

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE 01-05/12/2025****Medicinale:** Calquence (acalabrutinib)

Nuova indicazione autorizzata: Calquence in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario non precedentemente trattati con un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK).

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: *cfr Nuova indicazione autorizzata.*

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	x
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐
<i>In accordo con le principali linee guida internazionali più aggiornate (NCCN B-Cell Lymphomas, Version 6.2023) il trattamento dei pazienti con MCL recidivante o refrattario dovrebbe prevedere l'uso di inibitori covalenti di BTK di II generazione come acalabrutinib o zanubrutinib, oppure la combinazione lenalidomide-rituximab. Ibrutinib può essere considerato come una possibile alternativa, sebbene sia gravato da un profilo di sicurezza più</i>		

impegnativo rispetto agli altri inibitori di BTK. Di queste terapie, attualmente solo ibrutinib è rimborsato in Italia. Dal punto di vista di efficacia, ibrutinib è stato testato in questi pazienti in due studi differenti. Nello studio a braccio singolo PCYC-1104-CA, sono stati arruolati un totale di 111 pazienti: è stata dimostrata un'efficacia antitumorale, con valori di ORR del 67,6%, la maggior parte delle quali tuttavia erano Risposte Parziali (CR: 20,7%, PR: 46,8%, con DOR mediana pari a 17,5 mesi). Lo stesso farmaco è stato poi testato con uno studio di fase III di confronto con temsirolimus, considerato come la principale alternativa terapeutica al momento di conduzione dello studio. I risultati dello studio hanno mostrato un vantaggio in termini di PFS mediana, con una differenza statisticamente significativa tra i 14,6 mesi del braccio ibrutinib rispetto ai 6,2 del braccio temsirolimus. Il conseguente HR è risultato essere pari a 0,43 [IC 95%: 0,32; 0,58]. L'uso del farmaco, inoltre, si associava anche ad un aumento consistente delle risposte complessive al trattamento, con valori di ORR nel braccio ibrutinib pari a 71,9% versus il 40,4% del braccio di controllo. Il profilo di sicurezza di ibrutinib in questo studio ha mostrato una preponderanza di effetti avversi di natura ematologica, ma è risultato comunque compatibile con quanto già riportato per questo farmaco, con aumento del rischio di alterazioni cardiologiche come fibrillazione atriale o di episodi di diatesi emorragica.

Nella stessa linea terapeutica è stata rimborsata anche la monoterapia con lenalidomide: in particolare, lo studio di confronto con la migliore scelta dello sperimentatore ha mostrato un vantaggio in termini di PFS (37,6 mesi vs 22,7, p: 0.004) e di ORR (40% vs 10%, p: < 0.001), a fronte tuttavia di scarse percentuali di risposte complete (CRR: 4,7% vs 0, p: 0,043). La DOR infine, è risultata essere di 69,5 mesi, rispetto ai 45,1 mesi del braccio di controllo. Le altre alternative terapeutiche potenzialmente utilizzabili dalla seconda linea in poi come temsirolimus o bortezomib presentano un'efficacia minore e attualmente non vengono considerate come delle terapie di prima scelta nel panorama del MCL recidivato/refrattario. Infine, si segnala che i pazienti con malattia recidivante e refrattaria possono essere trattati con il regime chemio-immunoterapico Rituximab-Bendamustina Citarabina (R-BAC), qualora non siano stati trattati in prima linea con agenti cross-reagenti con questa combinazione. Questa combinazione è in grado di produrre risposte consistenti in termini di ORR (83%) e di Risposte Complete (60%), sebbene la malattia presenti la tendenza a recidivare, con valori mediani di PFS di circa 10 mesi. Si segnala, tuttavia, che l'uso di questo regime potrebbe non essere applicabile a tutti i pazienti, soprattutto ai pazienti non candidabili ad autotrapianto, in quanto esso è spesso usato anche in prima linea di trattamento.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili in letteratura si ritiene che il **bisogno terapeutico** del Linfoma Mantellare recidivante/refrattario sia **moderato**, per la presenza di alternative terapeutiche in grado di determinare una risposta terapeutica limitata ma valutata sulla base di esiti clinici rilevanti come la PFS e la combinazione ORR/DOR in presenza di un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente, come nel caso di ibrutinib.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto

Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
----------------	--	--------------------------

Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili 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 relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogate e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso endpoint secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	X
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☐

