esame è pertanto considerato moderato.</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.	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>Rydapt ha dimostrato in un trial randomizzato in doppio cieco versus placebo di incrementare la sopravvivenza globale, con un impatto rilevante su gli altri endpoint secondari (CR, DFS), pertanto il valore terapeutico aggiunto è considerato importante.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		
MODERATA		X
BASSA		
MOLTO BASSA		
Commento: <i>le evidenze disponibili provengono da uno studio randomizzato in doppio cieco. Si effettua un singolo downgrading in considerazione del riscontro, nell'analisi primaria di OS, di un'incoerenza nei risultati osservati nell'analisi stratificata per Genere. L'effetto negli uomini risulta molto più rilevante (HR 0.53) rispetto a quello osservato nelle donne (HR 1.01). Il differente outcome post-HSCT in donne e uomini nei due bracci dello studio può spiegare in parte questa incoerenza nell'analisi di sottogruppo. La qualità delle prove è pertanto considerata moderata.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: in considerazione della presenza di un bisogno clinico moderato, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove moderata, si può attribuire a Rydapt nell'indicazione in esame il criterio di innovatività.		

Domanda: Midosturina rispetto a placebo per il trattamento di prima linea della AML FLT3+ in associazioni a chemioterapia di induzione e consolidamento

Setting: leucemia mieloide acuta FLT3-mutata

Bibliografia: EPAR EMA

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	midosturina	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)			
Sopravvivenza globale non censorizzata al momento del trapianto (follow up: mediana 60 mesi; valutato con: HR)													
1	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	OS mediana 74.7 mesi (95%CI 31.5-NE) nel braccio sperimentale vs. 25.6 mesi (95%CI 74.7 mesi) nel braccio di controllo. HR 0.77, p=0.0078				⊕⊕⊕○ MODERATA		
Event-free survival (follow up: mediana 60 mesi; valutato con: HR)													
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	EFS mediana 8.18 mesi (95%CI 5.42-10.68) nel braccio sperimentale vs. 2.99 mesi (95%CI 1.91-5.91) nel braccio di controllo. HR 0.78, p=0.0024.				⊕⊕⊕⊕ ALTA		
Remissione completa (follow up: mediana 60 mesi; valutato con: %)													
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	212/360 (58.9%)	181/357 (50.7%)	non stimabile			⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Confidence interval; **EFS:** Event Free Survival; **HR:** hazard ratio; **OS:** Overall Survival

Explanations

a. Nell'analisi primaria di OS si evidenzia un'incoerenza nei risultati osservati nell'analisi stratificata per genere. L'effetto negli uomini risulta molto più rilevante (HR 0.53) rispetto a quello osservato nelle donne (HR 1.01). Il differente *outcome* post-HSCT in donne e uomini nei due bracci dello studio può spiegare in parte questa incoerenza nell'analisi di sottogruppo.