

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: ALUNBRIG (BRIGATINIB)**

**Indicazione:** Alunbrig è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (anaplastic lymphoma kinase, ALK) in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK.

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	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
<b>MODERATO</b>	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
<b>SCARSO</b>	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
<b>ASSENTE</b>	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><b>Commento:</b></p> <p><i>Coerentemente con quanto stabilito nella determina sull'innovatività, il bisogno terapeutico viene valutato rispetto alle opzioni disponibili prima dell'introduzione di alectinib, ALK inibitore innovativo in questa indicazione.</i></p> <p><i>Attualmente nel setting in oggetto sono autorizzati e rimborsati crizotinib e ceritinib, ALK inibitori che hanno dimostrato di incrementare la PFS rispetto alla chemioterapia standard. Tali farmaci non hanno dimostrato un beneficio in OS, ma era possibile il cross-over nei trial clinici. Crizotinib e ceritinib agiscono in maniera limitata a livello del sistema nervoso centrale, pertanto i pazienti in una elevata percentuale dei casi progrediscono a livello cerebrale.</i></p> <p><i>In considerazione delle alternative disponibili e della necessità di opzioni che agiscono a livello del SNC e che incrementano l'Overall Survival, il bisogno terapeutico è da considerarsi moderato.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	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
<b>IMPORTANTE</b>	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.	X
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di	O

	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.	
<b>SCARSO</b>	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
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<p><b>Commento:</b></p> <p><i>Per la sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza, il valore terapeutico aggiunto risulterebbe assente qualora venisse considerato come comparatore alectinib. Tuttavia, coerentemente con quanto stabilito nella determina sull'innovatività, il farmaco viene valutato rispetto alle opzioni disponibili prima dell'introduzione del "first in class" valutato con i criteri attualmente vigenti e ritenuto innovativo in questa indicazione.</i></p> <p><i>Lo studio clinico registrativo ALTA ha dimostrato un vantaggio clinicamente significativo per brigatinib in confronto a crizotinib nei pazienti con NSCLC ALK+ non pretrattati con inibitori di ALK (con o senza precedente trattamento chemioterapico). La PFS valutata dal BIRC, endpoint primario dello studio, è stata di 24 mesi rispetto a 11 mesi per crizotinib (HR 0.49). Brigatinib è più efficace di crizotinib anche nei pazienti con metastasi cerebrali alla diagnosi, in termini di tasso di risposte e della loro durata. L'Overall Response Rate intracranica (icORR) con brigatinib è il triplo di quella di crizotinib (78% vs 26%). La durata mediana della risposta intracranica (icDOR) non è ancora raggiunta per brigatinib mentre è 9.2 mesi per crizotinib. Inoltre brigatinib, nei pazienti con qualsiasi tipo di metastasi alla diagnosi, riduce il rischio di progressione cerebrale del 69% rispetto a crizotinib, con PFS intracranica mediana di 24 mesi verso 5.6 mesi di crizotinib (HR 0.31).</i></p> <p><i>Brigatinib ritarda il tempo al peggioramento e prolunga la durata del miglioramento della qualità di vita nei pazienti, anche in presenza di metastasi cerebrali.</i></p> <p><i>I dati di OS sono immaturi e ancora in fase di ulteriore follow-up (PAES in corso). Al cut-off della seconda analisi ad interim, 33 pazienti (24%) nel braccio con brigatinib e 37 pazienti (27%) nel braccio con crizotinib erano morti, con un HR 0,916 (IC al 95%: 0,57-1,47).</i></p> <p><i>Pertanto, in considerazione dell'efficacia dimostrata in termini di PFS e in termini di ORR a livello del SNC rispetto al crizotinib, il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi importante.</i></p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b>		
<i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		X
<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<p><b>Commento:</b></p> <p><i>Lo studio ALTA è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading di imprecisione per l'esito Overall Survival in quanto non è disponibile il dato maturo in nessuno dei due bracci. Per tali ragioni la qualità delle evidenze è da considerarsi moderata.</i></p>		

**GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'**

**Riconoscimento dell'innovatività:**

Si può attribuire una innovatività di classe ad Alunbrig in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto importante 3) qualità delle evidenze moderata. Il farmaco presenta le caratteristiche che hanno consentito di riconoscere l'innovatività all'altro farmaco della classe in questa indicazione (alectinib); la validità di tale riconoscimento scadrà al compimento del 36° mese dall'iniziale attribuzione dell'innovatività ad alectinib.

Data: CTS, 27 luglio 2020

Domanda: Brigatinib rispetto a crizotinib per pazienti affetti da NSCLC ALK positivo

Setting: NSCLC ALK positivo

Bibliografia: EPAR EMA

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	brigatinib	crizotinib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Progression Free Survival valutato da BIRC (follow up: mediana 24,9 mesi; valutato con: mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	63/137 (46.0%)	87/138 (63.0%)	<b>HR 49.00</b> (0.35 a 0.68)	<b>370 più per 1.000</b> (da 336 meno a 139 meno)	 ALTA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	----------------------------------	--	---	---------

Overall Survival (follow up: mediana 24,9 mesi; valutato con: mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	33/137 (24.1%)	37/138 (26.8%)	<b>HR 0.916</b> (0.570 a 1.470)	<b>19 meno per 1.000</b> (da 105 meno a 100 più)	 MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------------	---	---	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Spiegazioni

a. Si applica un downgrading per l'imaturità dei risultati con mediana non raggiunta in nessun braccio di trattamento