

**BREYANZI**  
**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**

**Medicinale: BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)**

**Indicazione:** BREYANZI è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma a cellule B ad alto grado (HGBCL), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), che sono refrattari alla chemio- immunoterapia di prima linea o recidivati entro 12 mesi dal completamento della chemio- immunoterapia di prima linea.

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><b>Commento:</b></p> <p>I linfomi non Hodgkin (NHL) a grandi cellule B (LBCL) sono un ampio gruppo di neoplasie linfoproliferative caratterizzate da eterogeneità biologica e comportamento clinico aggressivo suddivisi in diverse categorie. Il DLBCL è la forma più comune di NHL, rappresentando dal 30% al 40% di tutti i casi di NHL; il HGBCL è una forma molto aggressiva di linfoma a grandi cellule B; il PMBCL è una forma rara di linfoma a grandi cellule B (2.4% di tutti i NHL) caratterizzata da predominanza femminile, età più giovane alla diagnosi e coinvolgimento primario del mediastino mentre il FL3B è un sottotipo raro di linfoma follicolare (FL) che condivide somiglianze biologiche con DLBCL e, rispetto al FL di basso grado, è caratterizzato da un comportamento clinico aggressivo.</p> <p>Tutti i LBCL condividono lo stesso paradigma di trattamento, basato in gran parte su evidenze derivanti da studi clinici sul DLBCL. Tuttavia, gli esiti del trattamento e la prognosi variano tra i sottotipi e sono influenzati da diversi fattori legati al paziente e alla malattia. Il trattamento di prima linea del LBCL in stadio avanzato si basa solitamente sulla combinazione di regimi di polichemioterapia che includono antracicline e anticorpi monoclonali anti-CD20, come il regime standard R-CHOP. Circa il 10-40% dei pazienti con DLBCL risultano refrattari all'immunochemioterapia di prima linea o sperimentano una ricaduta della malattia con la maggior parte delle recidive che si verifica nei primi due anni dopo il completamento del trattamento, ma fino a un quinto si manifesta a più di cinque anni di distanza. Studi come PARMA e CORAL hanno riportato tassi di risposta globale (ORR) più bassi e una sopravvivenza globale (OS) più breve nei soggetti con DLBCL refrattario o con recidiva precoce dopo la chemioterapia di prima linea (&lt;12 mesi).</p> <p>La terapia del linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario (r/r DLBCL), non è standardizzata ed attualmente sono disponibili diversi regimi di immunochemioterapia di salvataggio (ad esempio, R-DHAP, R-ESHAP, R-GEMOX, R-ICE, R-GDP) senza che si sia dimostrata una chiara superiorità degli uni rispetto agli</p>		

altri, sebbene le differenze nel profilo di tossicità possano orientare le scelte terapeutiche. Oltre all'immunochemioterapia standard, nuove opzioni sono state recentemente approvate per i soggetti non eleggibili al trapianto con r/r DLBCL tra cui l'estensione di indicazione di axicabtagene ciloleucel, in un'indicazione parzialmente sovrapponibile a quella in domanda (con l'esclusione di PMBCL e FL3b) mostrano un ORR di 83% con mEFS di 10.8 mesi ed una mOS ancora non raggiunta a 47.2 mesi di follow-up mediano.

Nei pazienti non eleggibili a trapianto sono disponibili combinazioni dell'anticorpo monoclonale anti-CD19 tafasitamab con lenalidomide ed il regime che vede l'anticorpo monoclonale coniugato anti-CD79b polatuzumab vedotin in combinazione con bendamustina e rituximab. Sebbene con questi nuovi regimi sia stata osservata una ORR (tasso di risposta globale) compresa tra il 45% e il 58% (CRR ~40%) e una durata media della risposta (mDoR) tra 12.6 e 34.6 mesi, i dati attualmente disponibili per il sottogruppo ad alto rischio identificato dall'indicazione di lisocabtagene maraleucel (refrattari o con recidiva entro 12 mesi dalla terapia iniziale) sono limitati.

