

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Tabrecta (capmatinib)

Indicazione: "Tabrecta® in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di 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: <i>La mutazione associata a skipping dell'esone 14 del gene MET (METex14) comporta l'incapacità di degradare il recettore funzionante e la conseguente attivazione oncogenica di MET; la mutazione METex14 favorisce la crescita e la proliferazione tumorale e rappresenta un fattore prognostico negativo, che definisce un sottogruppo di pazienti caratterizzati da malattia aggressiva, spesso associata a caratteristiche istologiche sarcomatoidi, con un'età media avanzata oltre 70 anni ed una alta incidenza di metastasi cerebrali o ossee, alle quali si associa una bassa sopravvivenza e un alto impatto sulla qualità della vita. La frequenza è di circa il 3% dei pazienti con NSCLC. In generale, a causa della rarità della mutazione METex14 e dell'assenza di terapie ad hoc, l'evidenza a sostegno delle terapie attualmente utilizzate in presenza di questa mutazione è bassa; uno studio di RW sul database Flatiron, ha dimostrato una mediana di 2L rw-PFS di 3,5 mesi e 4,7 mesi in pazienti sottoposti a chemioterapia ed immunoterapia; da tale analisi è emersa una OS mediana di 15,3 mesi e 19,3 mesi nei pazienti trattati in 2L con chemioterapia ed immunoterapia rispettivamente.</i> Poiché i trattamenti attualmente utilizzati in questo setting hanno 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	O

	comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
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 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:

Lo studio clinico presentato a supporto della domanda di rimborsabilità del medicinale capmatinib è lo studio Geometry mono-1, trial di fase II, multicentrico, in aperto, condotto su pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico con mutazione METex14 naïve al trattamento o precedentemente trattati suddivisi in 7 coorti di trattamento, alle quali i pazienti sono stati assegnati sulla base della linea di terapia e del tipo di alterazione di MET. I dati di efficacia relativi ai pazienti con mutazione METex14 precedentemente trattati, oggetto della presente indicazione, sono stati generati dalle coorti 4 e 6, per un totale di 100 pazienti.

I pazienti trattati con capmatinib hanno mostrato una ORR del 44% (95% CI, 34.1, 54.3), una durata mediana della risposta di 9,72 mesi (95% CI, 5.62, 12.98), una PFS mediana di 5,49 mesi (95% CI, 4.17, 8.11), una OS mediana di 14,85 mesi (95% CI, 11.63, 23.82); inoltre si è evidenziata una attività sulle metastasi cerebrali, con un controllo della malattia intracranica del 92% e una risposta intracranica confermata raggiunta nel 54% dei pazienti con metastasi cerebrali al baseline. Capmatinib ha inoltre dimostrato di mantenere la qualità della vita e lo stato generale di salute rispetto al basale e di possedere un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità, con eventi avversi prevalentemente di grado lieve o moderato e di facile gestione.

L'ORR come endpoint primario potrebbe rivelare un effetto del farmaco sul tumore ma, in assenza di un comparatore, la PFS, la OS, e il tasso di beneficio clinico, non sono interpretabili con certezza come effetto del farmaco e possono essere considerate solamente descrittive.

Pertanto, in assenza di un comparatore, non è possibile stabilire il reale beneficio del trattamento e quindi il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi NON VALUTABILE.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X

MOLTO BASSA		O
Commento: <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio osservazionale senza criteri di downgrading.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Non si può riconoscere l'innovatività a capmatinib in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto non valutabile e della qualità delle evidenze bassa.		

Domanda: CAPMATINIB DOVREBBE ESSERE UTILIZZATO IN MONOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI ADULTI CON NSCLC AVANZATO CON MUTAZIONI METex14?

Setting: PAZIENTI CON NSCLC METASTATICO, DOPO IL FALLIMENTO DI PRECEDENTE IMMUNOTERAPIA E/O CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO

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	capmatinib	NIENTE	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Tasso di risposta clinica per BIRC nei 100 pazienti pre-trattati (coorti 4+6) (follow up: mediana 35.1 mesi; valutato con: %)												
1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	44/100 (44.0%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Durata della risposta per BIRC nei 44 pazienti pre-trattati (coorte 4+6) in risposta (follow up: mediana 35.1 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)												
1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	DOR Mediana, mesi (CI 95%): 9.72 (5.62, 12.98)				⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Progression free survival per BIRC nei 100 pazienti pre-trattati (coorte 4+6) (valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)												
1 ^b	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	82/100 (82.0%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Overall survival nei 100 pazienti pre-trattati (coorti 4+6) (follow up: mediana 13.6 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)												
1 ^b	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	69/100 (69.0%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval

Spiegazioni: a. EPAR al Data cut off del 30/08/2021; b. EPAR al Data cut off del 18/09/2020