

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE, 13-17 Aprile 2026

Medicinale: IMBRUVICA (ibrutinib)

Nuova indicazione autorizzata: IMBRUVICA in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone (IMBRUVICA+ R-CHOP) alternato con R-DHAP (o R-DHAox) senza IMBRUVICA, seguito da IMBRUVICA in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (mantle cell lymphoma, MCL) precedentemente non trattato che sarebbero idonei al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT).

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>La scelta del trattamento ideale nei pazienti con MCL di nuova diagnosi è un processo multidisciplinare, che prevede la valutazione delle caratteristiche di malattia (stadio, presenza di fattori prognostici mediante lo score prognostico validato MIPI e MIPI simplified) e lo status funzionale del paziente. I pazienti vengono così suddivisi in due categorie: pazienti considerati più performanti, candidabili a ricevere autotrapianto di cellule staminali autologhe, e pazienti con condizioni cliniche che precludono l'uso di terapie intensive come l'autotrapianto per via del rischio di mortalità peri-procedurale. Nei pazienti candidabili ad autotrapianto, la terapia standard consiste in uno schema intensivo comprendente un <u>Induzione</u> a base di chemioimmunoterapia alternata con regimi R-CHOP (Rituximab, Adriamicina, Ciclofosfamide, Vincristina e</i>		

Prednisone) ed R-DHAP o R-DHAox (Rituximab, Citarabina, Cisplatino o Oxaliplatino e Desametasone), Intensificazione con chemioterapia ad alte dosi seguita da autotrapianto e mantenimento con Rituximab. I dati dello studio registrativo a 67 mesi di follow-up di questo schema mostrano valori di Event Free Survival mediano a 83 mesi e di valori di OS mediana non raggiunta, il valore stimato di OS a 5 anni è risultato essere del 75% (Delarue et al, Blood, Jan 2013, Vol 121). Pertanto, alla luce dei dati disponibili in letteratura si ritiene che il **bisogno terapeutico** del Linfoma Mantellare sia **moderato**, per la presenza di alternative terapeutiche in grado di determinare una risposta terapeutica limitata ma valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e, comunque, in grado di prolungare la sopravvivenza globale e libera da eventi dei pazienti.

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.	X
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata 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 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 <i>endpoint</i> 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.	☐
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.	☐

I risultati dello studio registrativo TRIANGLE mostrano che l'aggiunta di Ibrutinib alla combinazione standard di trattamento per il MCL determina un vantaggio in termini di Sopravvivenza Libera da Fallimento (AI vs A: HR 0.63 [0,42-0,94] p: 0,005, I vs A: HR 0,63 [0,42-0,95] p: 0,006), Sopravvivenza Globale (AI vs A: HR 0.54 [0.35-0.82], p: 0.0038; I vs A: 0.52 [0,34-0,70], p: 0,0023) e Sopravvivenza Libera da Progressione (AI vs A: HR 0.65 [0.43-0.96], p: 0.0093; I vs A: 0.63 [0,42-0,94], p: 0,006), mentre non si nota un effetto sostanziale in termini di percentuali di Risposte Complessive e di Risposte Complete. La scelta dell'endpoint di EFS, sebbene leggermente differente nella definizione dalla PFS (normalmente utilizzato come endpoint surrogato nel MCL) viene considerato nel complesso accettabile in quanto informativo circa i possibili eventi che influenzano la risposta nei pazienti con MCL; i risultati in termini di Risposte Complessive e Complete non sorprende dato il comportamento clinico del Linfoma Mantellare, il quale è caratterizzato da buona percentuale di risposte ai trattamenti standard che, tuttavia, risultano essere limitate nel tempo. Pertanto, l'effettivo valore aggiunto dei trattamenti per questa patologia dovrebbe essere valutato in termini di endpoint "tempo all'evento" e non sulla base di risposte oggettive puntuali. L'aggiunta dell'autotrapianto alle combinazioni sperimentali a base di Ibrutinib, infine, non aggiunge nessun vantaggio in

termini di tutti gli endpoint di tempo all'evento sovramenzionati (FFS: HR 0,98 [0,63- 1,5] p: 0,92, OS: HR 1.04 [0.64-1.67], p: 0,87, PFS: HR 1.02 [0.66-1.57], p: 0,91).

Nel complesso, alla combinazione sperimentale in domanda viene riconosciuto un **vantaggio terapeutico aggiunto importante**, stante l'effetto migliorativo consistente mostrato su tutti gli endpoint di tempo all'evento quali EFS, OS e PFS.

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

Lo studio a supporto della richiesta di rimborsabilità è uno studio di fase III, randomizzato e in aperto tra lo standard di cura del MCL a base di chemio-immunoterapia + autotrapianto (Braccio A: CIT+ASCT) e due bracci sperimentali definiti dalla combinazione tra chemio-immunoterapia associata ad ibrutinib + ASCT (Braccio A+I) e braccio ibrutinib + chemio-immunoterapia seguito da ibrutinib per 24 mesi senza ASCT (braccio I).

*Nel complesso, il disegno dello studio (fase III, randomizzato, controllato) viene ritenuto adeguato per supportare la richiesta di rimborsabilità; in tal senso si segnala che il disegno in aperto, seppur non ottimale, è giustificato dalle differenze nella modalità di somministrazione delle terapie nei tre bracci di trattamento. Inoltre, data la necessità di confrontare due trattamenti sperimentali diversi con uno stesso braccio di controllo, il disegno statistico dello studio è stato integrato con un controllo della molteplicità dei test secondo il metodo di Bonferroni. Infine, la scelta degli obiettivi primari (EFS) e secondari (OS, PFS e ORR) è considerata adeguata per il disegno di studio. Si segnala, tuttavia, che è stato necessario adeguare la direzione delle ipotesi da testare (da errore ad 1 coda a 2 code), per permettere di valutare meglio l'efficacia della combinazione sperimentale. Per tale motivo, si applica un **downgrading per imprecisione**, a causa di criticità metodologiche relative al controllo dell'errore di tipo I legato alla direzione delle ipotesi da testare.*

Giudizio Complessivo sull'Innovatività:

Si ritiene che a IMBRUVICA possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico **moderato**, vantaggio terapeutico aggiunto **importante** e qualità delle prove **moderata**.

Domanda: L'aggiunta di Ibrutinib alla immunochimioterapia R-CHOP/R-DHAP +/- Autotrapianto, seguito da mantenimento rispetto a alla sola immunochimioterapia + Autotrapianto per il trattamento del MCL di prima diagnosi candidato a

Setting: MCL di nuova diagnosi candidabili ad autotrapianto

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Sopravvivenza Libera da Fallimento (follow up: mediana 54 mesi; valutato con: Mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a		HR: 0,63 [0.42-0.95], p= 0,006	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	--------------------------------	------------------	---------

Sopravvivenza Globale (follow up: mediana 54 mesi; valutato con: Mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a		HR: 0,52 [0.34-0.70], p:0,0023	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	--------------------------------	------------------	---------

Sopravvivenza Libera da Progressione (follow up: mediana 54 mesi; valutato con: Mesi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a		HR: 0,63 [0.42-0.94], p=0,006	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	--	-------------------------------	------------------	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Si applica un downgrade per Imprecisione, in quanto si è reso necessario modificare il disegno statistico dello studio al fine di adeguare la direzione delle ipotesi da testare (da errore ad 1 coda a 2 code), per permettere di valutare meglio l'efficacia della combinazione sperimentale.