

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Zynlonta (loncastuximab tesirine)

Indicazione: ZYNLONTA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*) e linfoma ad alto grado a cellule B (*high grade Bcell lymphoma, HGBL*) recidivanti o refrattari, 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.	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: <i>La prognosi dei pazienti affetti da DLBCL r/r in 3 linea rimane largamente insoddisfacente con approcci immunochemioterapici "convenzionali": i risultati dello studio SCHOLAR-1 in pazienti refrattari a chemioterapia hanno mostrato nella popolazione globale un ORR del 26% (95%CI 17, 39) e un CRR del 10% (95%CI 5, 20), con un'OS stimata a 12 mesi del 28% e un'OS mediana di 6.3 mesi. Più recentemente, anche chemioterapici di nuova generazione come pixantrone hanno mostrato un ORR 30% e un CRR del 20%, con una PFS mediana di 5.3 mesi e un'OS mediana 10.2 mesi.</i> <i>Al fine di rispondere a tale elevato bisogno terapeutico, recentemente sono state approvate nuove classi farmacologiche: la combinazione bendamustina + rituximab, approvata nel setting dei pazienti non candidabili ad autotrapianto, ha mostrato ORR comprese tra 62.7 e 50%, CRR tra 37.3% e 15%, mPFS tra 8.8 e 3.6 mesi e mDoR tra 25.6 e 3.7 mesi. L'aggiunta di Polatuzumab Vedotin a tale combinazione ha permesso di ottenere percentuali di CR del 40%, con mPFS di 9,5 mesi e mOS di 12 mesi. Similmente, la combinazione Tafasitamab-Lenalidomide ha permesso di ottenere percentuali di ORR del 60%, mPFS di 12 mesi e mOS non raggiunta al follow-up mediano di 20 mesi nello stesso setting di pazienti. L'utilizzo di lenalidomide +/- rituximab in soggetti con r/r DLBCL ha mostrato un'attività antineoplastica di rilievo, in particolare nel sottotipo istologico ABC (ORR 52.9% in ABC DLBCL vs. 8.7% in GCB DLBCL; CRR 23.5% in ABC DLBCL vs 4.3% in GCB DLBCL, mPFS 6.2 mesi in ABC DLBCL vs. 1.7 mesi in GCB DLBCL. Infine, si segnala che i trattamenti con CAR T-cell anti-CD19 (Kymriah e Yescarta) hanno permesso di ottenere elevati tassi di risposta (ORR 34-76%, CRR 40-54%) con la possibilità di controllo a lungo termine di malattia in un sottogruppo di pazienti. I Dati di follow-up a lungo termine hanno dimostrato un'efficacia di entrambi i trattamenti che si mantiene nel tempo, in quanto i pazienti trattati con Yescarta presentano, ad un follow up mediano di 27,1 mesi, percentuali di CR del 58%, mediana di durata della risposta di 11,1 mesi, con valori mediani di OS non raggiunte e di PFS pari a 5,9 mesi; viene mantenuta la tendenza al mantenimento del plateau di risposta, come mostrato già nello studio registrativo. Similmente, l'aggiornamento a lungo termine dei dati relativi all'uso di Kymriah nello stesso setting di pazienti (si ricorda che nello studio Juliet era stata arruolata una quota di HGBCL pari al 15%) ha mostrato mantenimento di percentuali di ORR pari al 53%, di cui 39% di CR, ad un follow-up mediano di 40,3 mesi.</i> <i>Poiché le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la specifica indicazione hanno un impatto valutabile come limitato ma su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico nella indicazione approvata può essere 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	O

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

Commento:

I dati portati a supporto della richiesta provengono da uno studio di fase II con ridotto follow-up e che richiedono ulteriore conferma in termini di efficacia e sicurezza, come espressamente richiesto dal CHMP in sede in concessione dell'Autorizzazione in Commercio Condizionata.

Sebbene l'ORR sia un endpoint usato comunemente negli studi di fase I/II, esso risulta essere poco informativo circa il reale effetto terapeutico del prodotto e necessita di ulteriori conferme da studi di fase III che utilizzano endpoint più robusti (Fleming et al. Ann Intern Medicine 125-605-613,1996). In particolare, si fa inoltre presente che il dato di ORR, così come concepito, include un insieme di risposte (CR e PR) che correlano diversamente con l'outcome a lungo termine; nella pubblicazione di Lee et al (Annals of Oncology 22: 1392-1403, 2011), solamente la CR correla con un miglioramento in termini di EFS e OS a 3 anni nel setting dei LNH aggressivi. Considerando che nello studio LOTIS-2 l'ORR è risultata essere del 48.3% con percentuali di CR del 24,1%, l'effetto a lungo termine andrebbe valutato solamente nella metà dei pazienti rispondenti al trattamento; la scelta di relegare PFS e OS come endpoint secondari non chiave non permette di chiarire al meglio l'effetto del farmaco in termini di reale efficacia; inoltre, in assenza di un braccio di confronto, i valori degli stessi assumono una natura descrittiva.

Riguardo l'HGBCL, si precisa che attualmente in Italia Kymriah può essere utilizzato per il trattamento dell'HGBCL in seconda o ulteriore linea di trattamento, mentre non ci sono alternative terapeutiche per le forme di HGBCL non candidabili a CAR-T.

