



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

REPORT TECNICO
Kymriah[®]
(Tisagenlecleucel)

Agenzia Italiana del Farmaco

Prima pubblicazione: 3 dicembre 2019

Aggiornamento: 20 settembre 2021

Caratteristiche del medicinale

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata.

Tipologia negoziale: Farmaco orfano per malattia rara.

Categoria ATC: L01XX (Altri antineoplastici).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Novartis Europharm Limited.

Indicazione terapeutica:

Tisagenlecleucel è indicato per il trattamento di:

1. Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
2. Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

Posologia:

1. Dosaggio per pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B:
 - a. pazienti fino a 50 kg: $0,25 \times 10^6$ cellule T vitali CAR positive/kg di peso corporeo.
 - b. pazienti sopra i 50 kg: $0,125 \times 10^8$ cellule T vitali CAR positive (non basato sul peso).
2. Dosaggio per pazienti adulti con DLBCL:
 - a. $0,66 \times 10^8$ cellule T vitali CAR positive (non basato sul peso).

Confezione ammessa al rimborso da parte del SSN:

Tabella 1

AIC	Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PTH
046996017	Sacche $1,2 \times 10^6$, $6,0 \times 10^8$ cellule T vitali CAR positive-disperse per infusione endovenosa	OSP	Centri individuati dalle Regioni	H	-	NO

Meccanismo d'azione:

Tisagenlecleucel è una terapia genica antitumorale immunocellulare autologa che rientra nell'ambito delle terapie avanzate (ATMP) e che ha ricevuto una PRIME designation da parte di EMA. La terapia si basa sulla tecnologia CAR-T cell, che consiste nella trasfezione delle cellule T del paziente con un transgene codificante per un recettore chimerico per l'antigene (chimeric antigen receptor, CAR) anti-CD19. In seguito al legame con le cellule che esprimono l'antigene CD19, il CAR trasmette un segnale che promuove da un lato l'espansione e la persistenza dei linfociti T modificati, dall'altro il potenziamento della loro azione antitumorale che conduce all'eliminazione diretta della cellula bersaglio.

Inquadramento della malattia

1) LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)

La ALL è una neoplasia ematologica che origina dalla trasformazione neoplastica di una cellula staminale ematopoietica, la cui eziologia è sconosciuta nella maggior parte dei casi. La principale conseguenza di questa trasformazione è la proliferazione e l'accumulo, in primis nel midollo osseo, ma anche in altri organi e tessuti (p.e. linfonodi, milza, fegato, sistema nervoso centrale, testicoli) di cellule immature della linea linfocitaria (blasti linfoidi). I pazienti con ALL presentano spesso segni e sintomi che riflettono l'infiltrazione del midollo osseo (p.e. anemia, trombocitopenia e neutropenia) e/o la presenza di localizzazioni extramidollari, con conseguente comparsa di manifestazioni cliniche quali affaticamento, pallore, sanguinamenti e un'augmentata suscettibilità alle infezioni.

La ALL è una malattia eterogenea, e possono essere identificati numerosi sottogruppi biologici, classificati in base alla presenza di specifiche alterazioni genetiche/molecolari e caratterizzati da diversa prognosi.

2) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

I Linfomi non Hodgkin (LNH) sono un gruppo eterogeneo di tumori di origine linfocitaria. La cellula d'origine, le caratteristiche istologiche e il comportamento biologico permettono di classificare i LNH in forme caratterizzate da aspetti clinici, evoluzione, prognosi e approcci terapeutici diversi. Il DLBCL è un LNH con comportamento clinico aggressivo, ed il primo segno di malattia è solitamente rappresentato dalla comparsa di una massa, in rapida crescita e non dolorosa, originata da linfonodi o da tessuto linfoide extranodale. I pazienti possono manifestare febbre, perdita di peso e/o sudorazione notturna, e nella maggior parte dei pazienti (circa il 60%) la malattia è diagnosticata in uno stadio avanzato (stadio III o IV). I DLBCL vengono ulteriormente suddivisi in gruppi con diversa prognosi in base all'Indice Prognostico Internazionale (IPI) e alla presenza di specifiche alterazioni genetiche coinvolgenti i geni bcl2, bcl6 e myc.

