

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE 18-19-20-21-22 novembre 2024****Medicinale: Fruzaqla (fruquintinib)**

Indicazione oggetto della valutazione: FRUZAQLA, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro del colon-retto metastatico (mCRC) che sono stati precedentemente trattati con le terapie standard disponibili, incluse le chemioterapie a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, agenti anti VEGF e agenti anti EGFR e che hanno manifestato progressione o sono risultati intolleranti al trattamento con trifluridina-tipiracil o con regorafenib.

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><i>Commento:</i></p> <p><i>Il cancro coloretale (CRC) è la terza neoplasia più comune diagnosticata sia negli uomini che nelle donne, nonché la seconda causa più comune di morte per cancro in tutto il mondo. I trattamenti sistemici di prima e seconda linea per i pazienti con mCRC includono la chemioterapia citotossica con regimi a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan. Quando appropriato, questi regimi possono essere somministrati con agenti biologici anti-angiogenici, come gli inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (anti-VEGF) o gli inibitori del recettore-2 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (anti-VEGFR-2), come bevacizumab o aflibercept. Per i pazienti con tumori wild-type del gene rat sarcoma (RAS), sono disponibili terapie anti-recettore del fattore di crescita epidermico (anti-EGFR), come cetuximab o panitumumab. Una piccola percentuale (3-5%) di pazienti con CRC avanzato sporadico presenta carenza del mismatch repair (dMMR) o instabilità dei microsatelliti (MSI-H) ed è idonea per un trattamento con inibitori del checkpoint immunitario (nivolumab o pembrolizumab). Inoltre, in 8-12% dei pazienti con tumori mutati V600E del proto-oncogene B-Raf (BRAF), è approvato il trattamento con encorafenib in combinazione con cetuximab. Gli agenti orali trifluridina-tipiracil (TAS-102) o regorafenib sono infine proponibili nelle successive evenienze di progressione. Nei pazienti pretrattati con regorafenib e trifluridina-tipiracil (TAS-102) possono essere presi in considerazione il ritrattamento con farmaci già somministrati oppure l'uso di farmaci che nell'algoritmo terapeutico sono approvati in linee precedenti. Per i pazienti pretrattati solo con regorafenib o solo con trifluridina-tipiracil (TAS-102) si può utilizzare l'altro farmaco non utilizzato.</i></p> <p><i>Pertanto, poiché le alternative terapeutiche per la specifica indicazione hanno un impatto valutabile come</i></p>		

<i>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
<p>Commento:</p> <p><i>Lo studio registrativo a supporto di questa indicazione è lo studio FRESCO-2, studio internazionale di fase 3, aperto, randomizzato, in doppio cieco, comparativo con placebo, multicentrico. Sono stati arruolati 691 pazienti, di cui 461 nel braccio di trattamento con fruquintinib e 230 nel braccio placebo. I pazienti, randomizzati con un rapporto 2:1, erano stratificati in base alla precedente terapia (TAS-102 vs regorafenib vs TAS-102 e regorafenib), stato mutazionale di RAS (mutato e non mutato) e durata della malattia metastatica (più o meno di 18 mesi). Criteri di eleggibilità: Erano eleggibili pazienti che avevano compiuto almeno 18 anni, avevano un CRC metastatico con Performance Status pari a 0-1 e avevano ricevuto precedente chemioterapia con fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se in assenza della mutazione RAS, con terapia anti-EGFR. Era previsto anche il precedente trattamento con TAS-102 e/o regorafenib e, se indicato, il trattamento con inibitori dei checkpoint o di BRAF. Endpoint primario: OS. Endpoint secondario: PFS</i></p> <p><i>Dopo un follow-up mediano di 11.3 mesi per il gruppo fruquintinib e di 11.2 mesi per il gruppo placebo, l'analisi primaria dello studio ha dimostrato la superiorità di fruquintinib in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto alla terapia con il placebo. L'OS mediana nel braccio fruquintinib era pari a 7.4 mesi verso i 4.8 mesi del braccio placebo (HR, 0.662; 95% CI, 0.549-0.800; stratified log-rank test P < .001). Questo si traduce in una riduzione del rischio di progressione o morte pari al 34% (HR, 0.662; 95% CI, 0.549-0.800). Lo studio ha confermato la superiorità di fruquintinib anche in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS). La PFS mediana nel gruppo fruquintinib era pari a 3.7 mesi verso 1.8 mesi del gruppo placebo, determinando una riduzione del rischio di morte o progressione pari al 68% (HR, 0.321; 95% CI, 0.267-0.386; P < .001). Il profilo di sicurezza di fruquintinib è coerente con quello di altre terapie anti-angiogeniche. Inoltre i dati di sicurezza degli studi hanno mostrato che fruquintinib è stato ben</i></p>		

<i>tollerato, con la maggior parte degli eventi avversi di grado 1 e 2.</i>		
<i>In considerazione del vantaggio in OS e PFS rispetto al placebo che può essere considerato di entità modesta (2,6 mesi in OS e 1,9 mesi in PFS) e in considerazione dell'impossibilità di valutare il vantaggio del farmaco rispetto a trifluridina/tipiracil o regorafenib nei pazienti pretrattati solo con uno di essi, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato al massimo NON VALUTABILE.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		<input type="radio"/>
MODERATA		<input checked="" type="radio"/>
BASSA		<input type="radio"/>
MOLTO BASSA		<input type="radio"/>
Commento: <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato con 1 criterio di downgrading per generalizzabilità</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<i>Non si può riconoscere l' innovatività a Fruzaqla in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto non valutabile e della qualità delle evidenze moderata.</i>		

Domanda: Fruzaqla rispetto a placebo per il trattamento di pazienti adulti con cancro del colon-retto metastatico (mCRC) che sono stati precedentemente trattati con le terapie standard disponibili, incluse le chemioterapie a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, agenti anti VEGF e agenti anti EGFR e che hanno manifestato progressione o sono risultati intolleranti al trattamento con trifluridina-tipiracil o con regorafenib.

Setting: il trattamento di pazienti adulti con cancro del colon-retto metastatico (mCRC) che sono stati precedentemente trattati con le terapie standard disponibili, incluse le chemioterapie a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, agenti anti VEGF e agenti anti EGFR e che hanno manifestato progressione o sono risultati intolleranti al trattamento con trifluridina-tipiracil o con regorafenib.

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	fruzaqla	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Survival (follow up: mediana 11.2 mesi; valutato con: kaplan meier limit product estimate)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	317/461 (68.8%)	173/230 (75.2%)	HR 0.662 (0.549 a 0.800)	149 meno per 1,000 (da 217 meno a 80 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	-------------------------------	---------

Progression Free Survival (follow up: mediana 11.2 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit product estimate)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	392/461 (85.0%)	213/230 (92.6%)	HR 0.321 (0.270 a 0.380)	359 meno per 1,000 (da 421 meno a 298 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	-------------------------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. in pratica clinica è utilizzabile regorafenib o trifluridina/tipiracil nei pazienti non pretrattati con essi. Pertanto si applica un downgrading per generalizzabilità