



Report tecnico

Yescarta™

(axicabtagene ciloleucel)

Agenzia Italiana del Farmaco

Prima pubblicazione: 12/06/2020

Aggiornamento: 28/07/2021

Yescarta™ (axicabtagene ciloleucel)

Caratteristiche del medicinale

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata.

Tipologia negoziale: Farmaco orfano per malattia rara.

Categoria ATC: L01XX (Altri antineoplastici)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Kite Pharma Eu B.V.

Indicazione terapeutica:

Axicabtagene ciloleucel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Posologia:

Una singola dose di YESCARTA contiene 2×10^8 cellule T CAR positive vive per kg di peso corporeo (o un massimo di 2×10^8 cellule T CAR positive vive per i pazienti di peso = 100 kg) in circa 68 ml di dispersione in una sacca per infusione.

Confezione ammessa al rimborso da parte del SSN:

Tabella 1

AIC	Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PTH
046995015	1 sacca per infusione, 0,4 – 2 x 10^8 cellule dispersione per infusione endovenosa	OSP	Centri individuati dalle Regioni	H	-	NO

Meccanismo d'azione:

Axicabtagene ciloleucel è una terapia genica antitumorale immunocellulare autologa che rientra nell'ambito delle terapie avanzate (ATMP) e che ha ricevuto una *PRIME designation* da parte di EMA. La terapia si basa sulla tecnologia CAR-T cell, che consiste nella trasfezione delle cellule T del paziente con un transgene codificante per un recettore chimerico per l'antigene (chimeric antigen receptor, CAR) anti-CD19. In seguito al legame con le cellule che esprimono l'antigene CD19, il CAR trasmette un segnale che promuove da un lato l'espansione e la persistenza dei linfociti T modificati, dall'altro il potenziamento della loro azione antitumorale che conduce all'eliminazione diretta della cellula bersaglio.

Inquadramento della malattia

1) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

I Linfomi non Hodgkin (NHL) sono un gruppo eterogeneo di tumori di origine linfocitaria. La cellula d'origine, le caratteristiche istologiche e il comportamento biologico permettono di classificare i LNH in forme caratterizzate da aspetti clinici, evoluzione, prognosi e approcci terapeutici diversi. Il DLBCL è un NHL con comportamento clinico aggressivo, ed il primo segno di malattia è solitamente rappresentato dalla comparsa di una massa, in rapida crescita e non dolorosa, originata da linfonodi o da tessuto linfoide extranodale. I pazienti possono manifestare febbre, perdita di peso e/o sudorazione notturna, e nella maggior parte dei pazienti (circa il 60%) la malattia è diagnosticata in uno stadio avanzato (stadio III o IV). I DLBCL vengono ulteriormente suddivisi in gruppi con diversa prognosi in base all'Indice Prognostico Internazionale (IPI) e alla presenza di specifiche alterazioni genetiche coinvolgenti i geni *bcl2*, *bcl6* e *myc*.

2) LINFOMA A GRANDI CELLULE B PRIMITIVO DEL MEDIASTINO (PMBCL)

Il PMBCL è una rara variante di NHL aggressivo che presenta forti somiglianze con il DLBCL. Il PMBCL presenta però caratteristiche epidemiologiche, patologiche e molecolari ben distinte rispetto agli altri LNH aggressivi. Il PMBCL si presenta generalmente come una massa di grandi dimensioni localizzata nel mediastino antero-superiore (loggia timica) e caratterizzata da accrescimento veloce e invasione dei tessuti/organi circostanti (gabbia toracica, pleura, polmoni, pericardio e cuore con comparsa di versamento pleurico/pericardico nel 30–50% circa dei casi). I sintomi sistemici, solitamente perdita di peso e febbre, sono relativamente rari e colpiscono meno del 20% dei pazienti. Non sono stati identificati fattori di rischio del PMBCL, sebbene mutazioni nel gene *MLL* siano state segnalate in alcuni casi.

Profilo epidemiologico

1) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

Il DLBCL è il sottotipo più comune di LNH, rappresentando circa il 30% di tutti i casi di NHL. La sua incidenza aumenta generalmente nei pazienti più anziani, e l'età mediana all'esordio è circa 65 anni. L'incidenza complessiva attuale dei NHL, secondo l'AIRTUM, è circa 22,8/100.000 casi per anno. Per quanto riguarda nello specifico il DLBCL, in Europa si stima un'incidenza del tumore pari a 3,8 casi/100.000/anno ed aumenta con l'avanzare dell'età.

