

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CTS gennaio 2022

Medicinale: TRODELVY

Indicazione per la quale viene richiesta l'innovatività: *Trodelvy® in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.*

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	0
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.	x
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.	0
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.	0
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.	0
<p>Commento:</p> <p>Il cancro della mammella triplo negativo (TNBC) è un gruppo eterogeneo di tumori che comprendono diversi tipi di cancro alla mammella definiti dall'assenza di recettori per gli estrogeni, recettori progestinici e di HER-2. Il TNBC rappresenta il sottotipo di cancro della mammella (10-20% dei casi) più aggressivo e con prognosi peggiore. Le caratteristiche principali sono: insorgenza più frequente in giovani donne e popolazione afroamericana o di etnia nera; cancro intervallo; elevata chemio sensibilità; scarsa associazione tra dimensioni del tumore e metastasi linfonodali; cancro aggressivo e con maggiore probabilità di sviluppare metastasi cerebrali e recidive durante il primo ed il terzo anno dalla diagnosi. Si stima una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del 77% nel TNBC contro il 93% degli altri sottotipi.</p> <p>Le attuali linee guida internazionali (NCCN 2021, ASCO 2021 e ESMO 2021) prevedono come trattamento preferito il sacituzumab govitecan in pazienti con TNBC metastatico o non resecabile dopo almeno 2 linee di trattamento (di cui almeno una nel <i>setting</i> avanzato), mentre la linea guida AIOM 2021 di novembre prevede un trattamento chemioterapico, eventualmente in associazione ad agenti biologici (eribulina, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina). Non esiste comunque uno specifico agente considerato realmente come standard e nessuno produce esiti ottimali dal punto di vista clinico in termini di ORR, PFS e OS.</p> <p>Pertanto, in considerazione della presenza di trattamenti disponibili ma non in grado di avere un effetto clinicamente rilevante, il bisogno terapeutico risulta importante.</p>		
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.	0
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	0

	malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallolibero 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
<p>Commento: L'efficacia e la sicurezza clinica di sacituzumab govitecan (SG) nell'indicazione oggetto di richiesta di rimborsabilità e riconoscimento di innovatività [<i>Trodelyv® in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata</i>] è stata dimostrata dai risultati dello studio ASCENT (IMMU-132-05) di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato vs chemioterapia a scelta dello sperimentatore (TPC), in pazienti adulti con TNBC non resecabile, localmente avanzato o metastatico che erano refrattari o avevano sperimentato recidiva dopo aver ricevuto ≥ 2 precedenti chemioterapie, inclusa ≥ 1 precedente terapia per malattia localmente avanzata o metastatica (per pazienti con recidiva precoce entro 12 mesi dal termine del trattamento per malattia in stadio iniziale nel setting adiuvante/neoadiuvante). La randomizzazione è stata 1:1 (267 SG e 262 TPC) e stratificata in base al numero di terapie precedenti (2-3, >3), presenza di metastasi cerebrali (sì/no) e Nord America vs resto del mondo.</p> <p>Il design in aperto, sebbene non ottimale può essere considerato accettabile, a causa dei differenti trattamenti previsti come TPC, così come è accettabile l'endpoint primario dello studio sopravvivenza libera da malattia (PFS) valutata dall'IRC nella popolazione senza metastasi cerebrali; gli endpoint secondari sono la sopravvivenza globale (OS) nella stessa popolazione e la PFS e l'OS nella popolazione ITT. Altri endpoint secondari sono: ORR, DOR, TTR e QoL. Il comparatore scelto e cioè il trattamento a scelta dello sperimentatore, è considerato adeguato, in quanto rappresenta la pratica clinica attuale.</p> <p>Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di PFS nella popolazione <u>senza</u> metastasi cerebrali mPFS di 5,6 mesi con SG rispetto a 1,7 mesi per i pazienti trattati con TPC (HR 0,41; IC 95%: 0,32- 0,52; P<0,0001) ed una mOS di 12,1 mesi vs 6,7 mesi con TPC (HR 0,48; IC 95%: 0,38-0,59; P<0,001). Inoltre, nella popolazione ITT lo studio ha mostrato mPFS di 4,8 mesi con SG rispetto a 1,7 mesi con TPC (HR 0,43; IC 95%: 0,35- 0,54; P<0,001) e mOS di 11,8 mesi vs 6,9 mesi con TPC (HR 0,51; IC 95%: 0,41-0,62).</p> <p>Un beneficio è stato dimostrato anche su altri endpoint secondari dello studio (ORR, DOR).</p> <p>L'analisi per sottogruppi ha mostrato un beneficio favorevole per il braccio SG nella maggior parte dei sottogruppi considerati, ma <u>non</u> nel sottogruppo <u>con metastasi cerebrali</u> (n=61; 32 SG vs 29 TPC) dove la mPFS è stata di 2.8 mesi con SG contro 1.6 mesi con TPC HR 0.65 [0.35, 1.22] e mOS di 6.8 mesi con SG e 7.5 con TPC HR 0.87 [0.47, 1.63].</p> <p>In considerazione della mancata dimostrazione di efficacia su PFS e OS nella sottopopolazione con metastasi cerebrali, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato moderato.</p>		
QUALITA' DELLE PROVE		
<i>(Vedi tabella allegata GRADE pro:</i>		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento: a supporto del riconoscimento dell'innovatività dell'indicazione oggetto di richiesta di rimborsabilità, sono stati presentati i risultati dello studio pivotal ASCENT (IMMU-15-05) studio di fase 3 in aperto, multicentrico e randomizzato, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di SG verso chemioterapia a scelta dello sperimentatore (braccio di controllo) in pazienti con TNBC metastatico o non resecabile dopo almeno 2L di trattamento, una delle quali almeno nel setting avanzato.

