

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Verzenios (abemaciclib)

Indicazione: Verzenios è indicato per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

| 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. | O |
| 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. | 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 carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- esistono alternative terapeutiche in indicazione che, tuttavia, hanno dimostrato benefici limitati in termini di PFS e di OS. Residua quindi un bisogno terapeutico in quanto sono tuttora necessarie opzioni con effetto clinicamente rilevante sull'OS. Per tali ragioni il bisogno terapeutico in questo setting risulta "moderato".</i> | | |
| 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 clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | O |
| 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. | O |
| ASSENTE | Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | O |
| <p>Commento: <i>Verzenios ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la PFS rispetto a fulvestrant ottenendo una mediana di 16,44 mesi rispetto a 9,27 mesi del braccio di controllo. L'ORR è risultato di 35,2% vs 16,1%. Pur considerando i limiti di un confronto indiretto, l'associazione everolimus + exemestane ha ottenuto una mPFS di 11 mesi rispetto ai 4,1 mesi di exemestane (valutazione da parte di IRC) e di 7,8 mesi VS 3,2 mesi (valutazione da parte del local investigator). Pertanto, il vantaggio rispetto a quest'ultima combinazione è di moderata entità. Si rileva inoltre che i risultati in termini di OS (endpoint secondario) sono ancora immaturi e che il trattamento è stato associato ad un significativo aumento di tossicità (soprattutto diarrea). Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi "moderato".</i></p> | | |
| <p>QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i></p> | | |
| ALTA | | O |
| MODERATA | | X |
| BASSA | | O |
| MOLTO BASSA | | O |
| <p>Commento: <i>MONARCH-2 è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading (scelta di esito che non risponde alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio) in quanto non è disponibile il dato di OS, ma solo la PFS. Essendo l'OS prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo deve essere considerata criterio di downgrading.</i></p> | | |
| <p>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</p> | | |
| <p><i>Si può attribuire una innovatività condizionata a Verzenios, in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle evidenze moderata.</i></p> | | |

Domanda: Verzenio (abemaciclib) + fulvestrant rispetto a placebo + fulvestrant per le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HR+/HER-2 – in progressione da una precedente terapia endocrina

Setting: Carcinoma mammario metastatico

Bibliografia: EPAR Verzenio

| Certainty assessment | | | | | | | № di pazienti | | Effetto | | Certainty | Importanza |
|--|---------------------------------|------------------------|---|-------------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|---|------------------|------------|
| № degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Verzenio + fulvestrant | placebo + fulvestrant | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| Progression Free Survival (follow up: mediana 19,5 mesi; valutato con: eventi di progressione, definito come progressione radiografica (criteri RECIST 1.1) o decesso) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati ^a | serio ^b | non importante | non importante | non importante | nessuno | 222/446 (49,8%) | 157/223 (70,4%) | HR 0.553 (0.449 a 0.681) | 214 meno per 1000 (da 283 meno a 140 meno) | ⊕⊕⊕○ MODERATA | CRITICO |
| Overall Response Rate (follow up: mediana 19,5 mesi; valutato con: criteri RECIST 1.1) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati ^a | serio ^b | non importante | non importante | non importante | nessuno | 157/446 (35,2%) | 36/223 (16,1%) | OR: 2,82 (14,30 a 27,40) | 190 più per 1000 (572 più a 679 più) | ⊕⊕⊕○ MODERATA | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. Sledge GW et al J Clin Onc 2017

b. non disponibile il dato di OS ma solo la PFS. Poichè l'OS è prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo è criterio di downgrading