

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: TECENTRIQ (atezolizumab)

Indicazione: Tecentriq, in combinazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica.

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.	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.	O
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:		
<p><i>Nel setting in oggetto esistono come alternative terapeutiche il sorafenib e il lenvatinib. Il sorafenib nello studio registrativo ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza di circa 2 mesi rispetto al placebo, il lenvatinib è stato approvato e rimborsato con uno studio di non inferiorità rispetto al sorafenib. Considerando il vantaggio ottenuto da sorafenib non rilevante sul piano clinico, sono tuttora necessarie opzioni terapeutiche con effetto clinicamente rilevante in termini di OS e all'indicazione si riconosce, pertanto, un bisogno terapeutico 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.	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.	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.	O

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
Commento:		
<p><i>L'efficacia e la sicurezza di Tecentriq nei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma non precedentemente trattato derivano dallo studio IMbrave150, studio clinico di fase III, multicentrico, in aperto, randomizzato, disegnato per valutare la sicurezza e l'efficacia della combinazione di atezolizumab e bevacizumab rispetto al trattamento con sorafenib in pazienti affetti da epatocarcinoma localmente avanzato o metastatico e/o non resecabile che non hanno ricevuto precedenti trattamenti sistemici per la patologia.</i></p> <p><i>Tra il 15 marzo 2018 e il 30 gennaio 2019, 501 dei 725 pazienti inizialmente arruolati (screenati) in 111 centri in 17 paesi sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere: atezolizumab-bevacizumab (336 pazienti); sorafenib (165 pazienti). Al momento della prima analisi di OS, con un numero di decessi totale pari a 161, si è osservato un numero di decessi inferiore nel braccio atezolizumab-bevacizumab (96 pazienti; 28,6%) rispetto al braccio sorafenib (65 pazienti; 39,4%), con una mediana non raggiunta rispetto a 13,2 mesi nel braccio di controllo (Hazard Ratio [HR] stratificato del confronto: 0,58 [95% CI: 0,42-0,79], p<0,001). Al momento dell'analisi primaria della PFS, nel braccio di trattamento con atezolizumab-bevacizumab si è evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto a sorafenib, con una mediana di 6,8 mesi (95% IC: 5,7-8,3) nel braccio atezolizumab-bevacizumab e 4,3 mesi (95% IC: 4,0-5,6) nel braccio sorafenib. HR = 0,59 [95% CI: 0,47-0,76], p <0,0001).</i></p> <p><i>Per quanto riguarda la qualità di vita, il trattamento con atezolizumab-bevacizumab ha mostrato di ritardare in maniera significativa il deterioramento delle funzioni fisiche (mediana TTD: 13,1 mesi vs 4,9 mesi; HR 0,53; 95% IC: 0,39-0,73), sociali (mediana TTD: 9,1 mesi vs 3,6 mesi; HR 0,62; 95% CI: 0,46-0,84) e della qualità di vita (mediana TTD: 11,2 mesi vs 3,6 mesi; HR 0,63; 95% CI: 0,46-0,85) rispetto a sorafenib. Il profilo di sicurezza della combinazione atezolizumab e bevacizumab è molto diverso rispetto a quello di sorafenib. Ad ogni modo si segnala che, nonostante gli stringenti criteri di inclusione, si sono verificati nello studio eventi avversi anche mortali dovuti alle emorragie gastrointestinali.</i></p> <p><i>In considerazione della maggiore efficacia in termini di OS, PFS e Qualità di vita rispetto a sorafenib, ad atezolizumab in questa indicazione può essere riconosciuto un Valore Terapeutico Aggiunto IMPORTANTE.</i></p>		
QUALITA' DELLE PROVE		
<i>(Vedi tabella GRADE allegata)</i>		
ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento:		
<i>Le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione in oggetto derivano da un trial clinico randomizzato senza criteri di downgrading.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività:		
In considerazione del riscontro di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove alta, si ritiene che possa essere riconosciuta l'innovatività a Tecentriq in questa indicazione.		

Domanda: Tecentriq in combinazione a bevacizumab rispetto a sorafenib per pazienti con HCC non precedentemente trattati

Setting: HCC in prima linea

Bibliografia: Finn R et al. "Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma" N Engl J Med 2020 - 382; 20: 1894 -1905; EPAR EMA

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	tecentriq in combinazione a bevacizumab	sorafenib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Survival (follow up: mediana 8,6 mesi; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	96/336 (28.6%)	65/165 (39.4%)	HR 0.58 (0.42 a 0.79)	142 meno per 1.000 (da 204 meno a 67 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

Progression Free Survival (follow up: mediana 8,6 mesi; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	197/336 (58.6%)	109/165 (66.1%)	HR 0.59 (0.47 a 0.76)	189 meno per 1.000 (da 262 meno a 100 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Finn R et al. "Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma" N Engl J Med 2020 - 382; 20: 1894 -1905; EPAR EMA