

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 07-11 settembre 2024

Medicinale: Talzenna (talazoparib)

Indicazione autorizzata: Talazoparib è indicato in combinazione con enzalutamide per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) nei quali la chemioterapia non è clinicamente indicata

Indicazione rimborsata: Talazoparib è indicato in combinazione con enzalutamide per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), nei quali la chemioterapia non è clinicamente indicata

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.	
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
<i>Commento: Per il carcinoma prostatico in progressione metastatica dopo deprivazione androgenica (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer– mCRPC), le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per i pazienti non candidabili in prima istanza a chemioterapia, comprendono gli inibitori del segnale del recettore androgenico (ARSi) con farmaci quali abiraterone ed enzalutamide, che hanno mostrato negli studi registrativi in pazienti non selezionati per sottotipi mutazionali un incremento significativo della rPFS e della OS; non sono per essi disponibili dati derivanti da studi prospettici nella popolazione BRCA1/2. Nel caso siano presenti BRCA1/BRCA2, dopo precedente trattamento con un ARSi è proponibile un trattamento con olaparib a progressione che permette di ridurre il rischio di morte di circa il 31% (HR 0,69) rispetto al trattamento con un altro ARSi.</i> <i>Poiché la strategia terapeutica attualmente utilizzata per la specifica indicazione ha impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico può essere considerato 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	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.	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
<i>Commento:</i> <i>L'efficacia di Talzenna in combinazione con enzalutamide per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), nei quali la chemioterapia non è clinicamente derivata dai dati pubblicati¹ della parte 2, coorte 2, dello studio TALAPRO 2. I risultati dimostrano come le pazienti con alterazioni BRCA1/BRCA2 trattate con talazoparib+enzalutamide hanno una riduzione del rischio di progressione o morte del 80% rispetto al gruppo trattato con placebo+enzalutamide (HR 0.20; 95% CI, 0.11 a 0.36; P < 0.0001) con mediana NR nel gruppo di trattamento con talazoparib e di 11 mesi nel gruppo con placebo; tuttavia, con relativamente pochi decessi in entrambi i bracci di trattamento, non si può definire il beneficio clinico a lungo termine del trattamento con talazoparib+enzalutamide rispetto a placebo+enzalutamide in termini di sopravvivenza globale(HR 0.61; 95% CI, 0.31 a 1.23; P = 0.16).</i> <i>Pertanto, poiché il vantaggio è stato dimostrato esclusivamente in PFS, il valore terapeutico aggiunto si può considerare al massimo MODERATO.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
<i>Commento:</i> <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio randomizzato con due criteri di downgrading per generalizzabilità ed imprecisione.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA': Non si può riconoscere l'innovatività a Talzenna in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze bassa.		

1. Fizazi, K., Azad, A.A., Matsubara, N. et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. Nat Med 30, 257–264 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>

Domanda: Talazoparib è indicato in combinazione con enzalutamide rispetto a placebo in combinazione con enzalutamide per pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC)

Setting: pazienti con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), per i quali la chemioterapia non è clinicamente indicata

Certainty assessment							Ne 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	Talazoparib è indicato in combinazione con enzalutamide	placebo in combinazione con enzalutamide	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

OVERALL SURVIVAL (data cutoff 03/10/2022) (valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	A questo DCO, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in OS nel gruppo trattato con talazoparib+enzalutamide rispetto al gruppo trattato con placebo+enzalutamide (HR 0.61; 95% CI, 0.31 to 1.23; P = 0.16)			⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	--	------------------------------	---------

radiographic progression-free survival (rPFS) (follow up: mediana 17.5 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	le pazienti con alterazioni BRCA1/BRCA2 trattate con talazoparib+enzalutamide hanno una riduzione del rischio di progressione o morte del 80% rispetto al gruppo trattato con placebo+enzalutamide (HR 0.20; 95% CI, 0.11 to 0.36; P < 0.0001)			⊕⊕⊕○ Moderata ^b	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	--	-------------------------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Fizazi, K., Azad, A.A., Matsubara, N. et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. Nat Med 30, 257–264 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>

b. EMA ha limitato l'indicazione ai soli pazienti adulti con mCRPC in cui la chemioterapia non è clinicamente indicata. Tale limitazione non rispecchia i criteri di inclusione dello studio e non permette la piena trasferibilità dei risultati in quanto non si conosce la percentuale di pazienti inclusi non idonei a chemioterapia ed i risultati degli stessi, in particolare nel gruppo BRCA1/2

c. mediane non raggiunte in entrambi i bracci di trattamento,