

**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'****CSE 9-13 febbraio 2026****Medicinale:** Cabometyx (cabozantinib)

**Nuova Indicazione autorizzata:** CABOMETYX è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini ben differenziati extra-pancreatici (epNET) e pancreatici (pNET), non resecabili o metastatici, che sono progrediti dopo almeno una precedente terapia sistemica diversa dagli analoghi della somatostatina.

| <b>CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Bisogno Terapeutico</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
| <b>Massimo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Importante</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente. | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Moderato</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Minore</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente                                        | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Assente</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.                                                                                              | <input type="checkbox"/>            |
| <p><b>Commento:</b></p> <p><i>Più della metà dei pazienti con tumori neuroendocrini (NET) presenta una malattia avanzata alla diagnosi e necessita di terapie sistemiche volte a ridurre la massa tumorale e rallentare la progressione. La scelta delle terapie di prima e successive linee dipende da caratteristiche clinico-biologiche del tumore, come sede primaria, grado di differenziazione, indice Ki-67, espressione dei recettori della somatostatina (SSTR) ed estensione di malattia. In generale, nei NET differenziati e non progressivi sono utilizzati come terapia di prima linea gli analoghi della somatostatina.</i></p> <p><i>A progressione dagli analoghi della somatostatina sono approvati:</i></p> <p><i>-l'inibitore di mTOR everolimus: nello studio Radiant-3, nei pazienti con NET pancreatici (pNET) metastatici in stadio G1 e G2, ha raggiunto una mPFS di 11 mesi rispetto a 4,6 mesi del braccio placebo; nello studio Radiant-4</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |

nei pazienti con NET extrapancreatici (epNET) del tratto gastrointestinale o polmonare, ha raggiunto una mPFS di 11 mesi nel gruppo verso 3,9 mesi nel gruppo placebo.

-l'inibitore multi-tirosinchinasi sunitinib: indicato per il trattamento dei pNET metastatici dopo progressione iniziale con SSA, sulla base dello studio SUN111, in cui ha raggiunto una mPFS di 11,4 mesi verso 5,5 mesi nel braccio placebo.

- terapia radiorecettoriale (PRRT) con [177Lu]Lu-DOTA-TATE: indicata nei pazienti con NET gastro-entero-pancreatico (GEP-NET) ben differenziato, non resecabile o metastatico, funzionante o non funzionante, in progressione all'analogo della somatostatina, positivo ai recettori della somatostatina, sulla base dello studio Netter 1 in cui la PFS mediana è stata di 28,4 mesi nel braccio sperimentale che prevedeva il radionuclide in associazione alla terapia con octreotide LAR 30 rispetto ai 8,4 mesi del gruppo di controllo rappresentato da octreotide LAR 60 mg.

- chemioterapia, che include capecitabina più temozolomide (CAPTEM) o Streptozocina+5FU, nei NET con grave coinvolgimento epatico, voluminosi, con elevato carico di malattia o tumori funzionali che richiedono una risposta al trattamento più rapida.

**Pertanto, poiché nella specifica indicazione sono utilizzate opzioni terapeutiche in grado di determinare una risposta terapeutica limitata, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.**

| Vantaggio Terapeutico Aggiunto |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Massimo</b>                 | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Importante</b>              | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili 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 relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia. | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Moderato</b>                | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata 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 una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Minore</b>                  | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Assente</b>                 | Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Non valutabile</b>          | Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> |

**Commento:**

Lo studio a supporto di questa richiesta è lo studio CABINET (studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco di cabozantinib verso placebo in pazienti con tumori neuroendocrini avanzati in progressione dopo una precedente terapia). I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere cabozantinib (60 mg al giorno per ogni ciclo di 28 giorni) o placebo in due coorti separate (pNET, n=95; epNET, n=203). La coorte epNET includeva pazienti con le seguenti sedi tumorali primarie: tratto gastrointestinale, polmone, sede sconosciuta e altro. L'endpoint primario in ogni coorte era la PFS secondo RECIST 1.1 valutata mediante revisione centrale indipendente retrospettiva. Alla conferma della progressione di malattia, il trattamento che i pazienti stavano ricevendo è stato reso noto e quelli che ricevevano placebo sono stati autorizzati a passare alla terapia in aperto con cabozantinib. Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale, il tasso di risposta radiografica e la sicurezza.