2) LINFOMA A GRANDI CELLULE B PRIMITIVO DEL MEDIASTINO (PMBCL)

Il PMBCL è una variante rara di linfoma aggressivo, che rappresenta approssimativamente il 2,5% di tutti i casi di NHL. La sua incidenza è superiore nelle donne (rapporto M/F 1:1,7) e l'età mediana all'esordio è circa 35 anni.

Inquadramento terapeutico

1) LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

Il trattamento del DLBCL recidivato o refrattario è influenzato dalle condizioni generali del paziente, dalla sua età e, più in generale, dalla capacità di tollerare protocolli di chemioterapia ad alte dosi seguita da una procedura di consolidamento con trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe (ASCT). Solo i pazienti "fit" possono accedere a questi trattamenti, e solo una percentuale limitata di pazienti non-chemioresistenti riuscirà ad ottenere un controllo a lungo termine di malattia. Per i pazienti che falliscano la terapia di salvataggio o che non siano eleggibili ad ASCT non sono attualmente disponibili trattamenti con un impatto significativo sulla sopravvivenza. Solo una frazione di questi pazienti potrà accedere ad un trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche (HSCT), in caso di disponibilità di un donatore, ma la tossicità di questa opzione terapeutica rimane significativa.

Tabella 2

Alternative terapeutiche	Principali Evidenze Cliniche (Fonte: EPAR EMA)
Pixuvri®	ORR: 30% (pix 301); PFS mediana: 5,3 mesi
Regimi immunochemioterapici di salvataggio	Coral TRIAL (r-ice, r-dhap): ORR: 40,3% Scholar-1: ORR: 26%; OS: 6,3 mesi
Yescarta™	ORR: 82%; OS: NR (12-NR)
Kymriah®	ORR: 52%; OS: 11,7 mesi

2) LINFOMA A GRANDI CELLULE B PRIMITIVO DEL MEDIASTINO (PMBCL)

Non vi è, attualmente, un consenso su quale sia la strategia terapeutica ottimale per i pazienti con PMBCL recidivato o refrattario. Nella maggior parte dei casi, l'approccio terapeutico è lo stesso utilizzato per il DLBCL, con l'obiettivo di indurre/re-indurre una remissione di malattia ed effettuare successivamente un trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe (ASCT) come consolidamento. Nel caso la terapia di salvataggio fallisca, o il paziente non sia idoneo a ASCT, non sono attualmente autorizzati nell'UE trattamenti con un impatto significativo sulla sopravvivenza. Solo una frazione di questi pazienti potrà accedere ad un HSCT, in caso di disponibilità di un donatore, ma la tossicità di questa opzione terapeutica rimane significativa.

Efficacia clinica

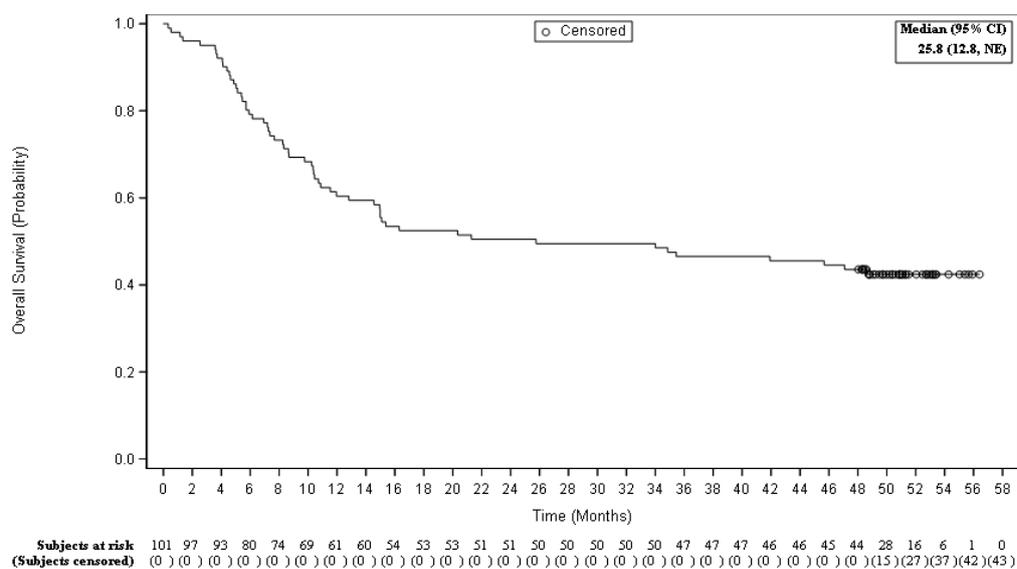
I dati a supporto dell'indicazione approvata provengono principalmente dallo studio non controllato ZUMA-1 (KTE-C19-101) in cui 108 pazienti con DLBCL/TFL o PMBCL sono stati trattati con Yescarta™. I risultati di tale studio (Fase 2 data cut-off 11 Agosto 2018, follow-up mediano 27,1 mesi, vedi Locke FL et al., 2019) mostrano un tasso di risposta globale (ORR) nei pazienti che hanno ricevuto Yescarta™ del 83% (76% nella popolazione ITT) con un tasso di risposta completa (CR) del 58% (53% nella popolazione ITT). Le analisi di sottogruppo hanno dimostrato l'efficacia di Yescarta™ sia nel DLBCL (CR mantenute a 24 mesi 32%) che nel PMBCL (CR mantenute a 24 mesi 63%).

