

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Enhertu (trastuzumab deruxtecan)**

Indicazione: Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2- positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti- HER2.

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
<p>Commento:</p> <p><i>Il trattamento standard di II linea per il carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile (uBC, unresectable breast cancer) o metastatico (mBC, metastatic breast cancer) è trastuzumab emtansine (T-DM1), che, nell'analisi finale dello studio registrativo EMILIA, ha dimostrato di ottenere una sopravvivenza globale mediana di 29.9 mesi vs 25.9 mesi del controllo.</i></p> <p><i>Poiché il trastuzumab emtansine ha un impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico può essere considerato MODERATO.</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
<p>Commento:</p> <p><i>Lo studio registrativo a supporto di Enhertu in questa indicazione è lo studio DESTINY-Breast03, uno studio randomizzato 1 a 1, a due bracci, multicentrico, open-label, controllato VS trastuzumab emtansine. La randomizzazione è stratificata per le seguenti caratteristiche: status recettori ormonali (positivo o negativo), precedente trattamento con pertuzumab, storia di metastasi viscerali. L'endpoint primario era stata la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS), definita come il tempo che intercorre tra la data di randomizzazione e la prima documentazione oggettiva della progressione radiografica della malattia o morte. L'Endpoint secondario chiave era la sopravvivenza globale (OS), definita come il tempo dalla randomizzazione alla data di morte per qualsiasi causa.</i></p> <p><i>I dati aggiornati al cut off del 25 luglio 2022 hanno mostrato una durata mediana del trattamento di 18,23 mesi (range 0,7-44,0) per il gruppo in trattamento con T-DXd e di 6,9 mesi (range 0,7-39,3) per il gruppo di trattamento con T-DM1. 72 pazienti nel braccio di T-DXd erano deceduti (27,6% del totale), contro i 97 nel braccio di T-DM1 (36,9% del totale). L'Hazard Ratio (IC95%) per l'OS risulta essere di 0,64 (0,47-0,87) con p value del test statistico di 0,0037, che supera la soglia di significatività prevista (0,013). I tassi di sopravvivenza globale a 12 e 24 mesi sono risultati rispettivamente del 94,1% (95% CI: 90,4- 96,4) e 77,4% (95% CI: 71,7-82,1) nei pazienti che hanno ricevuto T-DXd mentre sono risultati del 86,0 % (95% CI: 81,1- 89,8) e 69,9% (95% CI: 63,7-75,2) in quelli che hanno ricevuto T-DM1. A questa seconda analisi ad interim, la mediana di PFS è stata raggiunta anche nel braccio di T-DXd con 28,8 mesi (95% CI: 22,4-37,9) mentre quella del braccio di trattamento con T-DM1 si è confermata essere di 6,8 mesi (95% CI: 5,6-8,2) (HR: 0,33 (95%CI 0,26-0,42)).</i></p> <p><i>Gli eventi avversi di grado pari o superiori a 3 si sono verificati nel 56,4 % del braccio sperimentale con T-DXd e nel 51,7% nel braccio di controllo. Le reazioni avverse di qualsiasi grado osservate più frequentemente nel braccio di trattamento con T-DXd (≥30%) sono: nausea (77,0%), vomito (51,8%), alopecia (39,7%), costipazione (37,4%), anemia (37,0%), diarrea (32,3%), fatigue (30,7%), diminuzione della conta dei neutrofili (30,7%), diminuzione dell'appetito (30,4%). Gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado osservati nei pazienti del braccio di trattamento con T-DM1, rispetto a quelli trattati con T-DXd sono risultati essere: trombocitopenia (43,7% vs 24,9% con T-DXd), aumento delle AST (41,4% vs 28,0%) e delle ALT (31,8% vs 23,0%).</i></p> <p><i>In considerazione del vantaggio statisticamente significativo in termini di Progression Free Survival e Overall Survival, il valore terapeutico aggiunto di Enhertu in questa indicazione può essere considerato IMPORTANTE.</i></p>		
QUALITA' DELLE PROVE		
<i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		x
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
<p>Commento:</p> <p><i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato senza criteri di downgrading.</i></p>		

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Si può riconoscere l'innovatività a Enhertu in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto importante e della qualità delle evidenze alta.

Domanda: Trastuzumab deruxtecan rispetto a trastuzumab emtansine per pazienti adulti con cancro della mammella HER2- positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti- HER2

Setting: pazienti adulti con cancro della mammella HER2- positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti- HER2

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trastuzumab deruxtecan	trastuzumab emtansine	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Progression Free Survival (valutato con: kaplan meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	87/261 (33.3%)	158/263 (60.1%)	HR 0.28 (0.21 a 0.37)	374 meno per 1.000 (da 425 meno a 313 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	-----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

Overall Survival (valutato con: kaplan meier product limit estimate) (cut-off 25/07/2022)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	72/261 (27.6%)	97/263 (36.9%)	HR 0.64 (0,47-0,87)	114 meno per 1.000 (da 174 meno a 39 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	-------------------------------	--	--------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154.