Lo studio è stato condotto su 529 pazienti randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere SG o TPC.

Allo studio viene applicato un downgrading per generalizzabilità nella valutazione dell'OS e della PFS nella popolazione ITT, a causa dell'incertezza nella popolazione con metastasi cerebrali.

Pertanto, la **qualità delle prove** risulta complessivamente **moderata** considerando lo studio presentato dall'Azienda nel dossier.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

*In considerazione di: 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **moderato** 3) qualità delle evidenze **moderata**, può essere riconosciuta l'innovatività a TRODELVY® nell'indicazione in oggetto.*

Autore/i: AIFA

Domanda: Sacituzumab govitecan rispetto a trattamento a scelta dello sperimentatore per il cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile dopo almeno due linee di trattamento, di cui almeno una nel setting avanzato

Setting: mTNBC 2L+

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sacituzumab govitecan	trattamento a scelta dello sperimentatore	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Bibliografia: Assessment Report EMA 14 October 2021 EMA/623887/2021 Procedure No. EMEA/H/C/005182/0000;

Progression Free Survival - Popolazione senza metastasi cerebrali (follow up: medio 17 mesi; valutato con: mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	235 partecipanti	233 partecipanti	HR 0.409 (0.323 a 0.519) [Progression Free Survival - Popolazione senza metastasi cerebrali]	-- per 100 (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	0.0%		-- per 100 (da 1 meno a 0 meno)		

Overall Survival- Popolazione senza metastasi cerebrali (follow up: medio 17 mesi; valutato con: mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	235 partecipanti	233 partecipanti	HR 0.476 (0.383 a 0.592) [Overall Survival- Popolazione senza metastasi cerebrali]	-- per 100 (da -- a --)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	0.0%		-- per 100 (da -- a --)		

Progression Free Survival - Popolazione ITT (follow up: medio 17 mesi; valutato con: mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	seriosa	non importante	nessuno	267 partecipanti	262 partecipanti	HR 0.433 (0.347 a 0.541) [Progression Free Survival - Popolazione ITT]	-- per 100 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	0.0%		-- per 100 (da -- a --)		

									Popolazione ITT]		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------	--	--

Overall Survival - Popolazione ITT (follow up: medio 17 mesi; valutato con: mesi)

1	studi randomiz zati	non importante	non importante	seri oà	non importante	nessu no	267 partecipanti	262 partecipanti	HR 0.508 (0.414 a 0.624)	-- per 100 (da -- a --)		CRITICO
---	---------------------------	-------------------	-------------------	------------	-------------------	-------------	---------------------	---------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	--	---------

Certainty assessment							N° 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	sacituzumab govitecan	trattamento a scelta dello sperimentatore	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
							-	0.0%	[Overall Survival - Popolazione ITT]	-- per 100 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. 1. La popolazione ITT comprende anche i pazienti con mTNBC con presenza di metastasi cerebrali. Tuttavia in questo sottogruppo l'effetto di SG risulta incerto come mostrato dall'analisi per sottogruppo.