

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE 16-17-18-19-20 giugno 2025

Medicinale: Padcev (enfortumab vedotin)

Indicazione: Padcev, in associazione a pembrolizumab, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con cancro uroteliale non resecabile o metastatico che possono essere sottoposti a chemioterapia contenente platino

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: La strategia terapeutica per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico consiste in una chemioterapia (CHT) di prima linea a base di platino, comprendenti cisplatino o carboplatino, che ottengono una sopravvivenza globale mediana, che varia tra 9 e 14 mesi. A progressione dalla prima linea di chemioterapia a base di platino, è autorizzato e rimborsato in seconda linea il pembrolizumab, che ha ottenuto una sopravvivenza globale mediana di 10,3 mesi. Per i soli pazienti la cui malattia non è progredita dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino (circa il 30%) è disponibile come mantenimento avelumab che ha mostrato una sopravvivenza globale mediana di 22,1 mesi. Poiché la strategia terapeutica utilizzata in questo setting ha un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.		
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	O

	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

Commento:

L'efficacia clinica di pembrolizumab (P) e enfortumab vedotin (EV) in pazienti affetti carcinoma uroteliale localmente avanzato/metastatico in prima linea è stata studiata nello studio EV-302/KEYNOTE A39, studio di fase 3, globale, in aperto, randomizzato, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di P+EV verso la CHT a base di platino; il 30.4% dei pazienti del braccio CHT aveva eseguito avelumab come trattamento di mantenimento, coerentemente alla pratica clinica attuale.

Lo studio è risultato positivo, dimostrando la superiorità del trattamento sperimentale rispetto alla chemioterapia, con una PFS mediana di 12.5 mesi vs 6.3 mesi (HR 0.45; 95%CI 0.38-0.54; P<0.001) e una OS mediana di 31.5 mesi vs 16.1 mesi (HR 0.47; 95%CI 0.38-0.58; P<0.001). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, nel braccio sperimentale è stato osservato un tasso di risposte complete del 29.1% vs 12.5% del braccio CHT. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta per i pazienti trattati con P+EV mentre è stata di 7 mesi per i pazienti trattati con chemioterapia. Lo spettro di tossicità riportate risulta differente tra i due bracci, con più elevata incidenza di neuropatia sensoriale periferica (50% grado 1-2, 3.5% grado 3-4), iperglicemia (11% grado 1-2, 5% grado 3-4) e rash cutaneo nei pazienti trattati con EV+P. Nei due gruppi di pazienti non è stata riportata una differenza significativa nei punteggi relativi alla qualità della vita generale e dei sintomi sulla base di quanto rilevato tramite gli score EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L.

In considerazione della maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti (OS e PFS) a fronte, tuttavia, di una tossicità peggiorativa e senza alcun miglioramento della qualità della vita, il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi 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 uno studio randomizzato senza criteri di downgrading.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Si riconosce l'innovatività piena a Padcev in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze alta.

Domanda: Padcev in combinazione con pembrolizumab rispetto a chemioterapia a base di platino per pazienti adulti con cancro uroteliale non resecabile o metastatico

Setting: trattamento di prima linea

Certainty assessment							Nº 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	Pembrolizumab in combinazione con enfortumab vedotin	chemioterapia a base di platino	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

OVERALL SURVIVAL (follow up: mediana 17.2 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	133/442 (30.1%)	226/444 (50.9%)	HR 0.47 (0.38 a 0.58)	22 meno per 100 (da 27 meno a 17 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	--------------	---------

Progression-free survival (rPFS) (follow up: mediana 17.2 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	223/442 (50.5%)	307/444 (69.1%)	HR 0.45 (0.38 a 0.54)	28 meno per 100 (da 33 meno a 22 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	--------------	---------

tasso di risposte obiettive (valutato con: percentuale)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	296/437 (67.7%)	196/441 (44.4%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------	--	--------------	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med. 2024;390(10):875-888.