I risultati finali dimostrano benefici di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a favore di cabozantinib rispetto a placebo analizzati tramite revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Nella coorte pNET, al follow-up mediano di 13,8 mesi, la PFS mediana è risultata di 13,8 mesi con cabozantinib rispetto a 4,4 mesi con placebo (HR 0,23 [intervallo di confidenza (CI) 95%] 0,12-0,42]  $p < 0,001$ ). Nella coorte epNET, al follow-up mediano di 10,2 mesi, la PFS mediana è risultata di 8,4 mesi con cabozantinib rispetto a 3,9 mesi con placebo (HR 0,38 [CI 95% 0,25-0,59]

*p<0,001). Tra gli endpoint secondari di rilevanza clinica, la OS non è risultata statisticamente significativa in entrambe le coorti, fornendo un HR di 0,86 (95% CI: 0,56, 1,31; p = 0,4871) per la coorte epNET e un HR di 0,95 (95% CI: 0,45, 2,00; p = 0,8852) per la coorte pNET. Il profilo di sicurezza di cabozantinib è risultato coerente con gli studi precedenti dove veniva somministrato in monoterapia, senza riscontrare nuove problematiche in pazienti con epNET o pNET.*

*Tuttavia, va evidenziato che la scelta del placebo come comparatore non permette di definire l'eventuale vantaggio terapeutico rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nella pratica clinica.*

***Pertanto, il valore terapeutico aggiunto di cabozantinib in questa indicazione è da considerarsi NON VALUTABILE.***

| Qualità delle Prove                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          |                    |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| <b>Alta</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> | <b>Moderata</b>    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Bassa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <b>Molto bassa</b> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Commento:</b><br>Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato con un criterio di downgrading per generalizzabilità.                                                                                                                                                        |                          |                    |                                     |
| <b>Giudizio Complessivo sull'Innovatività:</b><br>Si ritiene che a Cabometyx (cabozantinib) non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del vantaggio terapeutico aggiunto non valutabile e della qualità delle prove moderata. |                          |                    |                                     |

**Setting:** non resecabili o metastatici, che sono progrediti dopo almeno una precedente terapia sistemica diversa dagli analoghi della somatostatina

| 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 | nirogacestat   | placebo       | Relativo (95% CI)     | Assoluto (95% CI)                      |                                                                                                           |            |
| PROGRESSION FREE SURVIVAL per BIRC, coorte epNET (follow up: mediana 10.2 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product) |                      |                        |                                           |                               |                |                          |                |               |                       |                                        |                                                                                                           |            |
| 1 <sup>a</sup>                                                                                                                     | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | serio <sup>b</sup>            | non importante | nessuno                  | 71/134 (53.0%) | 40/69 (58.0%) | HR 0.38 (0.25 a 0.58) | 30 meno per 100 (da 38 meno a 18 meno) |  Moderata <sup>b</sup> | IMPORTANTE |
| PROGRESSION FREE SURVIVAL per BIRC, coorte pNET (follow up: mediana 13.8 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)  |                      |                        |                                           |                               |                |                          |                |               |                       |                                        |                                                                                                           |            |
| 1 <sup>a</sup>                                                                                                                     | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | serio <sup>b</sup>            | non importante | nessuno                  | 32/64 (50.0%)  | 25/32 (78.1%) | HR 0.23 (0.12 a 0.42) | 49 meno per 100 (da 61 meno a 31 meno) |  Moderata <sup>b</sup> | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

- a. Chan JA et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2025 Feb 13;392(7):653-665/ EPAR
- b. il placebo scelto come comparatore non rappresenta i trattamenti utilizzati nella pratica clinica italiana e questo ha un impatto negativo sulla trasferibilità del dato osservato .