Profilo epidemiologico

1) LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)

La ALL è il tumore più frequente nella popolazione pediatrica e rappresenta il 25% delle neoplasie in questa fascia di età. La sua incidenza presenta un andamento bimodale con un picco precoce tra i 2 e i 5 anni di età (incidenza di 4,5/100.000 per anno) ed un successivo incremento oltre i 50 anni (incidenza di 2/100.000 per anno). Secondo i dati dell'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), il numero stimato di casi di ALL in Italia nel 2016, nella fascia d'età 1-24 anni, è 446.

2) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

Il DLBCL è il sottotipo più comune di LNH, rappresentando circa il 30% di tutti i casi di LNH. La sua incidenza aumenta generalmente nei pazienti più anziani, e l'età mediana all'esordio è circa 65 anni. L'incidenza

complessiva attuale dei LNH, secondo l'IHME, è circa 6/100.000 casi per anno. L'incidenza di DLBCL, per cui Kymriah® è approvato, è quindi all'incirca un terzo di quella di tutti le forme di LNH cumulate. Per quanto riguarda nello specifico il DLBCL, in Europa si stima un'incidenza del tumore pari a 3,8 casi/100.000/anno ed aumenta con l'avanzare dell'età. In Italia, il tasso di incidenza del DLBCL è pari a 7/100.000 persone.

Inquadramento terapeutico

1) LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)

La terapia dei pazienti pediatrici/giovani adulti con ALL refrattaria, in seconda o multipla recidiva o in recidiva post-trapianto non è attualmente standardizzata, ed è tradizionalmente basata sull'utilizzo di protocolli polichemioterapici intensivi di re-induzione. Non più del 50% dei pazienti in questo stadio di malattia riesce ad ottenere una remissione completa (CR) di malattia con i trattamenti polichemioterapici standard, e una frazione ancora minore è libero da malattia minima residua (MRD). Il raggiungimento della CR è sufficiente per ottenere un controllo a lungo termine della malattia, e l'unica opzione realmente curativa è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (HSCT), che è però caratterizzato da una elevata tossicità. Blinatumomab e inotuzumab ozogamicin hanno permesso di ottenere elevate percentuali di CR anche in fase avanzata di malattia (CR/CRh* 44% con blinatumomab, CR/CRi 80.7% con inotuzumab), ma il loro impatto sull'OS rimane limitato (OS mediana 7.7 mesi con entrambi i farmaci).

Tabella 2

Alternative terapeutiche	Principali Evidenze Cliniche Fonte: EPAR EMA
Clofarabina +/- ciclofosfamide ed etoposide	Monoterapia: ORR: 30%; OS: 3 mesi Combinazione: ORR: 42-56%; OS: 4-7,8 mesi
Blinatumumab	CR+CRh*: 44% ; 6-month EFS: 31%; OS: 7,7 mesi
Inotuzumab Ozogamicin	CR/CRi: 80.7%; mPFS: 5 mesi; mOS: 7.7 mesi
Kymriah®	Cut off dicembre 2017 ORR: 81,8%; EFS: mediana non raggiunta; OS: mediana non raggiunta

2) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

Il trattamento del DLBCL recidivato o refrattario è influenzato dalle condizioni generali del paziente, dalla sua età e, più in generale, dalla capacità di tollerare protocolli di chemioterapia ad alte dosi seguita da una procedura di consolidamento con trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe (ASCT). Solo i pazienti "fit" possono accedere a questi trattamenti, e solo una percentuale limitata di pazienti non-chemioresistenti riuscirà ad ottenere un controllo a lungo termine di malattia. Per i pazienti che falliscano la terapia di salvataggio o che non siano eleggibili ad ASCT non sono attualmente disponibili trattamenti con un impatto significativo sulla sopravvivenza. Solo una frazione di questi pazienti potrà accedere ad un HSCT, in caso di disponibilità di un donatore, ma la tossicità di questa opzione terapeutica rimane significativa.

