

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: BRUKINSA (zanubrutinib)**

Indicazione: BRUKINSA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea per pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia.

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
<i>Commento:</i> <i>La macroglobulinemia di Waldenström è un disturbo linfoproliferativo delle cellule B definito dalla presenza di IgM monoclonale nel siero e dall'evidenza di infiltrazione del midollo osseo da parte di piccoli linfociti con differenziazione plasmacitoide o plasmacellulare. I pazienti asintomatici vengono semplicemente monitorati. I pazienti sintomatici vengono trattati con chemioimmunoterapia.</i> <i>Una piccola percentuale (circa un 10%) di pazienti affetti da WM sintomatica che richiede trattamento non sono considerati eleggibili alla chemio-immunoterapia. Nel trattamento di questi pazienti, ad oggi viene utilizzato rituximab monoterapia o chemioterapie a bassa intensità, con impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti. Invece nei pazienti che hanno ricevuto una terapia precedente lo standard di trattamento è ibrutinib monoterapia, che nello studio Innovate ha ottenuto una PFS a 24 mesi del 69,1% e un OS a 24 mesi del 95,2%</i> <i>In considerazione della presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.</i>		
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	O

	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.	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.	X
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Le evidenze a supporto di zanubrutinib in questa indicazione derivano dallo studio registrativo BGB-3111-302 (ASPEN) di fase III multicentrico, randomizzato, in aperto, disegnato per confrontare efficacia e sicurezza di zanubrutinib ad ibrutinib in pazienti con WM e mutazione del gene MYD88 (presente in circa il 90% dei pazienti) che necessitavano di trattamento (Coorte 1). I pazienti con queste caratteristiche sono stati randomizzati in due bracci a ricevere zanubrutinib o ibrutinib. Un terzo braccio (Coorte 2), non randomizzato, ha esaminato efficacia e sicurezza di zanubrutinib nel trattamento di pazienti con il gene MYD88 wild-type, una sottopopolazione di pazienti a prognosi più negativa. L'analisi primaria ha interessato la sola Coorte 1, mentre i dati della Coorte 2 sono stati oggetto di un'analisi esplorativa. Nella Coorte 1, il tasso di CR e VGPR valutato dall'IRC nell'ITT population (end-point primario) è risultato pari rispettivamente a: 28,4% nei pazienti trattati con zanubrutinib VS 19,2% nei pazienti trattati con ibrutinib. La differenza tra i tassi di CR e VGPR, aggiustata per i fattori di stratificazione e per il gruppo di età, è risultata non significativa: 10,2 (IC 95%, da -1,5 a 22,0; P=0,09). La PFS a 12 mesi è stata rispettivamente pari a: 89,7% tra i pazienti trattati con zanubrutinib VS 87,2% tra i pazienti trattati con ibrutinib. I dati di follow-up per la PFS sono ancora di breve durata e non statisticamente significativi. I risultati in termini di OS sono altamente immaturi in entrambi i bracci. Zanubrutinib rispetto a ibrutinib è caratterizzato da un ridotto impatto in termini di cardiotossicità (fibrillazione/flutter atriale, ipertensione) e diarrea. La neutropenia è stata osservata più frequentemente tra i pazienti trattati con zanubrutinib, ma questo non si è collegato ad un'incrementata incidenza di infezioni.

In considerazione dei risultati dello studio, l'unico vantaggio di zanubrutinib rispetto a ibrutinib sembra essere il diverso profilo di tollerabilità, che tuttavia non può dirsi dimostrato con certezza in quanto lo studio non era disegnato a tal fine. Per tale ragione il valore terapeutico aggiunto di zanubrutinib è da considerarsi SCARSO.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE)

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio randomizzato con un criterio di downgrading di imprecisione per l'end-point PFS

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Non si può riconoscere l'innovatività a zanubrutinib in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto scarso e della qualità delle evidenze moderata.

Autore/i:

Domanda: Zanubrutinib rispetto a ibrutinib per i pazienti affetti da WM precedentemente trattati o non idonei a chemioimmunoterapia

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	zanubrutinib	ibrutinib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
VGPR o CR valutato da IRC (valutato con: cumulative incidence)												
1ª	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	29/102 (28.4%)	19/99 (19.2%)	RR 1.48 (0.89 a 2.46)	92 più per 1.000 (da 21 meno a 280 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Progression Free Survival (follow up: mediana 30,4 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)												
1ª	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	16/102 (15.7%)	21/99 (21.2%)			⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Tam CS et al, A randomized phase 3 trial of zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020
- b. Si applica un downgrading per l'imaturità dei dati