

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: KADCYLA (trastuzumab emtansine)**

**Indicazione:** Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2.

| <b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>  |  |   |
|---|--|---|
| <b>MASSIMO</b>  | Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.  | O |
| <b>IMPORTANTE</b>   | 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 |
| <b>MODERATO</b>   | 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 |
| <b>SCARSO</b>   | 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 |
| <b>ASSENTE</b>  | 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 |
| <p><b>Commento:</b><br/> <i>Il carcinoma mammario HER2-positivo presenta aberrazioni nella via di trasduzione del segnale di HER2 e ciò è associato a una maggiore aggressività del tumore, ad alti tassi di recidiva e a un aumento della mortalità. Per le pazienti con early breast cancer (eBC) HER2-positivo è disponibile il trastuzumab, anticorpo monoclonale umanizzato che, in associazione alla chemioterapia, ha dimostrato una riduzione significativa delle recidive di malattia e un aumento della sopravvivenza. Ad ogni modo il setting terapeutico specifico di Kadcyla (trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2) è caratterizzato da una prognosi peggiore rispetto alle pazienti che hanno una risposta completa alla terapia neoadiuvante e un aumentato rischio di recidiva. Pertanto nel setting in oggetto il trastuzumab ha un impatto "limitato" su esiti clinicamente rilevanti come sopravvivenza libera da recidiva e sopravvivenza globale. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da considerarsi "moderato".</i></p> |  |   |
| <b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>  |  |   |
| <b>MASSIMO</b>  | 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 |
| <b>IMPORTANTE</b>   | 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 | O |

|  |  |          |
|--|--|----------|
|  | cl clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.  |          |
| <b>MODERATO</b>  | 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. | <b>X</b> |
| <b>SCARSO</b>  | 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.  | <b>O</b> |
| <b>ASSENTE</b>   | Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.   | <b>O</b> |
| <b>Commento:</b><br><i>Kadcyla nello studio di fase III Katherine ha dimostrato di incrementare l'iDFS (invasive Disease Free Survival rispetto a trastuzumab, con 91 eventi (12,2%) nel braccio con Kadcyla e 165 eventi (22,2%) nel braccio con trastuzumab (HR = 0,50; IC al 95%: 0,39-0,64; P&lt;0,0001). Per quanto riguarda gli end-point secondari, 78 pazienti (10,5%) hanno manifestato una recidiva a distanza nel braccio sperimentale rispetto a 121 pazienti (16,3%) nel braccio di controllo (HR non stratificato = 0,60; IC al 95%: 0,45-0,79; P&lt;0,0003). I dati di overall survival sono ancora immaturi e attualmente non statisticamente significativi (PAES in corso); sono stati segnalati in totale 98 decessi, 42 nel braccio con Kadcyla e 56 nel braccio con trastuzumab (HR: 0,70 95% CI: 0,47-1,05). Il trattamento con Kadcyla è stato caratterizzato da un profilo peggiorativo di eventi avversi, con un maggior numero di eventi avversi di Grado ≥3 (25,7% VS 15,4% ) ed eventi avversi che hanno portato a sospensione del trattamento (18 % VS 2,1%), con peggioramento della qualità della vita in alcuni domini. Pertanto, in considerazione dell'efficacia dimostrata esclusivamente su end-point surrogati e in considerazione dell'effetto limitato sulla qualità della vita, il valore terapeutico aggiunto di Kadcyla in questa indicazione può essere considerato al massimo "moderato".</i> |  |          |
| <b>QUALITA' DELLE PROVE</b><br>(Vedi tabella allegata GRADE)   |  |          |
| <b>ALTA</b>  |  | <b>O</b> |
| <b>MODERATA</b>  |  | <b>X</b> |
| <b>BASSA</b>   |  | <b>O</b> |
| <b>MOLTO BASSA</b>   |  | <b>O</b> |
| <b>Commento:</b><br><i>Lo studio Katherine è uno studio randomizzato a cui si applica un downgrading per validità interna per l'endpoint iDFS (studio open label) e un downgrading per imprecisione per l'endpoint OS (dati immaturi, con raccomandazioni che vanno in direzione opposta)</i>  |  |          |
| <b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>   |  |          |
| <b>Riconoscimento dell'innovatività:</b><br>SI può attribuire una innovatività condizionata a Kadcyla in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle evidenze moderata  |  |          |

## Kadcyla rispetto a trastuzumab per la pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in fase precoce

| Certainty assessment           |                        |   |                               |              |   |   | Sintesi dei risultati                |             |                           |                             |                                   |
|--------------------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|---|---|--------------------------------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Partecipanti (studi) Follow up | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Distorsioni relative alla pubblicazione | Qualità complessiva delle prove di evidenza | Frequenza di eventi nello studio (%) |             | Effetto relativo (95% CI) | Effetto assoluto anticipato |                                   |
|                                |                        |   |                               |              |   |   | Con trastuzumab                      | Con Kadcyla |                           | Rischio con trastuzumab     | Differenza tra rischi con Kadcyla |

### Invasive Disease Free Survival (follow up: mediana 41,3 mesi; valutato con: Kaplan Meier Product Limit Method)

|                           |                    |                |                |                |         |                  |                 |                |                                 |               |  |
|---------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|---------------|--|
| 1486 (1 RCT) <sup>a</sup> | serio <sup>b</sup> | non importante | non importante | non importante | nessuno | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | 165/743 (22.2%) | 91/743 (12.2%) | <b>HR 0.50</b><br>(0.39 a 0.64) | 222 per 1.000 | <b>104 meno per 1.000</b><br>(da 129 meno a 74 meno) |
|---------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|---------------|--|

### Distant Recurrence Free Interval (follow up: mediana 41,3 mesi; valutato con: Kaplan Meier Product Limit Method)

|              |                    |                |                |                |         |                  |                 |                |                                 |               |  |
|--------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|---------------|--|
| 1486 (1 RCT) | serio <sup>b</sup> | non importante | non importante | non importante | nessuno | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | 121/743 (16.3%) | 98/743 (13.2%) | <b>HR 0.60</b><br>(0.45 a 0.79) | 163 per 1.000 | <b>62 meno per 1.000</b><br>(da 86 meno a 32 meno) |
|--------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|---------------|--|

### Overall Survival (follow up: mediana 41,3 mesi; valutato con: Kaplan Meier Product Limit Method)

|              |                |                |                |                    |         |                  |               |               |                                 |              |  |
|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------|------------------|---------------|---------------|---------------------------------|--------------|--|
| 1486 (1 RCT) | non importante | non importante | non importante | serio <sup>c</sup> | nessuno | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | 56/743 (7.5%) | 42/743 (5.7%) | <b>HR 0.70</b><br>(0.47 a 1.05) | 75 per 1.000 | <b>22 meno per 1.000</b><br>(da 39 meno a 4 più) |
|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------|------------------|---------------|---------------|---------------------------------|--------------|--|

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

## Spiegazioni

- a. Katherine trial, NEJM 2019
- b. Si applica un downgrading per la natura open label dello studio
- c. Si applica un downgrading per l'imaturità dei dati e per le raccomandazioni che vanno in direzione opposta