Tabella 3

Alternative terapeutiche	Principali Evidenze Cliniche Fonte: EPAR EMA
Pixuvri®	ORR: 30% (pix 301); PFS mediana: 5,3 mesi
Regimi immunochemioterapici di salvataggio	Coral TRIAL (r-ice, r-dhap): ORR: 40,3% Scholar-1: ORR: 26% ; OS: 6,3 mesi
Yescarta®	ORR: 82%; OS: NR (12-NR)
Kymriah®	ORR: 52%; OS: 11,7 mesi

Efficacia clinica¹

I dati a supporto delle indicazioni approvate provengono principalmente da due studi non controllati, lo studio ELIANA (B2202) nella ALL e lo studio JULIET nel DLBCL.

1) LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

Lo studio ELIANA ha mostrato un tasso globale di remissione completa dell'81.3% nei pazienti che hanno ricevuto Kymriah®, e le analisi più mature mostrano come la maggior parte delle risposte sembri essere duratura (Durata di Risposta [DoR] 66.6% a 12 mesi e 63.5% a 21 mesi, sopravvivenza libera da eventi [EFS] a 12 mesi 55% e 52.5% a 24 mesi, sopravvivenza globale [OS] a 12 mesi 75.9% e 66.2% sia a 24 che a 30 mesi). I risultati osservati nello studio ELIANA, per quanto immaturi, suggeriscono che il trattamento con Kymriah® possa essere potenzialmente curativo in una frazione di pazienti anche in un setting avanzato di malattia.

2) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

I primi risultati dello studio JULIET (Dicembre 2017, follow-up mediano 13.9 mesi) mostrano nei pazienti che hanno ricevuto Kymriah® un ORR del 51.6% con un tasso di CR pari a 32.3% (33.9% e 24.2%, rispettivamente considerando anche i pazienti arruolati che non hanno potuto ricevere Kymriah®). Se si considerano i risultati disponibili in letteratura in setting simili di malattia (p.e. studio SCHOLAR-1 unadjusted ORR 26% e CR 7%, studio PIX301 ORR 30% e CR 20% con pixantrone in monoterapia, studio CORAL ORR 40.3% e CR 28%) l'ORR e la CR osservate nello studio JULIET appaiono di modesta rilevanza. L'OS mediana è stata pari a 12.9 mesi, con una PFS mediana di 5.1 mesi. La reale rilevanza clinica dei dati dello studio JULIET è data dalla durata di risposta nei pazienti che avevano raggiunto una CR, con il 60% dei pazienti ancora in risposta dopo un follow-up mediano di 19 mesi.

I risultati più aggiornati dallo studio JULIET (Febbraio 2020, follow-up mediano 40.3 mesi) mostrano nei pazienti che hanno ricevuto Kymriah® un ORR del 53% con un tasso di CR pari al 39% nei pazienti infusi. L'OS mediana e la PFS mediana, considerando tutti i pazienti infusi, sono 11.1 mesi (95%CI 6.6, 23.9) e 2.9 mesi (95%CI 2.3, 5.3), rispettivamente. L'EFS nella popolazione ITT è 2.8 mesi (95%CI 2.14, 3.06). L'OS e la PFS stimate a 36 mesi sono 36% e 32%, rispettivamente.

¹ I dati di efficacia clinica e di sicurezza riportati nel report sono quelli presentati dall'azienda farmaceutica nel dossier sviluppato a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo del medicinale e valutati nel corso dell'iter procedurale.

Sicurezza e tollerabilità¹

Il profilo di tossicità dei CARTs è caratterizzato dalla possibile comparsa di eventi avversi gravi e, raramente, fatali (p.e. sindrome da rilascio di citochine [CRS], infezioni, neurotossicità), per cui sono state predisposte specifiche misure di minimizzazione del rischio (e.g. accesso rapido e dedicato alla terapia intensiva).

1) LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

Gli eventi avversi più comuni (> 30%) correlati a tisagenlecleucel sono stati: CRS (89,7%), vomito (44,8%), ipogammaglobulinemia (41,4%), diminuzione dell'appetito, nausea e febbre (37,9% ciascuno), incremento delle transaminasi epatiche (~35%) neutropenia febbrile, ipotensione e diminuzione della conta dei globuli bianchi (31,0% ciascuno).

Gli eventi avversi gravi (i.e. di grado 3) più frequenti sono stati: neutropenia febbrile (31,0%), diminuzione dell'appetito (27,6%), incremento delle transaminasi epatiche (~20%), CRS (17,2%) e nausea, ipossia, diminuzione della conta dei globuli bianchi, diminuzione dei linfociti (10,3%, ciascuno).

Gli eventi avversi di grado 4 più frequenti sono stati CRS e ipotensione, diminuzione della conta dei neutrofili (20,7%, ciascuno), diminuzione della conta piastrinica (17,2%), della conta dei globuli bianchi, aumento delle transaminasi epatiche (13,8%, ciascuno) e ipossia, danno renale acuto e trombocitopenia (6,9%, ciascuno).

2) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state sindrome da rilascio di citochine (58%), infezioni (54%), piressia (35%), diarrea (32%), nausea (29%) ipotensione (26%) e affaticamento (26%). Reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state riportate nell'89% dei pazienti, in particolare infezioni (32%) e sindrome da rilascio di citochine (22%). Le anomalie ematologiche di laboratorio più comuni (>25%) di Grado 3 e 4 sono state diminuzione della conta dei linfociti (95%), diminuzione della conta dei neutrofili (81%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (77%), diminuzione dell'emoglobina (59%) e diminuzione della conta piastrinica (55%).

Riconoscimento dell'innovatività

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci innovativi oncologici individuati con la determina AIFA n. 1535/2017 ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per entrambe le indicazioni con una validità inizialmente prevista di 12 mesi, dal 13/08/2019 al 12/08/2020, e successivamente confermata ed estesa fino all'12/08/2022.

Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi>).

Tabella 4

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Kymriah®	tisagenlecleucel	LLA e DLBCL	Innovativo	13/08/2019	12/08/2022

Costo del trattamento

Tabella 5

Principio attivo	Tisagenlecleucel
ATC V livello	L01XX
Specialità	Kymriah®
Confezione	1 sacca
Prezzo al pubblico	€528.128
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€320.000
Dose raccomandata in RCP	1 infusione <i>una tantum</i>
Numero confezioni per la durata del trattamento	1 confezione
Costo per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa (€)	€320.000
Condizioni negoziali	Sconto confidenziale alle strutture del SSN per l'indicazione DLBCL e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) all'infusione, a 6 e a 12 mesi per entrambe le indicazioni.

Valutazioni Economiche

L'azienda ha presentato due analisi di costo-efficacia per ciascuna delle indicazioni autorizzate. Le principali caratteristiche dei modelli presentati sono riassunti nella tabella seguente.

Tabella 6

Popolazione oggetto di analisi	Le popolazioni oggetto delle analisi sono in linea con le indicazioni autorizzate da EMA.
Prospettiva analisi	Sistema sanitario nazionale e società.
Comparatori	<ul style="list-style-type: none"> - DLBCL: Chemioterapia di Salvataggio (regimi chemioterapici dello studio SCHOLAR-1). - LLA: Chemioterapia di Salvataggio (regime FLA-IDA).