Se si considerano i risultati disponibili in letteratura in setting simili di malattia (p.e. studio SCHOLAR-1 unadjusted ORR 26% e CR 7%, studio PIX301 ORR 30% e CR 20% con pixantrone in monoterapia,

studio CORAL ORR 40.3% e CR 28%) l'ORR e la CR osservate nello studio ZUMA-1 appaiono di rilevanza clinica, pur considerando i limiti di questi confronti indiretti e le differenze di popolazione tra gli studi. Nello studio ZUMA-1 (follow-up mediano di 27,1 mesi) l'OS mediana non è stata ancora raggiunta, mentre la PFS mediana è stata di 5.9 mesi. La reale rilevanza clinica dei dati di tale studio è data dalla durata di risposta nei pazienti che avevano raggiunto una CR, con il 41% dei pazienti ancora in risposta a 15 mesi, suggestiva della possibilità di un reale controllo a lungo termine di malattia in un sottogruppo di pazienti.

Nell'analisi aggiornata dello studio ZUMA-1 (follow-up mediano di 39,1 mesi e di 51,1 mesi), è emerso che rispettivamente il 47% e il 44% dei pazienti è ancora in vita dopo 3 e 4 anni, con una OS mediana di 25,8 mesi.

Figura 1. Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza dopo un FU mediano di 51,1 mesi



Sicurezza e tollerabilità

Il profilo di tossicità dei CAR-T è caratterizzato dalla possibile comparsa di eventi avversi gravi e, raramente, fatali (p.e. sindrome da rilascio di citochine [CRS], infezioni, neurotossicità), per cui sono state predisposte specifiche misure di minimizzazione del rischio (e.g. accesso rapido e dedicato alla terapia intensiva).

Una reazione avversa a Yescarta™ è stata riportata in tutti i pazienti trattati. Le reazioni avverse non ematologiche più comuni sono state: febbre (87%), ipotensione (58%), nausea (58%) e astenia (53%). Reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state riportate nel 98% dei pazienti, in particolare infezioni (28%) e citopenie (17%). Una CRS grave (Grado ≥ 3) è stata osservata nell'11% dei pazienti, mentre l'incidenza di eventi avversi neurologici gravi (Grado ≥ 3) è risultata pari al 32%.

Le anomalie ematologiche di laboratorio più comuni (>25%) di Grado ≥ 3 sono state: diminuzione della conta dei linfociti (21%), diminuzione della conta dei neutrofili (80%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (77%), diminuzione dell'emoglobina (45%) e diminuzione della conta piastrinica (40%).

Riconoscimento dell'innovatività

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci innovativi oncologici individuati con la determina AIFA n. 1535/2017 ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per entrambe le indicazioni con una validità inizialmente prevista di 12 mesi, dal 12/11/2019 al 11/11/2020, e successivamente confermata ed estesa fino all'11/11/2022. Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi>).