Riguardo al profilo di sicurezza del prodotto, l'aggiornamento dei dati dello studio LOTIS-2 indica un profilo di sicurezza del prodotto accettabile ed in linea con quanto atteso considerando la fase avanzata di malattia nella quale è richiesta l'indicazione, ma non del tutto privo di rischi.

Il confronto indiretto di efficacia con le principali alternative terapeutiche non evidenzia un chiaro vantaggio terapeutico rispetto ai comparatori principali come Pola BR (CR: 40.0% mPFS: 9.5 mesi, mOS: 12.4 mesi) e Tafasitamab+Lenalidomide (ORR: 57.5% (n=46/80), CR: 40.0% mDOR: 43.9 mesi mOS: 33.5 mesi mPFS: 11.6 mesi), mentre si riconosce una maggiore efficacia valutata su endpoint non clinicamente rilevanti nei confronti delle alternative secondarie come Pixantrone (ORR: 30%, CRR: 20%, mPFS: 5,3 mesi), Lenalidomide in monoterapia (ORR 35%, CR 12%, Mpfs 4 mesi) e Bendamustina-Rituximab (ORR 62.7%-50%, CRR 37.3%-15%, mPFS 8.8-3.6 mesi, mDoR 25.6-3.7 mesi).

*Pertanto, il valore terapeutico aggiunto del prodotto viene stimato come **assente** nei confronti di Tafasitamab-Lenalidomide e Pola-BR e **scarso** rispetto a Pixantrone, Lenalidomide in monoterapia e Bendamustina-Rituximab.*

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		X

Commento: Lo studio LOTIS-2 è uno studio di fase II volto a valutare efficacia e sicurezza di Loncastuximab Tesirine nel setting del DLBCL r/r. Dal punto di vista della qualità delle prove portate a supporto della domanda, si fa notare che, sebbene l'obiettivo primario dello studio (ORR) sia considerato accettabile per uno studio di fase II, esso risulta essere poco informativo dal punto di vista della valutazione di efficacia del prodotto nel setting di interesse; l'assenza di un braccio di confronto non permette di valorizzare il farmaco rispetto alle alternative terapeutiche attualmente presenti nel panorama del DLBCL. Inoltre, si fa presente che lo scarso follow up di 7,8 mesi non permette di valorizzare l'effetto nel tempo del trattamento. Infine, riguardo il setting del HGBCL, si fa notare che la numerosità del campione arruolato risulti essere estremamente ridotta (11 pazienti totali) e che pertanto, conclusioni definitive sull'efficacia del prodotto in tale setting non possano essere tratte.

<p>Pertanto, si applica il seguente downgrade:</p> <ul style="list-style-type: none">- Imprecisione relativamente alla popolazione dell'HGBCL, per il quale viene richiesta la rimborsabilità su un numero estremamente limitato di pazienti (11 totali), con IC al 95% estremamente ampio (16,7- 76.6). <p>Di conseguenza, la qualità delle prove portata a supporto risulta essere molto bassa</p>	
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'	
<p>Riconoscimento dell'innovatività: Considerati i dati portati a supporto della richiesta di innovatività, si ritiene che a Zynlonta non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto assente rispetto alle alternative principali e scarso rispetto alle alternative secondarie 3) qualità delle prove molto bassa</p>	

Autore/i:

Domanda: Loncastuximab Tesirine in monoterapia indicato nel trattamento del DLBCL e HGBCL recidivanti o refrattari dopo due o più linee di trattamento

Setting: DLBCL r/r dopo almeno due linee di trattamento

Bibliografia: Caimi,et al. Locastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): a multicentre, open label, single arm, phase II trial. Lanet Oncology; 2021

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Loncastuximab Tesirine	nessun confro	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Response Rate (follow up: mediana 7,8 mesi; valutato con: Percentuale di CR e PR)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	Serio ^a		ORR 48,3% (CR: 24,1%)				-	NON IMPORTANTE
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	-----------------------	--	--	--	---	----------------

Duration of Response (follow up: mediana 7,8 mesi; valutato con: mesi)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	Serio ^a		DOR: 13,4 mesi (6,9-NE), nei pazienti in PR DOR pari a 5,7 mesi (1,7-9,7)				-	NON IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	---	--	--	--	---	----------------

Progression Free Survival (follow up: mediana 7,8 mesi; valutato con: mesi)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	Serio ^a		PFS mediana 4,9 mesi (2,9-8,3)				-	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	--------------------------------	--	--	--	---	---------

Overall Survival (follow up: mediana 7,8 mesi; valutato con: mesi)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	Serio ^a		OS mediana di 9,5 mesi (6,9-11,5)				-	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	-----------------------------------	--	--	--	---	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Si applica un downgrade per imprecisione relativamente alla popolazione dell'HGBCL per il quale viene richiesta la rimborsabilità su un numero estremamente limitato di pazienti (11 totali), con IC al 95% estremamente ampio (16,7-76.6)

References

1. Caimi,et al. Locastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): a multicentre, open label, single arm, phase II trial. Lanet Oncology; 2021.