

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

Indicazione: YESCARTA è indicato trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica

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.	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.	O
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
<p>Commento: <i>Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento del DLBCL/PMBCL in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica (p.e. pixantrone o combinazioni chemioterapiche non-cross resistenti) non hanno un impatto clinicamente rilevante sulla sopravvivenza (vedi Crump M et al, Blood 2017). In caso di disponibilità di un donatore, una frazione di questi pazienti potrà accedere ad un trapianto di cellule staminali allogeniche (il cui reale place in therapy nel salvataggio dei pazienti con DLBCL è ancora in corso di definizione) ma, data l'elevata tossicità, i risultati globali non possono essere comunque considerati soddisfacenti (vedi Fenske TS et al, Biol Blood Marrow Transplant. 2016).</i></p> <p><i>Il bisogno terapeutico nella indicazione approvata è quindi importante.</i></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.	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.	X
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	O

	alle alternative terapeutiche disponibili.	
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:		
<p><i>Le evidenze a supporto dell'utilizzo di Yescarta per il trattamento dei pazienti affetti da DLBCL/PMBCL recidivato/refrattario (r/r) dopo 2 o più linee di terapia provengono da un singolo studio pivotal di fase I/II (studio ZUMA-1) che ha arruolato in totale 7 pazienti in fase I e 101 pazienti in fase II (77 con DLBCL, 16 con linfoma follicolare trasformato [TFL] e 8 con PMBCL). L'attuale valutazione di efficacia si limita ai 101 pazienti infusi dello studio di fase II che ha arruolato in totale 111 pazienti.</i></p> <p><i>Dopo un follow-up mediano di 27.1 mesi per i 101 pazienti in fase 2, data cut-off date 11/08/2018 (Locke FL et al, Lancet Oncology 2018), l'ORR per valutazione centralizzata nei pazienti infusi è risultata pari al 74% (83% per Investigator, 76% ITT), con un tasso di CR del 54% (58% per Investigator, 53% ITT).</i></p> <p><i>Se si considerano i risultati disponibili in letteratura in un simile setting di malattia (SCHOLAR-1 pooled data ORR: 26% (95%CI 17, 39) e CR: 10% (95%CI 5, 20), CORAL ORR 40.3% e CR 18% in pazienti rispettivamente per il 50% e il 46% in seconda o successiva linea di terapia [Crump M et al, Blood 2017], studio osservazionale MDACC ORR: 20%, CR: 7%, studio PIX301 ORR 30%, CR 20% in pazienti rispettivamente per il 90% e il 100% in seconda o successiva linea di terapia [Crump M et al, Blood 2017, Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018]), i tassi di ORR e di CR osservati nello studio pivotal appaiono di rilevanza clinica.</i></p> <p><i>Gli endpoint time-to-event mostrano come nei pazienti trattati con Yescarta l'OS mediana non sia ancora stata raggiunta (95%IC 12.8 mesi - NR), così come la DoR mediana (IC al 95% 10.9 - NR; DoR mediana per Investigator 11.1 mesi, 95%CI 4.2 - NE) mentre la PFS mediana è pari a 5.9 mesi (IC al 95%: 3,3 - 15). In termini assoluti, la PFS mediana osservata nello studio Zuma-1 non appare dissimile da quella riportata nello studio PIX301 con pixantrone in un simile setting di malattia (PFS mediana 5.3 mesi).</i></p> <p><i>La rilevanza clinica dei risultati osservati nello studio ZUMA-1 rispetto ai possibili comparator è però riscontrabile nell'evidenza di un plateau nelle curve di PFS dopo circa 6-12 mesi dall'infusione, con il 72% (95%CI 56, 83) dei pazienti, in CR dopo 3 mesi dall'infusione, liberi da progressione a 24 mesi e una OS stimata a 24 mesi pari a 50.5% (vs. ~20% con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili (vedi Crump M et al, Blood 2017).</i></p> <p><i>Questo dato è suggestivo della possibilità di un reale controllo a lungo termine di malattia, attualmente raggiungibile, in questo setting terapeutico, solamente in seguito a HSCT allogenico e in una ridotta frazione di pazienti. Dal punto di vista della sicurezza, il profilo di tossicità a breve termine dei CARTs anti-CD19 è noto e comune a tutti i prodotti attualmente in sviluppo (i.e. sindrome da rilascio di citochine [grado ≥ 3 11%], infezioni [grado ≥ 3 28%], neurotossicità [grado ≥ 3 32%]) e, per quanto non indifferente, è giustificabile in rapporto ai possibili benefici attesi.</i></p> <p>Il valore terapeutico aggiunto è considerato importante.</p>		
QUALITA' DELLE PROVE		
<i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