Orizzonte temporale	Lifetime.
Tasso di sconto	3,5% per costi e benefici.
Outcome di salute	QALYs e anni di vita guadagnati.
Tipologia del modello	Partitioned Survival Model.
Fonti dati di efficacia²	<p>- DLBCL:</p> <p><u>Tisagenlecleucel</u>: dati aggregati (OS e PFS) degli studi clinici JULIET e UPENN (follow up massimo 39 mesi).</p> <p>Estrapolazione dei dati di efficacia: dal 39° mese fino al 60° mese sono stati imputati i dati di OS dello studio SCHOLAR-1 mentre, dopo il 60° mese, l'OS e la PFS sono state stimate utilizzando una distribuzione ponderata ottenuta da diversi modelli parametrici di sopravvivenza pesati in funzione dei criteri d'informazione di Akaike (AIC).</p> <p><u>Chemioterapia di salvataggio</u>: dati di OS tratti dallo studio di confronto storico SCHOLAR-1.</p> <p>Estrapolazione dei dati di efficacia: l'OS oltre il 39° mese è stata estrapolata attraverso un adattamento parametrico; in mancanza di dati di PFS disponibili dallo studio SCHOLAR-1, la curva di PFS è stata ricavata dall'OS assumendo una funzione cumulativa costante. L'estrapolazione della PFS oltre il 60° mese è stata modellizzata in modo che la probabilità di sopravvivenza cumulata di PFS si stabilizzasse gradualmente fino al raggiungimento del valore dell'OS.</p> <p>- LLA:</p> <p><u>Tisagenlecleucel</u>: dati aggregati (OS e EFS) degli studi clinici ELIANA, B2101J ed ENSIGN (follow up massimo 54,8 mesi).</p> <p>Estrapolazione dei dati di efficacia: fino al 60° mese l'estrapolazione si basa su modelli parametrici di sopravvivenza mentre, dopo il 60° mese, i dati di mortalità sono stati aggiustati in base al tasso di mortalità standardizzato tratto da MacArthur et al 2007.</p> <p><u>Chemioterapia di salvataggio</u>: dati di OS e PFS tratti da Von Stackelberg et al 2011.</p> <p>Estrapolazione dei dati di efficacia: fino al 60° mese l'estrapolazione dell'OS si basa su modelli parametrici di sopravvivenza mentre, dopo il 60° mese, i dati di mortalità sono stati aggiustati in base al tasso di mortalità standardizzato tratto da MacArthur et al 2007.</p>

² Le fonti di efficacia utilizzate per popolare il modello farmaco-economico non sono totalmente sovrapponibili con quelle individuate nella sezione clinica del presente report, per motivazioni di tipo metodologico e di reperibilità dei dati.

	In mancanza di dati di EFS disponibili da trial, l'EFS fino al 60° mese è stata ricavata dall'OS ipotizzando un rischio cumulativo costante tra OS e EFS, mentre oltre il 60° mese è stato assunto che la probabilità di sopravvivenza cumulata di EFS si stabilizzasse gradualmente fino al raggiungimento del valore dell'OS.
Fonti dati di utilità	<p>- DLBCL: <u>Tisagenlecleucel e chemioterapia di salvataggio</u>: dati provenienti dallo studio clinico JULIET rilevati con il questionario SF-36; i valori di disutilità inseriti sono tratti da Guadagnolo et al., 2006, ad eccezione di quello legato alla sindrome da rilascio citochinico (CRS), in cui l'azienda ha assunto una utilità pari a 0 per la durata dell'ospedalizzazione in terapia intensiva.</p> <p>- LLA: <u>Tisagenlecleucel e chemioterapia di salvataggio</u>: dati tratti dallo studio di Kelly et al., 2015; gli input per la disutilità del trattamento sono basati sulle stime dello studio di Sung et al., 2003. Ulteriori disutilità da trattamento associate alla CRS sono state valorizzate e derivate dal trial ELIANA. Per i pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali (HSCT) successivo è stata considerata una disutilità aggiuntiva, tratta da Sung et al., 2003, con durata annuale. Infine, il modello ha considerato ulteriori decrementi correlati all'età sulla base dello studio di Janssen et al., 2014.</p>
Tipologia di costi inclusi	Sono state incluse in entrambi i modelli le seguenti tipologie di costi: acquisizione farmaci, somministrazione, ospedalizzazione, gestione degli eventi avversi, monitoraggio e follow up, e cure terminali.
Analisi di sensibilità	Univariata, probabilistica e analisi di scenario.

