

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Zytiga (abiraterone acetato)

Indicazione: ZYTIGA è indicato insieme a prednisone o prednisolone per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata ormono-sensibile (mHSPC) ad alto rischio e di nuova diagnosi in combinazione con la terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) in uomini adulti.

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: <i>Attualmente i pazienti affetti da mHSPC vengono trattati con ADT (terapia di deprivazione androgenica) in monoterapia o in associazione a docetaxel (disponibile in lista 648/96 di uso consolidato), trattamenti che hanno un effetto in termini di OS e PFS in questo setting. Permane tuttavia un bisogno terapeutico per quanto riguarda terapie che ottengano un prolungamento della sopravvivenza, ritardo della progressione della malattia e contemporaneamente un miglioramento della qualità della vita con un profilo di sicurezza favorevole.</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	X

	rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: <i>L'efficacia del farmaco è stata dimostrata in termini di OS e rPFS rispetto alla monoterapia ormonale, ma i risultati in termini di OS sono immaturi, quindi è di difficile definizione stabilire la reale efficacia di Zytiga in una fase precoce di malattia piuttosto che in un setting di ormonoresistenza. Inoltre considerando come confronto il docetaxel (inserito nella lista 648/96 di uso consolidato e raccomandato dalle linee guida), né il confronto indiretto sulla base degli studi CHARTEED e LATITUDE, né il confronto diretto sulla base dello studio STAMPEDE hanno dimostrato un vantaggio di Zytiga in termini di OS e PFS. L'apparente vantaggio in termini di qualità della vita e di controllo del dolore deriva unicamente da confronti indiretti, sulla base dei quali non è possibile esprimere un giudizio conclusivo. Per tutte queste ragioni il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi scarso.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>LATITUDE è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading di validità esterna (imprecisione) per l'endpoint OS in quanto i risultati sono immaturi, pertanto la qualità delle prove globalmente è da considerarsi moderata.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: Non si può attribuire l'innovatività a Zytiga in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto scarso 3) qualità delle evidenze moderata (studio randomizzato con singolo <i>downgrading</i>).		

Data: maggio 2018

Domanda: Zytiga più prednisone più ADT rispetto a ADT per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata ormono-sensibile ad alto rischio e di nuova diagnosi

Setting: carcinoma metastatico della prostata ormono-sensibile ad alto rischio e di nuova diagnosi

Bibliografia: EPAR EMA; Fizazi K et al., N Engl J Med 2017

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Zytiga + ADT	Placebo + ADT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
OS Zytiga + ADT VS ADT + placebo (follow up: mediana 30,4 mesi; valutato con: HR)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	169/597 (28.3%)	237/602 (39.4%)	HR 0.62 (0.51 a 0.76)	127 meno per 1.000 (da 168 meno a 77 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
rPFS Zytiga + ADT VS ADT+ placebo (follow up: mediana 30,4 mesi; valutato con: HR)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	239/597 (40,0%)	354/602 (58.8%)	HR 0.47 (0.39 a 0.55)	247 meno per 1.000 (da 296 meno a 202 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

a. Fizazi K et al., N Engl J Med 2017

b. Al momento dell'analisi ad interim si erano verificati esclusivamente il 33,9% degli eventi, per tale ragione si applica un *downgrading* di imprecisione. Inoltre il trial è stato aperto (*early stopping for clinical benefit*).