

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

Indicazione: monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitica (mast cell leukaemia, MCL).

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 ci sono trattamenti specificatamente autorizzati e rimborsati per i pazienti con mastocitosi sistemica. La terapia della MS si divide in due ampie categorie: la terapia mirata a ridurre le complicanze dovute al rilascio (acuto e cronico) di mediatori istaminici (p.e. agenti anti-istaminici, antileucotrieni, gastroprotettori, antipertensivi, anti-diarroici, anti-depressivi etc.), e i trattamenti citoriduttivi impiegati per controllare la crescita del clone neoplastico. Le opzioni terapeutiche a disposizione per il trattamento citoriduttivo sono molto limitate. I farmaci tradizionalmente utilizzati in questo setting sono l'interferone alfa associato a prednisone, l'idrossiurea e la cladribina. Imatinib (off-label) è inoltre utilizzato per il trattamento delle forme di ASM ben differenziate con KIT wild-type o con la mutazione F522C. Nelle forme più avanzate di SM sono utilizzati trattamenti polichemioterapici al fine di ottenere una citoriduzione significativa e poter effettuare un trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche. Questa procedura è però gravata da una significativa mortalità e morbilità. Si sottolinea inoltre come le evidenze a supporto delle terapie correntemente utilizzate nella pratica clinica sono di basso livello, e provengono principalmente da case-series e studi retrospettivi. I confronti indiretti sono inoltre complicati dal frequente utilizzo di diversi criteri di risposta nei vari studi. Si ritiene pertanto che il bisogno terapeutico in questa rara emopatia debba essere considerato importante.</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.	
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.	X
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
Commento: <i>la terapia della SM aggressiva non è standardizzata, in primis a causa della rarità e complessità di questa condizione. Le evidenze a supporto delle terapie correntemente utilizzate per il trattamento della SM sono limitate, ed eventuali confronti indiretti sono complicati dal frequente utilizzo di diversi criteri di risposta nei vari studi. Ciononostante, un tasso di risposta maggiore o parziale del 50% è stato riportato con cladribina in pazienti con SM in fase avanzata (Lim KH et al., Am J Hematol 2009), mentre l'interferone alfa si è dimostrato efficace in un ulteriore 20-40% dei pazienti (Hauswirth AW et al., Leuk Res 2004 e Delaporte E et al., Br J Dermatol 1995). I dati a supporto dell'efficacia di midostaurina nella MS provengono principalmente dallo studio pivotal CPKC412D2201 (Gotlib et al., NEJM 2016) e mostrano un ORR del 28-60%, a seconda della popolazione considerata e dei criteri di risposta utilizzati. L'efficacia di midostaurina nel trattamento della MS è riconosciuta ma, con limiti insiti in confronti indiretti, il valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative indicate appare di scarsa entità. Pertanto, il valore terapeutico aggiunto è considerato scarso.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		
MODERATA		
BASSA		X
MOLTO BASSA		
Commento: <i>le evidenze disponibili provengono unicamente da studi non controllati senza criteri di downgrading. La qualità delle prove è pertanto considerata bassa.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: in considerazione della presenza di un bisogno clinico importante, di un valore terapeutico aggiunto scarso e di una qualità delle prove bassa, non è possibile attribuire a Rydapt il criterio di innovatività per l'indicazione in esame.		

Domanda: Midostaurina per il trattamento della mastocitosi sistemica (ASM, SM-AHN, MCL)

Setting: mastocitosi sistemica

Bibliografia: Gotlib J et al., N Engl J Med. 2016; 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	midostaurina	-	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
ORR by the IWG-MRT-ECNM criteria (follow up: mediana 26 mesi; valutato con: %)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	32/113 (28.3%)		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	
Durata di Risposta (follow up: mediana 26 mesi; valutato con: mesi)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	median DoR NE				⊕⊕○○ BASSA	
Sopravvivenza globale (follow up: mediana 26 mesi; valutato con: mesi)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	median OS 29.9 mesi (95% CI 20.3-42); probabilità stimata di sopravvivenza ad 1 anno: 74.1% (95% CI 64.7-81.3); probabilità stimata di sopravvivenza a 2 anni: 53.2% (95% CI 43.3%-62.2%)				⊕⊕○○ BASSA	

CI: Confidence interval; **DoR:** Duration of Response; **ORR:** Overall Response Rate; **OS:** Overall Survival