

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: ADCETRIS (brentuximab vedotin)**

**Indicazione:** Adcetris è indicato in pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ in seguito ad almeno un precedente trattamento sistemico.

<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>            La terapia sistemica dei CTCL non è standardizzata, e sono attualmente disponibili diversi approcci terapeutici, che includono retinoidi (p.e. bexarotene), interferone, anticorpi monoclonali come l'alemtuzumab (anti CD52), agenti citotossici in monoterapia (clorambucil, gemcitabina, metotrexate) e la fototerapia extracorporea terapeutica (ECP). Altri farmaci attivi in questo setting terapeutico, come ad esempio gli inibitori della HDAC (p.e. vorinostat, belinostat, romidepsin), non sono attualmente disponibili in UE. L'andamento clinico della maggior parte delle forme di CTCL è cronico e progressivo, e l'impatto delle opzioni terapeutiche disponibili è comunque limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà incontro a recidiva/progressione di malattia. L'unica opzione curativa attualmente disponibile è il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche, riservata però ad un limitato sottogruppo di pazienti giovani ed in buone condizioni generali. Il <b>bisogno terapeutico</b> nella indicazione approvata è quindi considerato <b>moderato</b>.</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.	O
<b>MODERATO</b>	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
<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	O

	somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>Commento:</b> L'efficacia di BV rispetto a 2 farmaci comunemente utilizzati per il trattamento di pazienti con CTCL recidivato/refrattario è stata dimostrata in termini di risposta sostenuta (ORR4 per IRF 56.3% vs. 12.5%, $p < 0.001$ ) e sopravvivenza libera da progressione (PFS by IRC 16.7 mesi vs. 3.5 mesi, HR 0.27, $p < 0.001$ ), due endpoint clinicamente rilevanti in neoplasie croniche caratterizzate da spiccata farmaco resistenza. Tuttavia, si sottolinea come evidenze cliniche di alta qualità (ovvero da studi randomizzati) sono limitate alla sottopopolazione di pazienti con micosi fungoide e con linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo. I dati a sostegno dell'attività clinica di BV in altre istologie di CTCL comunque incluse nell'indicazione approvata sono estremamente limitati. Considerando l'intera indicazione, il <b>valore terapeutico aggiunto</b> è globalmente da considerarsi <b>moderato</b> .		
<b>QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)</b>		
<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		X
<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<b>Commento:</b> Lo studio ALCANZA è un trial randomizzato, controllato, cui viene applicato un singolo downgrading per difetto di validità esterna (la popolazione studiata non coincide con quella che sarà oggetto del trattamento) in quanto nel trial sono stati inclusi solo pazienti con micosi fungoide e linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo. Per tale motivo, la <b>qualità delle prove</b> è considerata <b>moderata</b> .		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<b>Riconoscimento dell'innovatività:</b> si ritiene che ad Adcetris possa essere riconosciuta una innovatività condizionata in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle evidenze moderata.		

**Domanda:** Adcetris (brentuximab vedotin) rispetto a bexarotene o metotrexate per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ sottoposti ad almeno 1 precedente terapia sistemica

**Setting:** adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ sottoposti ad almeno 1 precedente terapia sistemica

**Bibliografia:** Miles Prince H et al., Lancet 2017

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Adcetris (brentuximab vedotin)	bexarotene o metotrexate	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Frequenza di risposte di durata almeno pari a 4 mesi (follow up: mediana 17,5 mesi; valutato con: %)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	36/64 (56.3%)	8/64 (12.5%)	Delta 43.8 (29.1 a 58.4)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Sopravvivenza libera da progressione (follow up: mediana 17,5 mesi; valutato con: HR)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	mPFS per IRF popolazione ITT 16,7 mesi vs. 3.5 mesi. HR 0.27 (95%IC 0.17-0.43) p<0.001				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence Interval; HR: hazard ratio; ITT: Intention To Treat

#### Explanations

a. Solo pazienti con micosi fungoide o linfoma a gradi cellule T anaplastico primitivo cutaneo sono stati inclusi nello studio pivotal CA25001 (ALCANZA), mentre l'indicazione per cui si chiede il rimborso è ampia ed include tutte le forme di CTCL CD30+.