Lo studio ZUMA-1 è un trial non controllato. Le analisi principali di efficacia sono effettuate sulla popolazione di pazienti infusi, e non su quella dei pazienti arruolati, e pertanto non sono conformi al principio di ITT, ma le analisi nella popolazione ITT (cui fa riferimento questo report) sono state parzialmente riportate (vedi Supplementary appendix, Locke FL et al, Lancet Oncology 2018). Si attribuisce un punto di upgrade per la forte associazione intervento-esito ed elevata entità dell'effetto osservata in termini di OS a 24 mesi (50.5% con Yescarta vs. circa 20% in letteratura [vedi Crump M et al, Blood 2017]: RR>2) e di CR rate (54% con Yescarta vs. max 20%: RR>2 [vedi p.e. Crump M et al, Blood 2017 e Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018]).

*La qualità delle prove è considerata **moderata**.*

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Data la rarità del DLBCL/PMBCL, si ritiene che a Yescarta possa essere riconosciuta l'**innovatività** in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **importante** 3) qualità delle prove **moderata**. L'innovatività verrà rivalutata dopo un anno. Giudizio espresso a maggioranza, con il parere divergente di due componenti che non ritengono possibile riconoscere l'innovatività piena sulla base delle prove disponibili.

Domanda: Yescarta per il trattamento di adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) o linfoma a cellule B primitivo mediastinico (PMBCL) refrattario/recidivante dopo due o più linee di terapia sistemica

Bibliografia: Locke FL et al, Lancet Oncology 2018

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Yescarta	Nessun controllo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
ORR by IRC (pazienti infusi, n=101; follow up: mediana 27.1 mesi; valutato con: %)												
1	studi osservazionali	non importante *	non importante	non importante	non importante	nessuno	ORR 74%				⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
CR rate by IRC (pazienti infusi, n=101; follow up: mediana 27.1 mesi; valutato con: %)												
1	studi osservazionali	non importante *	non importante	non importante	non importante	forte associazione *	CR 54%				⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
PFS (follow up: mediana 27.1 mesi; valutato con: mediana, % a 24 mesi)												
1	studi osservazionali	non importante *	non importante	non importante	non importante	nessuno	PFS mediana 5.9 mesi (95%CI 3.3, 15) PFS (post-hoc analysis) a 24 mesi 72% (95% CI 56–83) in pazienti con CR dopo 3 mesi, 75% (31.5–93.1) in pazienti con PR dopo 3 mesi e 22.2% (3.4–51.3) in pazienti con SD dopo 3 mesi *				⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
OS (follow up: mediana 27.1 mesi; valutato con: mediana, % 24 mesi)												
1	studi osservazionali	non importante *	non importante	non importante	non importante	forte associazione *	OS mediana NR (95%CI 12.8 mesi, NR). OS stimata a 24 mesi 50.5%.				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval

Explanations

- a. L'analisi primaria dell'endpoint principale è stata condotta sulla popolazione di pazienti infusi, la differenza fra i pazienti arruolati e quelli infusi è modesta (101 pazienti infusi, 111 pazienti arruolati), analisi di sensitivity secondo il principio ITT sono disponibili.
- b. I dati di letteratura (vedi p.e. Crump M et al, blood 2017 e Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018)) suggeriscono come in un simile setting terapeutico una CR rate massima del 20% possa essere considerata verosimile con i trattamenti attualmente disponibile vs. 54% con Yescarta (RR >2).
- c. Le curve di PFS mostrano un iniziale plateau dopo 6-12 mesi dall'inizio del trattamento, suggestivo della possibilità di controllo al lungo termine di malattia.
- d. OS stimata a 24 mesi pari a 50.5% vs. ~20% con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili (vedi Crump M et al, Blood 2017). RR>2