

Poteligeo (mogamulizumab)
VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CTS, 6-8 aprile 2020

Medicinale: Poteligeo (mogamulizumab)

Indicazione: Poteligeo è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente 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.	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
<p>Commento:</p> <p><i>La terapia sistemica dei linfomi primitivi cutanei a cellule T (CTCL) non è standardizzata, e sono attualmente disponibili diversi approcci terapeutici, che includono retinoidi (p.e. bexarotene), interferone, anticorpi monoclonali come l'alemtuzumab, anticorpi monoclonali coniugati (brentuximab vedotin) agenti citotossici in monoterapia (clorambucil, gemcitabina, metotrexate) o in combinazione (CHOP, CHEOP etc) e la fotoferesi 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 nell'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 comunque 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 e caratterizzata da mortalità e morbidità non trascurabili.</i></p> <p><i>Il bisogno terapeutico nella indicazione approvata è quindi considerato moderato.</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	O

	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.	
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.	X
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:

La terapia sistemica dei CTCL non è standardizzata e non esiste una sequenza terapeutica ottimale. Data la natura cronica e progressiva di queste condizioni, tutte le opzioni terapeutiche disponibili sono solitamente utilizzate sequenzialmente secondo un razionale di rotazione dei principi attivi e di terapia personalizzata.

I dati di efficacia a supporto di mogamulizumab in questo setting terapeutico provengono dal clinico di fase III 0761-010 (MAVORIC), che ha valutato l'efficacia di mogamulizumab vs. vorinostat in 370 pazienti con MF o SS già trattati in precedenza. Si sottolinea che vorinostat non è attualmente approvato nell'UE per il trattamento di pazienti con CTCL. La PFS mediana (mPFS) per Investigator era 7.7 mesi (95%CI 5.7, 10.3) nel braccio mogamulizumab vs. 3.1 mesi (95%CI 2.9, 4.1) con vorinostat (HR 0.53, 95%CI 0.41, 0.69; $p < 0.0001$). Le analisi di TTF (5.8 vs. 2.87 mesi) e TTNT (post-hoc, 11 vs. 3.47 mesi) erano coerenti con l'analisi primaria della PFS, così come i risultati in termini di ORR (28% vs. 5% con mogamulizumab e vorinostat, rispettivamente) e DoR (14.1 vs. 9.1 mesi, rispettivamente). L'OS al momento dell'analisi primaria era largamente immatura (23.4% degli eventi) e non mostrava significative differenze tra i due gruppi di trattamento, anche per l'esteso cross-over da vorinostat a mogamulizumab (~73% dei pazienti, 80% per PD con vorinostat). L'analisi dei PROs ha mostrato globalmente una tendenza favorevole a mogamulizumab, in particolare in termini di tempo mediano al deterioramento della sintomatologia (27 vs. 7 mesi), ma l'assenza di un disegno a doppio-cieco limita l'attendibilità di queste valutazioni.

Le analisi di sottogruppo della PFS hanno mostrato come l'entità del beneficio clinico con mogamulizumab non sia tuttavia uniforme in tutti i subset clinici. In particolare, una maggiore efficacia è stata osservata in pazienti con SS (HR 0.32), malattia in stadio avanzato (stadio III/IV HR 0.36) o elevato LDH sierico (HR 0.41). Al contrario, in pazienti con MF (HR 0.72), in particolare in stadi precoci di malattia (stadio Ib/II HR 0.88), il beneficio vs. vorinostat era significativamente ridotto.

Il profilo di sicurezza di mogamulizumab è caratterizzato, principalmente, da reazioni infusionali (~35%, nella maggior parte dei casi di grado 1 o 2) e da rash cutaneo (~25%, solitamente di grado 1 o 2). Gli eventi avversi gravi sono stati per lo più di tipo infettivo (polmonite, spesi, cellulite) e si sono presentati con la stessa frequenza nel braccio sperimentale e in quello di controllo. Dati di letteratura hanno mostrato come l'esposizione a mogamulizumab possa comportare un incremento del rischio di complicanze gravi (p.e. GvHD) in pazienti sottoposti di recente ad allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), o che debbano essere sottoposti a HSCT dopo trattamento con mogamulizumab. Un PASS è attualmente in corso per caratterizzare ulteriormente la sicurezza di mogamulizumab in un setting trapiantologico.