Tabella 3

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Yescarta™	Axicabtagene ciloleucel	DLBCL e PMBCL	Innovativo	12/11/2019	11/11/2022

Costo del trattamento

Tabella 4

Principio attivo	Axicabtagene ciloleucel
ATC V livello	L01XX
Specialità	Yescarta™
Confezione	1 sacca
Prezzo al pubblico	€539.680,80
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€327.000
Dose raccomandata in RCP	1 infusione <i>una tantum</i>
Numero confezioni per la durata del trattamento	1 confezione
Costo per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa (€)	€327.000
Condizioni negoziali	Sconto confidenziale alle strutture del SSN e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) a 180, 270 e 365 giorni

Valutazioni Economiche

L'azienda ha presentato una analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Yescarta™ è stata confrontata con la "migliore terapia di supporto" (Best Supportive Care, BSC). Il modello presentato dall'azienda è stato sottoposto ad una prima revisione da parte dell'UVE, a seguito della quale è stata richiesta la modifica di alcuni parametri e assunzioni tra cui il tasso di sconto applicato a costi e benefici, le assunzioni sulla estrapolazione delle curve di sopravvivenza, le utilità associate agli stati di salute, la valorizzazione di alcune voci di costo e il tipo di distribuzione associata ai parametri. Nella tabella 5 si riportano le principali caratteristiche del modello farmaco-economico aggiornato dall'azienda.

Tabella 5

Popolazione oggetto di analisi	La popolazione oggetto di analisi è in linea con l'indicazione autorizzata da EMA.
Prospettiva analisi	Sistema sanitario nazionale.
Comparatori	Best Supportive Care (regimi chemioterapici dello studio SCHOLAR-1).
Orizzonte temporale	Lifetime (42anni).
Tasso di sconto	Tasso di sconto del 3,5% annuo per costi e benefici.
Outcome di salute	QALYs e anni di vita guadagnati.
Tipologia del modello	Modello di Markov con cicli della durata di 1 mese e 3 stati di salute: libero da progressione, in progressione e morte. Il modello ha inoltre contemplato che una parte dei pazienti in remissione dopo BSC riceva un trapianto di cellule staminali allogenico o autologo di consolidamento.
Fonti dati di efficacia¹	<p><u>Axicabtagene ciloleucel</u>: probabilità di progressione e di morte post-progressione ricavate a partire dai dati dello studio clinico ZUMA-1 (popolazione ITT).</p> <p><u>Estrapolazione dei dati di efficacia</u>: È stato assunto che per tutti i pazienti non progrediti a 24 mesi la mortalità sia del 20% in più rispetto a quella della popolazione generale, aggiustata per età e sesso.</p> <p><u>BSC</u>: non essendo disponibili i dati di PFS dallo studio SCHOLAR-1, le probabilità di progressione e di morte post-progressione sono state stimate sulla base di assunzioni, e le curve prodotte dal modello testate mediante un processo di calibrazione. Probabilità di ricevere un trapianto allogenico durante la fase di remissione stimata sulla base dello studio SCHOLAR-1; mortalità in remissione dopo trapianto allogenico tratta dalla letteratura.</p>
Fonti dati di utilità	Dati provenienti dallo studio clinico ZUMA-1, rilevati attraverso la somministrazione del questionario EQ-5D ad un sottogruppo di pazienti arruolati nel trial.

¹ Le fonti di efficacia utilizzate per popolare il modello farmaco-economico non sono totalmente sovrapponibili con quelle individuate nella sezione clinica del presente report, per motivazioni di tipo metodologico e di reperibilità dei dati.

	<p>Assunzioni:</p> <p>Qualità di vita della popolazione generale pari a 1, i.e. perfetta salute.</p> <p>Per i pazienti liberi da progressione si assume un'utilità pari 0,8. Per i pazienti in progressione, un'utilità pari a 0,68. Una disutilità di 0,05 per il primo mese dopo l'infusione di Yescarta™ è stata introdotta per quantificare l'impatto negativo degli eventi avversi aggiuntivi legati all'infusione delle CAR-T (Lin et al, 2019 – EBMT Oral communication). Per i pazienti sottoposti a trapianto, invece, si assume che abbiano una qualità di vita pari a quella dei pazienti con malattia attiva per i primi cinque anni post-trapianto, e in caso di mantenimento dello stato di remissione la qualità di vita raggiunga quella dei pazienti liberi da progressione.</p>
Tipologia di costi inclusi	Sono state incluse le seguenti tipologie di costi: acquisizione farmaci, somministrazione, ospedalizzazione, gestione della sindrome da rilascio di citochine, monitoraggio e follow up.
Analisi di sensibilità	Univariata, probabilistica e analisi di scenario.