Valutazione della qualità delle analisi farmacoeconomiche

La qualità delle analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist riadattata rispetto a quella di Philips et al., 2004. Nell'ambito di tale valutazione non sono state riscontrate criticità rilevanti e le analisi sono state ritenute qualitativamente valide. Nel complesso 25 criteri su 31 sono stati pienamente rispettati per entrambe le indicazioni terapeutiche, di cui 5 criteri non applicabili e uno non pienamente soddisfatto.

Revisione dell'analisi di costo-efficacia a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Per tutti i medicinali sono stati imputati i prezzi a carico del SSN, ovvero al netto degli sconti confidenziali vigenti e delle riduzioni di legge, nei casi in cui sono applicate.

2. Il prezzo di Kymriah® è stato imputato al netto dello sconto SSN e dell'effetto medio atteso del meccanismo di rimborso condizionato (Payment at Results) risultante dall'accordo negoziale.
3. Laddove presenti, sono stati imputati i prezzi di farmaci equivalenti o biosimilari a prezzo più basso.
4. Tra i metodi di estrapolazione della curva di OS di Kymriah® disponibili nel modello per l'indicazione DLBCL, si è optato per il metodo basato sull'Hazard Ratio rispetto alla chemioterapia di salvataggio dello studio SCHOLAR-1 (da 40 mesi a 60 mesi).

Risultati delle valutazioni farmaco-economiche dopo la revisione

Tenuto conto della revisione dei modelli di analisi costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono pari a:

1) LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

Tabella 7

Valori attesi scontati	Chemioterapia di salvataggio [A]	Tisagenlecleucel [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	€274.137,93	-
Anni di vita	0,84	10,43	9,59	€28.587,96
QALYs	0,44	8,86	8,42	€32.543,80

2) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

Tabella 8

Valori attesi scontati	Chemioterapia di salvataggio [A]	Tisagenlecleucel [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	€127.399,95	-
Anni di vita	3,12	5,34	2,22	€57.491,65
QALYs	2,26	4,35	2,10	€60.680,63

Curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC)

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante le curve di accettabilità per ciascuna indicazione, attraverso le quali viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 1. Curva di accettabilità della costo-efficacia LLA RR

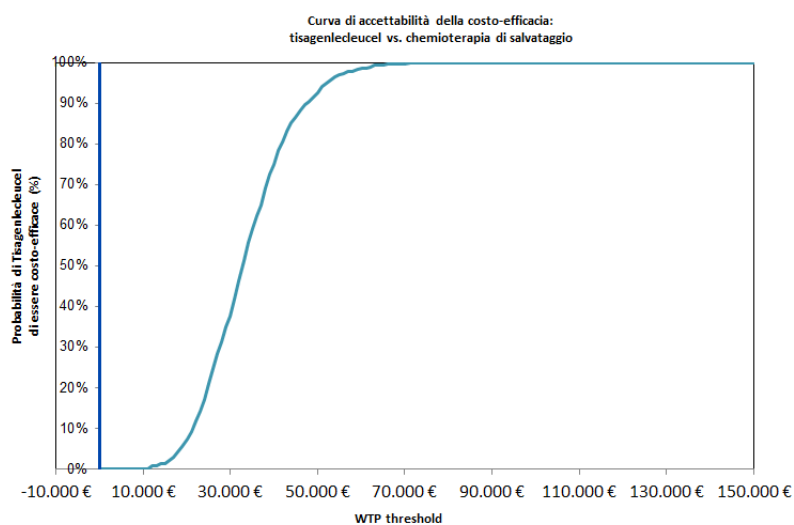
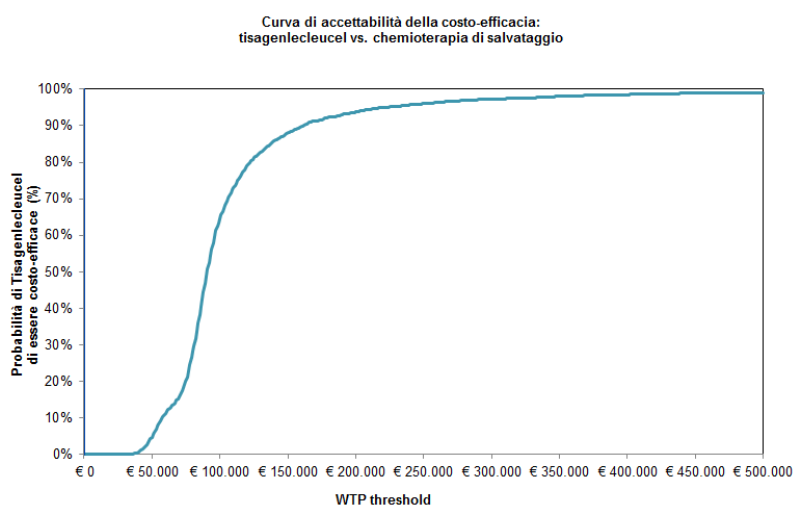