Globalmente, i dati disponibili supportano l'efficacia e la sicurezza di mogamulizumab nell'indicazione approvata, evidenziando un maggiore beneficio clinico in pazienti con SS o MF in stadio avanzato. L'assenza di un comparator in linea con gli standard di trattamento europei (vorinostat non è approvato in UE per il trattamento dei CTCL) e l'eterogeneità dei criteri di risposta utilizzati in diversi studi limitano la possibilità di confronti indiretti e una precisa

<p>valutazione della reale entità del valore terapeutico aggiunto di mogamulizumab rispetto alle alternative disponibili. Si evidenzia però come l'attività antineoplastica di mogamulizumab sia stata osservata anche in pazienti trattati in precedenza con bexarotene, INF, agenti chemioterapici e immunoterapici (alemtuzumab e BV), che rappresentano l'attuale standard di trattamento in UE, indicando pertanto in mogamulizumab una possibile ulteriore opzione terapeutica in una condizione cronica/progressiva.</p> <p>Per tale ragione il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi moderato.</p>		
<p>QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADEpro: https://gradepro.org/)</p>		
ALTA		<input type="radio"/>
MODERATA		<input checked="" type="radio"/>
BASSA		<input type="radio"/>
MOLTO BASSA		<input type="radio"/>
<p>Commento: Il trial clinico di fase III 0761-010 (MAVORIC) è uno studio randomizzato, controllato e condotto in aperto che ha valutato l'efficacia di mogamulizumab vs. vorinostat in pazienti con MF o SS già trattati in precedenza. Viene applicato un singolo downgrading per mancanza di generalizzabilità in quanto il comparator scelto (vorinostat) non coincide con l'attuale standard di cura in UE.</p> <p>Per tale motivo, la qualità delle prove è considerata moderata.</p>		
<p>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</p>		
<p>Riconoscimento dell'innovatività: Si ritiene che a Poteligeo 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.</p>		

Data: CTS, 6-8 aprile 2020

Autore/i:

Domanda: Mogamulizumab rispetto a vorinostat per il trattamento della MF/SS

Setting: CTCLs (MF/SS)

Bibliografia: Kim YH et al, Lancet Oncol 2018; EMA EPAR

Certainty assessment							Ne 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	mogamulizumab	vorinostat	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Progression-free survival by Investigator (follow up: mediana 17 mesi; valutato con: HR)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	La PFS by Inv mediana è 7.7 mesi (95%CI 5.7, 10.3) nel braccio mogamulizumab (n=186) vs. 3.1 mesi (95%CI 2.9, 4.1) nel braccio vorinostat (n=186). HR 0.53, 95%CI 0.41, 0.69; p<0.0001.			MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	--	----------	---------

Progression-free survival by IRC (follow up: mediana 17 mesi; valutato con: HR)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	La PFS by IRC mediana è 6.7 mesi (95%CI 5.6, 9.4) nel braccio mogamulizumab (n=186) vs. 3.8 mesi (95%CI 3.0, 4.7) nel braccio vorinostat (n=186). HR 0.64, 95%CI 0.49, 0.84; p<0.0007.			MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	--	--	----------	---------

Overall response rate (follow up: mediana 17 mesi; valutato con: %)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	52/186 (28.0%)	9/186 (4.8%)	RR 23.1 (12.8 a 33.1)	1.000 più per 1.000 (da 571 più a 1.000 più)		MODERATA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	--------------	---------------------------------	--	--	----------	------------

Overall survival (follow up: mediana 17 mesi; valutato con: HR)

1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	L'OS mediana è NR nel braccio mogamulizumab (n=186) vs. 43.9 mesi (95%CI 43.6, NR) nel braccio vorinostat (n=186). HR 0.93, 95%CI 0.61, 1.43; p=0.9439.			BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---	--	--	-------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Il comparator scelto (vorinostat) non coincide con l'attuale standard di cura in UE.

b. 136/186 pazienti assegnati al braccio vorinostat (73%) hanno effettuato un "cross-over" a mogamulizumab per progressione di malattia (80%) o tossicità inaccettabile (20%).