Valutazione della qualità delle analisi farmacoeconomiche

La qualità delle analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist riadattata rispetto a quella di Philips et al., 2004. Nell'ambito della valutazione della prima analisi presentata dall'azienda erano state riscontrate molteplici criticità. Nella nuova analisi presentata dall'azienda, su un totale di 31 criteri, 21 sono stati considerati pienamente rispettati, 3 parzialmente soddisfatti e un criterio non risulta applicabile.

Revisione dell'analisi di costo-efficacia a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche (UVE)

Nell'analisi aggiornata fornita dall'azienda a seguito delle modifiche richieste dall'UVE, si segnala la presenza di alcuni limiti residuali con un impatto marginale sui risultati finali:

1. le utilità imputate nel modello non tengono conto del normale decremento della qualità di vita al crescere dell'età;
2. gli eventi avversi di entrambe le strategie di trattamento non sono stati presi in considerazione, ad eccezione della sindrome da rilascio di citochine nel braccio Yescarta™;
3. alcune voci di costo non sono state prese in considerazione nell'analisi (es. alcuni costi di pretrattamento, costi di gestione dell'aplasia delle cellule B).

Modifiche apportate al modello farmacoeconomico trasmesso dall'azienda

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, l'UVE ha apportato le seguenti modifiche:

1. per la stima dei costi dei farmaci sono stati imputati i prezzi a carico del SSN, ovvero al netto degli sconti confidenziali vigenti;
2. il prezzo di Yescarta™ è stato imputato al netto dell'effetto medio atteso del meccanismo di rimborso condizionato (*Payment at Results*) risultante dall'accordo negoziale.

Risultati della valutazione farmacoeconomica dopo la revisione

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono pari a:

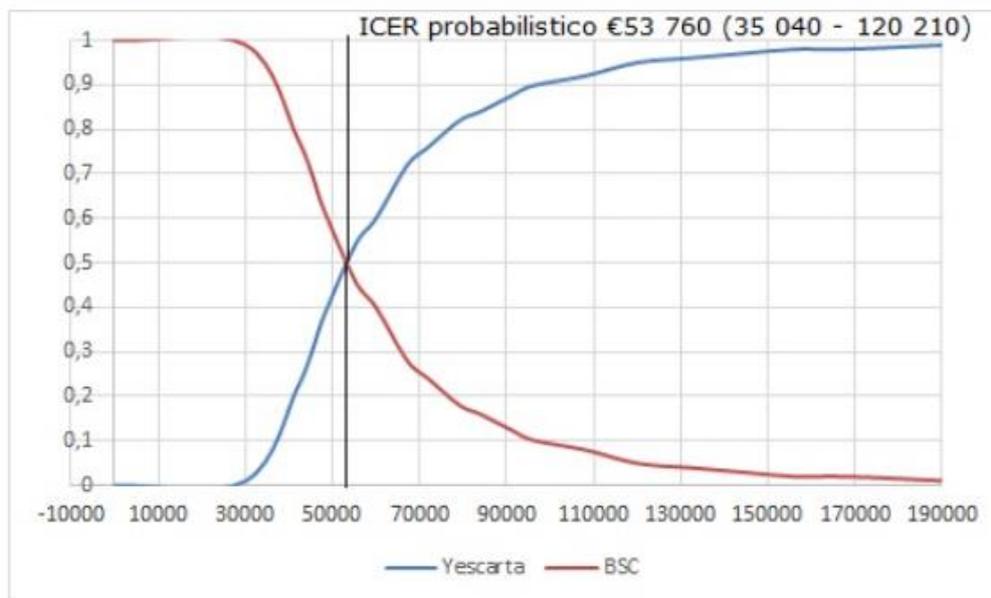
Tabella 6

Valori attesi scontati	BSC [A]	Axicabtagene ciloleucel [B]	Differenza [$\Delta=B-A$]	ICER
Costi totali			€ 183.243	
Anni di vita	2,88	7,04	4,16	€ 44.049
QALYs	2,23	5,58	3,35	€ 54.699

Curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC)

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 2. Curva di accettabilità di axicabtagene ciloleucel (DLBCL)



Iter regolatorio del prezzo e della rimborsabilità

Tabella 7

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	06/07/2018
Parere del Segretariato HTA	23-25/10/2018
Parere della CTS	5-8/03/2019
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1	14/10/2019
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi	12/11/2019 - 11/11/2022
Parere del CPR	24-26/09/2019
Durata dell'accordo negoziale	18 mesi
Deliberazione del CdA	30/10/2019
Pubblicazione in GU	11/11/2019
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	10/06/2020
Versione finale approvata del report tecnico-scientifico	12/06/2020
Aggiornamento versione finale con dati registro AIFA ed efficacia a lungo termine	28/07/2021