Lo studio ACE-LY-004 ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare un'efficacia antitumorale, con Percentuali di Risposte Obiettive (ORR), pari all' 81,5% e di Risposte Complete (CR) pari al 47,6%. La revisione delle percentuali di risposta da parte del Comitato di Revisione Indipendente (IRC) (endpoint secondario dello studio) ha mostrato percentuali di ORR del 79,8%, con CR pari al 39,5%. Il valore mediano della durata della risposta (DOR) è stato raggiunto a 28,6 mesi; i restanti risultati derivanti degli altri endpoint di "tempo all'evento" come PFS e OS assumono una valenza essenzialmente descrittiva, essendo provenienti da uno studio a braccio singolo: in particolare, il valore mediano della PFS è stato raggiunto a 22 mesi, mentre il valore mediano dell'OS a 54 mesi. L'analisi del profilo di sicurezza ha mostrato un'incidenza totale di eventi avversi legati al trattamento del 79,8%, di cui il 33,1% di grado 3-4; in quest'ultimo gruppo, i più frequentemente registrati sono stati eventi di tossicità ematologica (anemia 11,3%, neutropenia 11,3%, trombocitopenia 4%) e le complicanze infettive (polmoniti 7,3%). L'incidenza complessiva di Eventi Avversi Seri (SAE) è stata del 50% (46% di grado 3-4) di cui il 17,7% imputabile al farmaco (G 3-4 16,1%). Complessivamente, il profilo di sicurezza di acalabrutinib risulta essere in linea con quanto già descritto per questo farmaco. Al fine di contestualizzare l'uso di acalabrutinib nel panorama terapeutico del MCL r/r, l'Azienda presenta i risultati di una Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) "unanchored" di confronto con ibrutinib (Cai et al. Journal of Medical Economics, 27:1, 1552-1557). Al netto delle incertezze derivanti dal confronto indiretto e dalla tipologia di analisi "unanchored", i risultati di questo studio mostrano un profilo di efficacia simile (assenza di vantaggio statisticamente significativo in PFS e OS), a fronte di una maggiore tollerabilità di acalabrutinib (riduzione del rischio di episodi di fibrillazione atriale e

trombocitopenia). Pertanto, non essendo stata dimostrato un chiaro vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica e in assenza di evidenze che dimostrino la possibilità di guarigione o di una sostanziale modifica della storia naturale di malattia, ad acalabrutinib si riconosce un vantaggio terapeutico **assente** nel trattamento del MCL r/r.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☐
Bassa	X	Molto bassa	☐

La richiesta di rimborsabilità di acalabrutinib in pazienti con Linfoma Mantellare recidivante/refrattario (MCL r/r) è supportata da uno studio di fase II, a braccio singolo. L'assenza di un braccio di controllo riduce le evidenze derivanti dallo studio ad un livello meramente descrittivo che non permette la corretta contestualizzazione nell'ambito dell'attuale panorama terapeutico; di conseguenza, il valore di partenza attribuito alla qualità delle prove di tale studio è "bassa". Rispetto a tale punto, si ritiene opportuno sottolineare che la relativa rarità della patologia non rappresenta di per sé un motivo sufficiente per giustificare la conduzione di uno studio a braccio singolo, considerando che gli studi registrativi delle principali alternative terapeutiche sono stati condotti in maniera randomizzata con braccio attivo di controllo. Sebbene il disegno dello studio e la scelta dei relativi endpoint primari e secondari appare adeguata per dimostrare l'efficacia antitumorale preliminare del prodotto, si segnala che la scelta dell'endpoint primario di "ORR valutato da parte dello sperimentatore" in uno studio in aperto come questo risulta essere sub-ottimale, in quanto non permette di escludere un possibile effetto di condizionamento nella definizione della risposta. Nel complesso, pur ravvisando un potenziale "*detection bias*", si ritiene che la presenza di questa imprecisione non comporti una seria distorsione dei risultati dello studio. Il conseguente giudizio complessivo sulla qualità delle prove rimane "**basso**".

Giudizio Complessivo sull'Innovatività:

Si ritiene che a **CALQUENCE** non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico **moderato**, vantaggio terapeutico aggiunto **assente** e qualità delle prove **basso**.

Autore/i:
Domanda: Acalabrutinib in monoterapia rispetto a per il trattamento del MCL r/r
Setting: MCL recidivante/refrattario dalla 2 linea di trattamento in poi
Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Objective Response Rate (follow up: mediana 54 mesi; valutato con: %)									
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		ORR: 81,5% (95%CI: 73.5-87.9%), CRR: 47,6%	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Durata della Risposta (follow up: mediana 54 mesi; valutato con: mesi)									
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		DOR mediana: 28,6 mesi (17,5-39,1 mesi)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Nuovo esito									
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		PFS mediana: 22 mesi (16,6-33,3)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

Overall Survival (follow up: mediana 54 mesi; valutato con: mesi)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante		OS mediana: 59,2 mesi (36,5-NE)	⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	---------------------------------	---------------	----------------

CI: Confidence interval
