

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: Gazyvaro (obinutuzumab)**

**Indicazione:** Gazyvaro in associazione a chemioterapia, seguito da Gazyvaro come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	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
<b>MODERATO</b>	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.	O
<b>SCARSO</b>	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.	X
<b>ASSENTE</b>	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>  <i>Il linfoma follicolare (LF) è una malattia linfoproliferativa a carattere indolente. La terapia di prima linea, nei pazienti con malattia diffusa, è frequentemente posticipata sino alla comparsa di sintomi o di segni di rapida progressione. I protocolli immunochemioterapici contenenti rituximab, l'attuale standard terapeutico per pazienti mai trattati in precedenza, prolungano significativamente la sopravvivenza libera da malattia. Inoltre, gli studi M39021, GLSG'00, OSHO-39 e FL2000 hanno anche evidenziato un impatto significativo sulla sopravvivenza globale. È possibile identificare un "unmet need" per i pazienti in recidiva o refrattari dopo più linee di terapia, ma non si ritiene che questo elevato bisogno clinico possa estendersi anche ai pazienti non pretrattati. In conclusione, il <b>bisogno terapeutico</b> nella indicazione approvata è considerato <b>scarso</b>.</i></p>		
<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.	O
<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	O

	alle alternative terapeutiche disponibili.	
<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.	<b>X</b>
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<p><i>I risultati osservati nello studio di fase III, randomizzato, in aperto "GALLIUM", che ha confrontato obinutuzumab in associazione con CHOP, CVP o bendamustina vs. rituximab in associazione con i medesimi "backbone" chemioterapici, suggeriscono come il beneficio clinico ottenibile con obinotuzumab sia limitato. In particolare, l'incremento di ~7% (stimato tramite curve di KM) nella percentuale di pazienti vivi e liberi da malattia con obinutuzumab vs. rituximab a 1 e 2 anni è considerato di scarsa rilevanza clinica in un setting di prima linea di terapia in una neoplasia indolente, e le analisi di OS sono estremamente immature. Si evidenzia, inoltre, come non sia possibile identificare un beneficio clinico nei pazienti a basso rischio FLIPI (HR 1.17), già caratterizzati da risposte particolarmente durature con i trattamenti standard di prima linea.</i></p> <p><i>In conclusione, anche in relazione all'incremento di tossicità osservato nei pazienti trattati con obinutuzumab, si ritiene che i dati disponibili abbiano dimostrato un beneficio clinico di limitata entità rispetto a rituximab, e ristretto unicamente ad alcune sottopopolazioni di pazienti (FLIPI intermedio e alto). Per tale motivo il <b>valore terapeutico aggiunto</b> di Gazyvaro è considerato <b>scarso</b>.</i></p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella GRADE allegata)</b>		
<b>ALTA</b>		<b>O</b>
<b>MODERATA</b>		<b>X</b>
<b>BASSA</b>		<b>O</b>
<b>MOLTO BASSA</b>		<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<p><i>Il trial clinico registrativo è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto. Si evidenzia come l'analisi primaria dell'esito principale (PFS) sia basata sulla valutazione dello Sperimentatore: si applica un downgrade per la mancanza di blinding in considerazione dell'endpoint primario scelto.</i></p> <p><i>L'OS è considerato un endpoint clinicamente rilevante, dal momento che precedenti studi con rituximab in combinazione a chemioterapia per il trattamento del LF avevano dimostrato un vantaggio di sopravvivenza. Si applica un singolo downgrade perché, nonostante si possa osservare un trend in favore di Gazyvaro, l'analisi di OS è ancora molto immatura.</i></p> <p><i>Il livello globale della <b>qualità delle prove</b> è pertanto <b>moderato</b>.</i></p>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<b>Riconoscimento dell'innovatività:</b>		
<p>Non si ritiene che Gazyvaro presenti i requisiti necessari per il riconoscimento dell'innovatività in quanto il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto sono entrambi considerati scarsi e la qualità delle evidenze moderata.</p>		

**Domanda:** Obinutuzumab rispetto a rituximab per il trattamento di prima linea in combinazione con chemioterapia e in mantenimento nei pazienti con linfoma follicolare

**Setting:** pazienti con linfoma follicolare

**Bibliografia:** Marcus R. et al., N Engl J Med 2017; EMA Gazyvaro-H-C-2799-II-16 EPAR

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	obinutuzumab	rituximab	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Progression-free survival (follow up: mediana 34.5 mesi; valutato con: HR)												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	obinutuzumab n=601; rituxumab n=610. HR 0.66 (95%CI, 0.51 - 0.85; P=0.001). mPFS non raggiunte.		⊕⊕⊕○ MODERATA		CRITICO	
Overall survival (follow up: mediana 34,5 mesi; valutato con: HR)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	obinutuzumab n=601; rituxumab n=610. HR 0.75 (95%CI 0.49 - 1.17; P=0.21). mOS non raggiunte.		⊕⊕⊕○ MODERATA		CRITICO	

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

#### Explanations

a. L'analisi primaria di PFS è basata sulla valutazione dello sperimentatore in assenza di appropriate tecniche di "cecità".

b. Il follow-up mediano è inadeguato per valutazioni di OS. Il numero di eventi (35 nel braccio con obinutuzumab e 46 nel braccio con rituximab) è insufficiente per stime precise.