

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Gavreto (pralsetinib)**

Indicazione: Gavreto è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET.

Indicazione rimborsata: Gavreto è indicato in monoterapia per il trattamento in linee successive alla prima di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET

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:

Il riarrangiamento di RET (REarranged during Transfection) è stato riconosciuto come driver oncogenico nel 1-2% dei NSCLC, con un'incidenza che arriva fino al 5% se valutata sulla popolazione negativa ad altre mutazioni e/o fusioni. Le neoplasie con riarrangiamento di RET si contraddistinguono per un profilo clinico patologico caratteristico: istologia non squamosa, quadri patologici tendenzialmente più scarsamente differenziati, pazienti con età inferiore ai 60 anni alla diagnosi e senza pregressa storia di abitudine tabagica. Tali riarrangiamenti sembrerebbero essere mutualmente esclusivi rispetto ad altre alterazioni molecolari. Ad oggi, per i pazienti portatori di alterazioni del gene RET, non sono disponibili trattamenti mirati e viene pertanto offerto loro un approccio con terapia standard.

Attualmente per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato, positivo alla fusione RET, non è ancora stata evidenziata una terapia a specifico bersaglio molecolare. Le opzioni di trattamento di seconda linea comprendono analogamente un inibitore del checkpoint immunitario o chemioterapia.

In un registro globale di 84 pazienti con NSCLC positivo alla fusione RET che hanno ricevuto chemioterapia di prima linea a base di platino, la migliore risposta (completa o parziale) è stata del 51%, con sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 7,8 mesi e sopravvivenza globale (OS) di 24,8 mesi.

<i>Poiché i trattamenti attualmente utilizzati in questo setting hanno un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi 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.	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: <i>Lo studio registrativo di selpecartinib è lo studio ARROW, studio di fase 1/2 multicentrico, non randomizzato, open-label condotto per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'attività antineoplastica di pralsetinib in pazienti con NSCLC positivo alla fusione RET e in altri tumori solidi RET positivi in fase avanzata. Lo studio ARROW consiste di due fasi: la Fase 1 (dose escalation) è stata condotta per la valutazione della sicurezza di pralsetinib e per stabilire la dose massima tollerata e la dose raccomandata da utilizzare nella fase 2. La Fase 2 (dose expansion) è stata condotta per definire ulteriormente l'efficacia clinica, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di pralsetinib alla dose di 400 mg QD somministrato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Inizialmente lo studio ARROW prevedeva l'arruolamento solo di pazienti con malattia metastatica che erano in progressione dopo chemioterapia a base di platino, o che non erano candidati a riceverla. In seguito all'alto tasso di risposte durature osservate nei pazienti con NSCLC positivo alla fusione di RET in stadio avanzato, la popolazione in studio è stata ampliata per includere anche pazienti naïve al trattamento. L'endpoint primario era l'ORR, tra gli endpoint secondari ci sono la PFS, l'OS. Nei pazienti precedentemente trattati pralsetinib ha ottenuto un ORR del 60,8% e una PFS mediana di 16,4 mesi. L'OS mediana non è stata raggiunta.</i> <i>Poiché non è noto se la fusione RET possa essere associata ad una prognosi diversa, e in mancanza di dati sull'efficacia delle possibili alternative terapeutiche in tale specifica popolazione, il valore terapeutico aggiunto si ritiene NON VALUTABILE.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE		

<i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio osservazionale senza criteri di downgrading.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<i>Non si può riconoscere l'innovatività a pralsetinib in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto non valutabile e della qualità delle evidenze bassa.</i>		

Domanda: Pralsetinib dovrebbe essere usato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla fusione di RET

Setting: trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla fusione di RET

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	pralsetinib		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Response Rate (IRC) (valutato con: %)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	54/68 (79.4%)		non stimabile		 BASSA	IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	--	------------

Progression Free Survival (IRC) (valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	31/116 (26,7%)		non stimabile		 BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	--	---------------	--	--	---------

Overall Survival (valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	16/116 (13,79%)		non stimabile		 BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	--	---------------	--	--	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Gainor JF. et al, Lancet Oncology 2021