

JEMPERLI
VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: JEMPERLI (dostarlimab)

Indicazione: JEMPERLI è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatteliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino.

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: <i>Il carcinoma endometriale è il più frequente tra i tumori ginecologici. In Italia nel 2020, sono stati stimati circa 8.300 casi incidenti di carcinoma endometriale, con prevalenza di 122.600 donne viventi con tale neoplasia. Circa un terzo delle diagnosi riguarda le pazienti in cui la malattia ha interessato i linfonodi pelvici o gli organi vicini (Stadio III FIGO), oppure si è diffusa a distanza (Stadio IV FIGO). Il trattamento standard del tumore dell'endometrio è rappresentato dall'isterectomia laparoscopica con necessità di terapia adiuvante (brachiterapia, radioterapia esterna e/o chemioterapia sistemica), a seconda della presenza di fattori prognostici di medio-alto rischio all'esame istologico.</i> <i>La terapia standard di prima linea è la combinazione carboplatino/paclitaxel. A progressione da questa terapia, le pazienti vengono trattate con monochemioterapie (doxorubicina/doxorubicina liposomiale, taxani, topotecan, terapia ormonale), con risultati limitati, con una sopravvivenza globale inferiore a 12 mesi, una progressione libera da malattia di circa 3-6 mesi e un ORR del 7-14%.</i> <i>Poiché le opzioni utilizzabili nel setting terapeutico in oggetto, oltretutto off-label, non hanno un impatto su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico può essere considerato IMPORTANTE.</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	O

	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.	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:

Lo studio che ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di dostarlimab in questo setting è lo studio GARNET, studio multicentrico, in aperto, di fase 1, con aumento progressivo della dose e ampliamento delle coorti in pazienti affetti da tumori solidi in stadio avanzato. Nella coorte A1 dello studio GARNET, in particolare, sono state arruolate pazienti affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente (A/R EC), con deficit del sistema di mismatch repair (dMMR)/instabilità dei microsatelliti (MSI), in progressione durante o dopo il trattamento con un regime a base di platino. Al momento del data cut-off (1 Marzo 2020), il tasso di risposte obiettive era pari al 44,8%, incluse risposte complete nel 10,5% dei casi e risposte parziali nel 34,3% dei casi. Ad un follow-up mediano di 19,2 mesi, la durata di risposta mediana non è stata raggiunta (2,6 – 28,1+ mesi), con una probabilità stimata di mantenere la risposta del 97,0%, 90,0% e 79,4% a 6, 12, e 18 mesi rispettivamente.

La PFS mediana era di 5,5 mesi, con poco meno della metà delle pazienti (45,7%) censored e un totale di 57 eventi osservati. La probabilità stimata di rimanere libere da progressione era del 48,6%, 47,5% e 47,5% a 6, 9 e 12 mesi rispettivamente. Al momento del data cutoff, con un follow-up mediano di 16,3 mesi, e 35 eventi osservati, la mediana di OS non è stata raggiunta, con una probabilità stimata di sopravvivenza del 80,9%, 75,1% e 68,9% a 6, 9 e 12 mesi rispettivamente.

In considerazione dell'assenza di un braccio di controlli, dell'impossibilità di effettuare anche un confronto indiretto e del follow-up limitato, è impossibile valutare il beneficio clinico offerto dal farmaco. Pertanto, il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi NON VALUTABILE.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella GRADE allegata)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		X

Commento:

Le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione in oggetto derivano da un trial clinico non randomizzato con un criterio di downgrading per l'end-point Overall Survival.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'
Riconoscimento dell'innovatività: In considerazione del riscontro di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto non valutabile e di una qualità delle prove molto bassa, si ritiene che non possa essere riconosciuta l'innovatività a Jemperli in questa indicazione.

Autore/i:

Domanda: Dostarlimab rispetto a [confronto] per le pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)

Setting: monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino

Bibliografia:

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	dostarlimab	[confronto]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Overall Response Rate (valutato con: RECIST V1.1)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	47/105 (44.8%)	-	non stimabile	-	 BASSA	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	---	---------------	---	--	------------

Progression Free Survival (follow up: mediana 16,9 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	57/105 (54.3%)	-	non stimabile	-	 BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	---	---------------	---	--	---------

Overall Survival (follow up: mediana 16,9 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	35/105 (33.3%)	-	non stimabile	-	 MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	---	---------------	---	---	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. EPAR EMA

b. Viene applicato un downgrading per imprecisione, in considerazione del breve follow-up (mediana non raggiunta)