Figura 2. Curva di accettabilità della costo-efficacia DLBCL RR



Iter regolatorio del prezzo e della rimborsabilità

Tabella 9

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	03/07/2018
Parere del Segretariato HTA	25/10/2018
Parere della CTS	5-8/03/2019
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio https://www.aifa.gov.it/documents/20142/936093/Scheda_Registro_Kymriah_LLA.zip	31/07/2019

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/936093/Scheda+Registro+Kymriah_DLBC.L.zip	
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi	13/08/2019 - 12/08/2022
Parere del CPR	03/07/2019
Durata dell'accordo negoziale	18 mesi
Deliberazione del CdA	07/08/2019
Pubblicazione in GU	12/08/2019

Registri di monitoraggio

Il registro di monitoraggio AIFA relativo al medicinale Kymriah® (Tisagenlecleucel) ha gestito l'accesso a carico del SSN nelle seguenti indicazioni rimborsate:

1. Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.
2. Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

Il registro è stato rilasciato on-line sulla piattaforma AIFA il 13/08/2019. Alla data di cut-off dei dati (estrazione del gennaio 2021) 123 pazienti erano stati dichiarati eleggibili al trattamento con Kymriah® e inseriti nei 2 registri, in particolare 97 pazienti sono stati inseriti nel registro di DLBCL e 26 nel registro di LLA. Il follow up mediano è stato calcolato come la differenza in giorni tra la data di estrazione o interruzione del trattamento per morte del paziente o perdita dei criteri di eleggibilità e la data di eleggibilità.

Rispetto all'indicazione DLBCL, a 59 pazienti (60.8%) era stato infuso il medicinale. Il numero di decessi registrati alla data di cut-off, sia tra i pazienti infusi che tra i pazienti non infusi, è stato di 26 pari al 26.8% del totale dei pazienti eleggibili. Il dato mediano di follow up è stato pari a 120 giorni con range 18 - 470 ed intervallo interquartile 65-252. 66 pazienti su 97 (68.0% inclusi i pazienti deceduti nei primi 183 giorni) hanno un follow-up minore di 6 mesi. 22 decessi su 26 (84.6%) sono avvenuti nei primi sei mesi (mediana 93 giorni dall'inserimento a registro).

Rispetto all'indicazione LLA, a 21 pazienti (80.8%) era stato infuso il medicinale. Il numero di decessi registrati alla data di cut-off, sia tra i pazienti infusi che tra i pazienti non infusi, è stato di 2 pari al 7.7% del totale dei pazienti eleggibili. Il follow up mediano è stato di 257 giorni con range 7 - 456 ed intervallo interquartile 159-340. 10 pazienti su 26 (38.4%, inclusi i pazienti deceduti nei primi 183 giorni) hanno un follow-up minore di 6 mesi. 1 dei 2 decessi (50.0%) è avvenuto nei primi sei mesi.