Coerentemente con quanto stabilito a proposito dell'innovatività di classe nella determina sull'innovatività, il bisogno terapeutico viene valutato rispetto alle opzioni disponibili prima dell'introduzione di axicabtagene ciloleucel, CAR-T innovativa indicata per il trattamento del DLBCL e HGBCL refrattari alla chemio- immunoterapia di prima linea o recidivati entro 12 mesi dal completamento della chemio- immunoterapia di prima linea.

Pertanto il **bisogno terapeutico** è da considerarsi **moderato**.

<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	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
<b>IMPORTANTE</b>	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
<b>MODERATO</b>	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
<b>SCARSO</b>	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
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

**Commento:**

Per la importante sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza, il valore terapeutico aggiunto risulterebbe assente qualora venisse considerato come comparatore axicabtagene ciloleucel. Pertanto, coerentemente con quanto stabilito nella determina sull'innovatività, il farmaco viene valutato rispetto alle opzioni disponibili prima dell'introduzione del "first in class" valutato con i criteri attualmente vigenti

<p>e ritenuto innovativo in questa indicazione.</p> <p>Le evidenze a supporto dell'utilizzo di lisocabtagene maraleucel (liso-cel) per il trattamento dei pazienti affetti da DLBCL/HGCBL refrattari alla chemio- immunoterapia di prima linea o recidivati entro 12 mesi dal completamento della chemio- immunoterapia di prima linea provengono da uno studio pivotal di fase III in aperto, multicentrico, multicoorte (studio TRANSFORM) che ha randomizzato 184 pazienti al trattamento con lisocabtagene maraleucel (n=92) o standard of care (SOC, n=92). Il 56% dei pazienti randomizzati aveva diagnosi di DLBCL NOS, il 23% di HGBCL, lo 0.5% di FL3b, il 2.7% di THRBCL ed il 9% di PMBCL), con una scarsa rappresentazione dei sottotipi più rari di LBCL, il che limita la possibilità di valutazioni dettagliate dei benefici e rischi in questi casi. Globalmente, la popolazione identificata dai criteri di inclusione/esclusione degli studi può essere considerata rappresentativa di un setting con limitata aspettativa di vita data l'aggressività della malattia e l'assenza di alternative terapeutiche capaci di garantire un controllo di malattia a lungo termine.</p> <p>L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da eventi (EFS) che all'analisi primaria di efficacia (DCO maggio 2022, mFU ~17.5 mesi) ha mostrato una mediana non raggiunta nel braccio liso-cel (NR, IC 95% 9.5, NR) rispetto a 2,4 mesi (IC 95% 2.2, 4.9) nel braccio di controllo, con un HR di 0,356 (IC 95% 0.243, 0.522).</p> <p>La CRR valutato dall'IRC era del 43.5% nel braccio SOC e 73.9% nel braccio liso-cel (p&lt;0.0001) con una durata mediana della risposta completa (mDoCR) di 9.3 mesi (IC 95% 5.1, NE) nel braccio SOC e non raggiunta (IC 95% NR, NR) nel braccio liso-cel.</p> <p>Al momento dell'analisi primaria i dati di sopravvivenza erano ancora immaturi (30.4% per il braccio liso-cel e 41.3% per il braccio di controllo attivo) e non è stato osservato un effetto statisticamente significativo nel dato di OS (HR=0.724; IC 95% 0.443, 1.183), che favorisce solo numericamente il trattamento con liso-cel. A questo riguardo è utile ricordare che al momento dell'analisi il 50% dei soggetti randomizzati al braccio di controllo aveva fatto crossover al braccio liso-cel.</p> <p>L'aggiustamento del dato di OS per l'effetto confondente del crossover utilizzando diversi modelli conferma il dato numericamente a favore del trattamento con liso-cel (HR=0.415; IC 95% 0.251, 0.686), indicando, seppur con le dovute precauzioni nell'interpretazione di questo dato, una possibile utilità del trattamento con liso-cel in seconda linea di terapia.</p> <p>Pertanto, sulla base di quanto già richiamato in premessa, il <b>valore terapeutico aggiunto</b> è da considerarsi <b>importante</b>.</p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b> (Vedi tabella allegata GRADE)		
<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		X
<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<b>Commento:</b> Lo studio TRANSFORM è uno studio di fase III multicentrico randomizzato condotto in aperto. L'endpoint primario dello studio è rappresentato dall'EFS, riconosciuto come endpoint surrogato per la valutazione della risposta nel DLBCL, mentre l'OS è considerata endpoint secondario. In considerazione dell'importante crossover unidirezionale registrato, il dato di OS è di difficile interpretazione. Nonostante le alternative individuate siano valide per i pazienti candidabili ad autotrapianto, lo studio non fornisce un confronto diretto rispetto ad axi-cel e alle alternative		

