

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Kymriah (tisagenlecleucel)

Indicazione: Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario 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.	X
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.	O
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>Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento del DLBCL in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica (p.e. pixantrone o combinazioni chemioterapiche non-cross resistenti) non hanno un impatto clinicamente rilevante sulla sopravvivenza (vedi Crump M et al, Blood 2017). In caso di disponibilità di un donatore, una frazione di questi pazienti potrà accedere ad un trapianto di cellule staminali allogeniche (il cui reale place in therapy nel salvataggio dei pazienti con DLBCL è ancora in corso di definizione) ma, data l'elevata tossicità, i risultati globali non possono essere comunque considerati soddisfacenti (vedi Fenske TS et al, Biol Blood Marrow Transplant. 2016).</i></p> <p><i>Il bisogno terapeutico nella indicazione approvata è quindi importante.</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	O

	comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
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 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
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.	O
<p>Commento: Le evidenze a supporto dell'utilizzo di Kymriah per il trattamento dei pazienti affetti da DLBCL recidivato/refrattario (r/r) dopo 2 o più linee di terapia provengono da un singolo studio pivotal di fase II (studio JULIET).</p> <p>Le analisi disponibili con il follow-up più lungo (follow-up mediano 13.9 mesi) (DCO Dicembre 2017, EPAR, Schuster SJ et al NEJM 2018) includono 165 pazienti arruolati di cui 111 infusi nelle 2 coorti dello studio: coorte principale 95 pazienti (preparazione avvenuta negli Stati Uniti), coorte A 16 pazienti (preparazione avvenuta in Europa). L'ORR attualmente disponibile (quello della coorte principale dei 93 pazienti infusi e con più di 3 mesi di follow-up) è 52% (95%CI 41, 62), con un tasso di CR pari a 39,8% ma le percentuali sono inferiori se si considera la popolazione totale arruolata (ORR 34%, 95%CI 27, 42).</p> <p>Con tutti i limiti intrinseci dei confronti indiretti, se si considerano i risultati disponibili in letteratura in un simile setting di malattia (SCHOLAR-1 pooled data ORR: 26% (95%CI 17, 39) e CR: 10% (95%CI 5, 20), CORAL ORR 40.3% e CR 18% in pazienti rispettivamente per il 50% e il 46% in seconda o successiva linea di terapia [Crump M et al, Blood 2017], studio osservazionale MDACC ORR: 20%, CR: 7%, studio PIX301 ORR</p>		

30%, CR 20% in pazienti rispettivamente per il 90% e il 100% in seconda o successiva linea di terapia [Crump M et al, Blood 2017, Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018]), i tassi di ORR e di CR osservati nello studio pivotal appaiono di rilevanza clinica, ma non configurano una evidente superiorità di Kymriah rispetto alle possibili alternative terapeutiche.

Gli endpoint time-to-event mostrano una OS mediana con Kymriah di 8.3 mesi (11.7 mesi nella popolazione infusa) e una PFS mediana inferiore a 5 mesi, non dissimili da quanto osservato con pixantrone nello studio PIX301 [Pettengel R et al. Lancet Oncol 2012] (PFS mediana 5.3 mesi e OS mediana 10.2 mesi) e nello studio Scholar-1 (OS mediana 6.3 mesi). La rilevanza clinica dei risultati dello studio JULIET rispetto ai possibili comparator è però riscontrabile nella durata della risposta osservata: le più recenti proiezioni pubblicate mostrano il 65% (95%CI 49, 78) dei pazienti rispondenti (79% dei pazienti in CR) ancora in risposta a 12 mesi, mentre la durata mediana di risposta con pixantrone era di 9.6 mesi. Le curve di KM, nonostante un tasso di censura precoce ancora elevato, mostrano una fase di plateau tardiva, suggestiva della possibilità di un reale controllo a lungo termine di malattia, attualmente raggiungibile, in questo setting terapeutico, solamente in seguito a HSCT allogenico e in una ridotta frazione di pazienti. L'OS stimata a 12 mesi è infatti 49% (95%CI 39%, 59%) nei pazienti infusi e 40% (95%CI 32%, 49%) nella popolazione ITT, rispetto a 28% osservato nello studio SCHOLAR-1 con gli attuali protocolli chemioterapici (vedi Crump M et al, Blood 2017). Dal punto di vista della sicurezza, il profilo di tossicità a breve termine dei CARTs anti-CD19 è noto e comune a tutti i prodotti attualmente in sviluppo (i.e. sindrome da rilascio di citochine [58%, grado ≥ 3 22%], infezioni [34%, grado ≥ 3 20%], neurotossicità [21%, grado ≥ 3 12%]) e, per quanto non indifferente, è giustificabile in rapporto ai possibili benefici attesi.

