

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CTS, 8-9-10 novembre 2023****Medicinale: Trodelvy (sacituzumab govitecan)**

Indicazione oggetto della valutazione: Trodelvy® in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato.

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:

Le opzioni terapeutiche per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- dopo progressione con terapia endocrina e un inibitore di CDK 4/6 includono la terapia endocrina sequenziale con un regime endocrino alternativo come agente singolo o in combinazione con agenti mirati inclusi inibitori di mTOR e inibitori di PI3K, a seconda dello stato della mutazione PI3K (Cardoso 2020, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022). In un sottogruppo di pazienti (< 10%) con mutazioni HR+/HER2- mBC e BRCA1/2, la monoterapia con PARP-inibitore può essere un'opzione terapeutica adeguata dopo la progressione alle terapie endocrine (Gennari 2021, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022, O'Shaughnessy 2020). Le opzioni terapeutiche per la malattia endocrina resistente/refrattaria comprendono la chemioterapia con agente singolo come antracicline, taxani, antimetaboliti e inibitori dei microtubuli (Cardoso 2020, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022). La chemioterapia di combinazione può essere utilizzata nei pazienti con malattia più avanzata o con un carico di malattia elevato. (Dear 2013, Gennari 2021). L'efficacia nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- trattate con chemioterapia in ambito metastatico è limitata. I tassi di risposta obiettiva (ORR) variano dal 14% al 32% nei pazienti trattati con chemioterapia con agente singolo, tra cui eribulina, capecitabina, vinorelbina, paclitaxel o gemcitabina (Riassunto delle caratteristiche del prodotto Paclitaxel, Rha 2005, Twelves 2014, Yuan 2019). La PFS riportata varia da 4 a 5 mesi (Twelves 2016, Twelves 2014, Yuan 2019). Analogamente alla PFS, la OS mediana riportata è bassa in seguito al trattamento con gemcitabina come agente singolo (6,4 mesi), capecitabina (9,1 mesi) o eribulina (11 mesi) (Kazmi 2020). Man mano che i pazienti progrediscono dopo ogni trattamento

<i>successivo, l'efficacia dei trattamenti successivi tende a diminuire (Park 2015, Planchat 2011).</i>		
<i>Pertanto, poiché le alternative terapeutiche per la specifica indicazione 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.	X
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 dell'indicazione in oggetto è lo studio TROPiCS-02, studio multicentrico di fase 3, attualmente in corso, in aperto, randomizzato. I pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi: Gruppo sacituzumab govitecan (272 pazienti): pazienti trattate con 10 mg/kg di SG, somministrati per via endovenosa (IV) nei giorni 1 e 8 di cicli di 21 giorni; Gruppo chemioterapia (271 pazienti): pazienti trattate con agente singolo determinato in precedenza dallo sperimentatore, con randomizzazione nelle seguenti 4 opzioni: Eribulina, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina. La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza di metastasi viscerali (sì vs no), terapia endocrina nell'impostazione metastatica per almeno 6 mesi (sì vs no) e numero di precedenti linee di chemioterapia (2 vs 3 o 4). Endpoint primario: PFS secondo RECIST 1.1, misurata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR, blinded independent central review). Endpoints secondari: OS, ORR, qualità di vita. La PFS mediana valutata secondo BICR era di 5,5 mesi (IC 95%: 4,2-7,0) per le pazienti trattate con sacituzumab govitecan e 4,0 mesi (IC 95%: 3,1-4,4) per le pazienti trattate con chemioterapia. Sacituzumab govitecan è stato associato a una riduzione statisticamente significativa del 34% del rischio di progressione della malattia o morte rispetto a chemioterapia (HR: 0,66; IC 95%: 0,53-0,83; P=0,0003. Alla prima analisi ad interim pianificata per l'OS (IA1), si è verificata una tendenza al miglioramento dell'OS: l'OS mediana era di 13,9 mesi (IC 95%: 12,7-15,4) per le pazienti nel braccio sperimentale e 12,3 mesi (IC 95%: 10,8-14,2) per le pazienti nel braccio chemioterapia (HR: 0,84; IC 95%: 0,67-1,06; P=0,14); il dato non era ancora maturo. Il dato statisticamente significativo si è ottenuto all'analisi IA2 (durata mediana del follow-up: 12,5 mesi): la OS mediana era di 14,4 mesi (IC 95%: 13,0-15,7) per le pazienti trattate con sacituzumab rispetto a 11,2 mesi</i>		

(IC 95%: 10,1-12,7) per le pazienti trattate con chemioterapia. Le pazienti che avevano ricevuto sacituzumab sono sopravvissute in media 3,2 mesi in più rispetto a quelle che avevano ricevuto TPC. Il profilo di sicurezza del sacituzumab è considerato piuttosto sfavorevole, principalmente a causa degli eventi ematologici (neutropenia) e disturbi gastrointestinali (diarrea).

In conclusione, poiché il beneficio clinico può essere considerato di entità moderata (3,2 mesi in OS e 1,5 mesi in PFS), a fronte di un profilo di sicurezza peggiorativo, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato MODERATO.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE)

ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato senza criteri di downgrading.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Si può riconoscere una innovatività condizionata a Trodelvy in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze alta.

Domanda: Trodelvy rispetto a chemioterapia a scelta dello sperimentatore per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato

Setting: il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato

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	Trodelvy	chemioterapia a scelta dello sperimentatore	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Progression Free Survival (valutato con: kaplan meier Limit estimate product) (IA1)

1ª	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	170/272 (62.5%)	159/271 (58.7%)	HR 0.66 (0.52 a 0.82)	145 meno per 1,000 (da 218 meno a 71 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	--------------	---------

Overall Survival (valutato con: kaplan meier Limit estimate product) (IA2)

1ª	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	191/272 (70.2%)	199/271 (73.4%)	HR 0.78 (0.64 a 0.96)	90 meno per 1,000 (da 162 meno a 14 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	--------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. EPAR EMA