<p>terapeutiche per pazienti non candidabili a trapianto. Va inoltre sottolineato che, mentre 89/92 pazienti randomizzati nel braccio sperimentale hanno ricevuto liso-cel, solo il 46% (42/91) dei soggetti randomizzati al braccio di controllo sono riusciti a portare a termine il programma terapeutico ed arrivare ad autotrapianto; sebbene tale dato possa rispecchiare l'andamento clinico dei pazienti con DLBCL r/r riportato in letteratura, il ridotto numero di pazienti nel braccio SOCT potrebbe aver ridotto la forza delle prove nelle analisi di confronto.</p> <p>Tali limitazioni, comportano un downgrade dell'evidenza per mancata generalizzabilità.</p> <p>Per tali ragioni, globalmente, la qualità delle evidenze è da considerarsi <b>moderata</b>.</p>	
---	--

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'	
<p><b>Riconoscimento dell'innovatività:</b></p> <p>Si può attribuire una innovatività di classe a lisocabtagene maraleucel per l'indicazione in domanda in considerazione del 1) bisogno terapeutico <b>moderato</b> 2) valore terapeutico aggiunto <b>importante</b> 3) qualità delle evidenze <b>moderata</b>.</p> <p>Il farmaco presenta le caratteristiche che hanno consentito di riconoscere l'innovatività al primo farmaco della classe in questa indicazione (axicabtagene ciloleucel). In conformità a quanto previsto dalla determina sull'innovatività, tale riconoscimento risulta valido fino alla scadenza dell'innovatività del primo farmaco della classe.</p>	

**Domanda:** Breyanzi rispetto as chemioimmunoterapia di salvataggio e autotrapianto nel trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma a cellule B ad alto grado (HGBCL), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), che sono refrattari alla chemio- immunoterapia di prima linea o recidivati entro 12 mesi dal completamento della chemio- immunoterapia di prima linea

**Bibliografia:** EPAR, Abramson, J. S. et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood 141, 1675–1684 (2023).

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Breyanzi	Chemioimmunoterapia e autotrapianto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Event free survival (follow up: mediana 17.5 mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	92 partecipanti	92 partecipanti	HR 0.356 (0.243 a 0.522) [Event free survival]	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a,b</sup>	CRITICO
							-	0.0%		-- per 1.000 (da -- a --)		
Complete response rate (follow up: mediana 17.5 mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	68/92 (73.9%)	40/92 (43.5%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a,b</sup>	IMPORTANTE
Progression free survival (follow up: mediana 17.5 mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	92 partecipanti	92 partecipanti	HR 0.400 (0.261 a 0.615) [Progression free survival]	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a,b</sup>	IMPORTANTE
							-	0.0%		-- per 1.000 (da -- a --)		
Overall survival (follow up: mediana 17.5 mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante <sup>c</sup>	nessuno	92 partecipanti	92 partecipanti	HR 0.724 (0.443 a 1.184) [Overall survival]	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a,b,c</sup>	CRITICO
							-	0.0%		-- per 1.000 (da -- a --)		

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Spiegazioni

- a. Lo studio è stato condotto in aperto con crossover unidirezionale (effettuato dal 50% dei soggetti randomizzati a braccio di controllo, in mediana nei primi 8 mesi dalla randomizzazione), solo il 46% dei soggetti randomizzati al braccio di controllo hanno potuto accedere all'autotrapianto, axicabtagene ciloleucl non è stato utilizzato come comparatore,
- b. Il dato dell'endpoint surrogato (EFS) non è corroborato dal dato dell'endpoint clinico che approssima (OS)
- c. L'intervallo di confidenza include il non effetto