Registri di monitoraggio

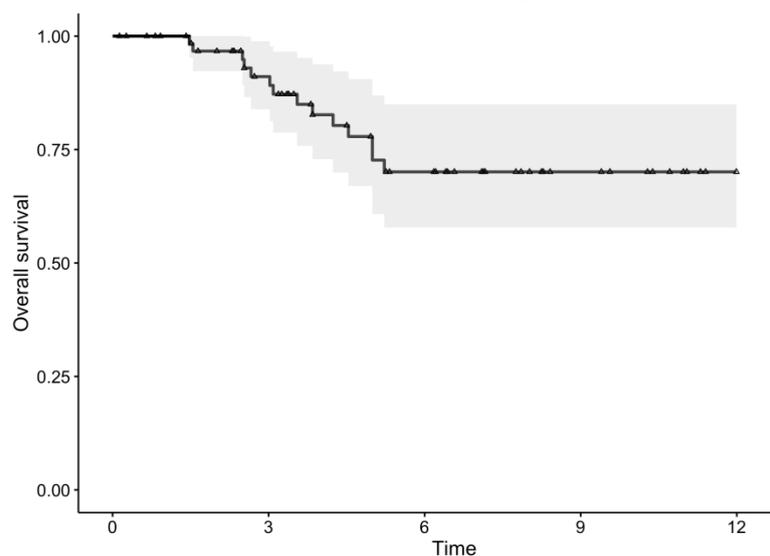
Il registro di monitoraggio AIFA relativo al medicinale Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel) ha gestito l'accesso a carico del SSN nella seguente indicazione rimborsata:

Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Il registro è stato rilasciato on-line sulla piattaforma AIFA il 12/11/2019. Alla data di cut-off dei dati (estrazione del gennaio 2021) 69 pazienti erano risultati eleggibili al trattamento con Yescarta ed inseriti a registro, e per 44 (63.8%) di questi pazienti si era proceduto all'infusione di Yescarta. Il numero di decessi registrati alla data di cut-off è stato di 14, pari al 20.3% del totale dei pazienti eleggibili. Il follow-up mediano è stato calcolato come la differenza in giorni tra la data di cut-off (o la data di morte, se precedente) e la data di eleggibilità. La mediana di follow-up è stata di 117 giorni (range 4 -392, intervallo interquartile 76-217). Il follow-up è inferiore a 6 mesi per 45 pazienti su 69 (65%). I 14 decessi registrati sono avvenuti tutti nei primi sei mesi di osservazione (tempo mediano al decesso 100 giorni dall'inserimento a registro). La curva di sopravvivenza è stata calcolata con lo stimatore di Kaplan-Meier nell'ambito di un'analisi **preliminare intention-to-treat** (ITT), ovvero considerando tutti i 69 pazienti eleggibili indipendentemente dalla somministrazione o meno del farmaco e definendo come evento il decesso **per qualsiasi causa**. I pazienti per cui, alla data di cut-off, non era stato osservato alcun evento sono stati censorizzati ai fini dell'analisi.

La probabilità di sopravvivenza a sei mesi, pari al 70.1% con intervallo di confidenza (IC) al 95% di 57.8% - 84.9%, è stata stimata sulla base della curva di sopravvivenza sec. KM che per il giorno 180 restituisce i valori riportati nel report (con relativi intervalli di confidenza 95%). Il breve follow-up mediano e il limitato numero di pazienti rende conto dell'ampiezza dell'intervallo di confidenza e del carattere ancora preliminare di questa analisi.

Figura 3. Stima di Kaplan Meier della sopravvivenza (dati di registro AIFA)



Commenti dell'azienda titolare dell'AIC di Yescarta™

L'azienda farmaceutica ha preso visione del contenuto del report e ha accolto le richieste di rettifica/integrazione. Successivamente alla pubblicazione del report in data 10/06/2020, l'azienda ha richiesto una modifica della tabella 6, recepita nella versione attuale del report. Infine, in occasione di aggiornamento del report sulla base dei dati emersi dal registro di monitoraggio AIFA, l'azienda ha richiesto l'integrazione dei risultati di efficacia a lungo termine dello studio clinico ZUMA-1. Tale richiesta è stata accolta ed integrata nel presente aggiornamento del 28/07/2021.