Il valore terapeutico aggiunto è quindi considerato importante.

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

Lo studio JULIET è un trial non controllato. Le analisi principali di efficacia sono effettuate sulla popolazione di pazienti infusi della coorte principale (n=93) e non su quella dei pazienti arruolati (n=165), e pertanto sono parziali e non conformi al principio di ITT. I dati nella popolazione ITT (cui fa riferimento questo report) sono in parte riportati (Supplementary Appendix Shuster SJ et al NEJM 2018). L'elevato

numero di pazienti arruolati, ma non infusi, l'esclusione dall'analisi di efficacia dei dati della coorte A (preparazione eseguita in Europa), la percentuale di pazienti in risposta a 12 mesi sotto forma di stima rendono tali dati troppo incerti per valutare la possibilità di un upgrade della qualità delle prove.

*La **qualità delle prove** è considerata **bassa**.*

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Data la rarità del DLBCL, si ritiene che a Kymriah possa essere riconosciuta **l'innovatività** in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **importante** 3) qualità delle prove **bassa**. L'innovatività verrà rivalutata dopo un anno.

Giudizio espresso a maggioranza, con il parere divergente di due componenti che non ritengono possibile riconoscere l'innovatività piena sulla base delle prove disponibili.

Domanda: Kymriah per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica

Bibliografia: Schuster SJ et al NEJM 2018

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Kymriah	Nessun controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
ORR (Efficacy Analysis Set, n=93; follow up: mediana 13.9 mesi; valutato con: %)												
1	studi osservazionali	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	48/93(52%)		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
CR rate (Efficacy Analysis Set, n=93; follow up: mediana 13.9 mesi; valutato con: %)												
1	studi osservazionali	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	37/93 (39.8%) ^b		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Durata di Risposta (follow up: mediana 13.9 mesi; stimato con: mediana, % a 12 mesi)												
1	studi osservazionali	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	DoR mediana NR [95%CI 10.0, NE]; La DoR stimata a 12 mesi è 79% (95% CI, 60, 89) per i pazienti in CR e 65% (95% CI, 49, 78) per tutti i pazienti rispondenti ^c			⊕⊕○○ BASSA	CRITICO	
OS (follow up: mediana 13.9 mesi; stimato con: mediana, % a 12 mesi)												
1 ^c	studi osservazionali	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	OS mediana è 12 mesi (95%CI 7, NR) nei pazienti infusi e 8.3 mesi [95%CI 5.8, 11.7] nella popolazione ITT. L'OS stimata a 12 mesi è 49% (95%CI 39%, 59%) nei pazienti infusi e 40% (95%CI 32%, 49%) nella popolazione ITT. ^d			⊕⊕○○ BASSA	CRITICO	

CI: Confidence interval

Explanations

a. L'analisi primaria dell'endpoint principale è stata condotta sulla popolazione di pazienti infusi e la differenza fra i pazienti arruolati e quelli infusi è importante (165 pazienti arruolati, 111 pazienti infusi), inoltre i dati disponibili riguardano l'analisi condotta sulla coorte principale (preparazione nello stabilimento USA) ed in particolare sui 93 pazienti della coorte principale con un follow-up superiore a 3 mesi. L'ORR e la CRR osservata nella popolazione dei pazienti arruolati (ovvero in accordo al principio di ITT) sono comunque riportati. I dati della coorte B non sono presenti nello studio pubblicato.

b. I dati di letteratura (vedi p.e. Crump M et al, blood 2017 e Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018) suggeriscono come in un simile setting terapeutico una CR rate massima del 20% possa essere considerata verosimile con i trattamenti attualmente disponibili vs. 40% con Yescarta (RR=1.99).

c. Le curve di KM, nonostante un tasso di censura precoce ancora elevato, mostrano una fase di plateau tardiva suggestiva della possibilità di un reale controllo a lungo termine di malattia