La curva di sopravvivenza è stata calcolata con lo stimatore di Kaplan-Meier nell'ambito di un'analisi preliminare intention-to-treat, considerando quindi tutti i 97 pazienti eleggibili per l'indicazione DLBCL e i 26 pazienti eleggibili per LLA, definendo come evento il decesso per qualsiasi causa e censorizzando i pazienti ongoing (o chiusi con causa "Paziente non più eleggibile al trattamento") nell'ultimo giorno registrato del loro trattamento (data di estrazione o data di fine trattamento).

La probabilità di sopravvivenza a sei mesi è stata stimata sulla base della curva di sopravvivenza che per il giorno 180 restituisce i valori riportati nel report (con relativi intervalli di confidenza 95%).

La curva di sopravvivenza per l'indicazione DLBCL è mostrata nella Figura 3. La sopravvivenza mediana non è stata raggiunta, mentre la probabilità di sopravvivenza a 6 mesi è stata pari al 68.3% con intervallo di confidenza (IC) al 95% di 57.8%-80.7%.

Anche per l'indicazione LLA, la sopravvivenza mediana non è stata raggiunta e la probabilità di sopravvivenza a 6 mesi è stata stimata pari a 94.4% con IC a 95%: 84.4% - 100.0%.

Il breve follow up mediano e quindi lo scarso numero di pazienti che superano i 180 giorni di follow-up rende conto dell'allargamento dell'intervallo di confidenza al 95% e del carattere ancora preliminare di questa analisi.

Figura 3. Stima di Kaplan Meier della sopravvivenza per l'indicazione DLBCL (dati di registro AIFA)

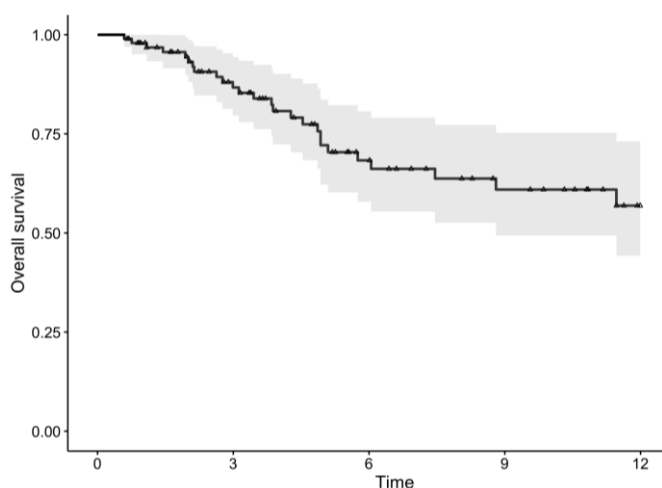
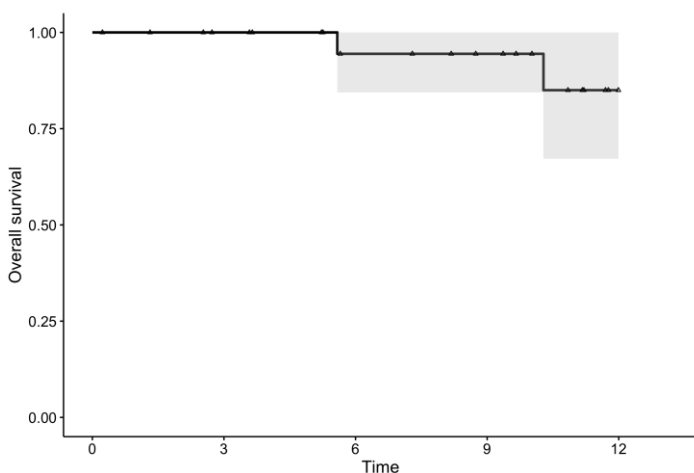


Figura 4. Stima di Kaplan Meier della sopravvivenza per l'indicazione LLA (dati di registro AIFA)



Commenti dell'azienda titolare dell'AIC di Kymriah®

L'azienda farmaceutica ha preso visione del contenuto del report e non ha formulato richieste di rettifica/integrazione.