



**AIFA**

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

REPORT TECNICO  
**Tecartus<sup>®</sup>**  
(brexucbtogene  
autoleucel)

*Agenzia Italiana del Farmaco  
28 dicembre 2022*

## Caratteristiche del medicinale

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

Tipologia negoziale: Farmaco orfano per malattia rara.

Categoria ATC: L01X06 (Altri farmaci per patologie del sistema muscoloscheletrico)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: KITE PHARMA EU B.V.

Rappresentante Unico sul territorio nazionale: GILEAD SCIENCES Srl.

### Indicazione terapeutica rimborsata:

Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK).

### Posologia:

Una singola dose di TECARTUS® contiene  $2 \times 10^6$  cellule T CAR-positive vitali per kg di peso corporeo (intervallo:  $1 \times 10^6$ - $2 \times 10^6$  cellule/kg), o un massimo di  $2 \times 10^8$  cellule T CAR-positive vitali per i pazienti con peso  $\geq 100$  kg, in circa 68 mL di dispersione in una sacca per infusione.

TECARTUS® deve essere infuso da 3 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. La disponibilità di Tecartus deve essere confermata prima dell'inizio del regime di deplezione linfocitaria.

### Confezione ammessa al rimborso da parte del SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PTH
Tecartus 0,4 – $2 \times 10^8$ cellule dispersione per infusione	OSP	Centri individuati dalle Regioni	H	–	NO

### Meccanismo d'azione:

Tecartus (KTE-X19) è un medicinale immunoterapico contenente cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere un recettore chimerico (CAR) specifico per l'antigene CD19. Le cellule CAR+ di Tecartus si legano sia alle cellule tumorali che esprimono l'antigene CD19 e alle normali cellule B. A seguito del legame con le cellule target, il dominio costimolatore CD28 e il dominio di segnalazione CD3 zeta del CAR attivano specifiche cascate di segnalazione intracellulari che inducono l'attivazione delle cellule T, la loro proliferazione, l'acquisizione di funzioni effettrici citotossiche e la secrezione di citochine e chemochine infiammatorie. Questa serie di eventi induce la morte delle cellule che esprimono l'antigene CD19.

### **Inquadramento della malattia**

#### LINFOMA MANTELLARE (MCL)

Il linfoma della zona mantellare (MCL) è una rara forma di linfoma non-Hodgkin a cellule B mature. Nella maggior parte dei casi il MCL è caratterizzato dalla disregolazione del gene della ciclina D1, ma raramente possono essere coinvolte le cicline D2 e D3. Il MCL presenta una significativa eterogeneità clinica, con forme ad andamento indolente caratterizzate da lunghi tempi di sopravvivenza e forme aggressive con elevata frazione di crescita e rapida insorgenza di chemioresistenza. Sono state evidenziate almeno due distinte linee cellulari capaci di dare origine a forme di MCL con diversa espressione clinica: la forma "classica" di MCL origina da una popolazione di cellule B naïve che esprimono in maniera aberrante SOX11, un noto inibitore della differenziazione B cellulare. La variante "leucemica" origina, invece, da cellule SOX11-negative ed è caratterizzata da numerose anomalie secondarie (p.e. mutazioni o delezioni di TP53). Traslocazioni secondarie a carico di MYC possono inoltre dare origine a forme ad elevata aggressività e morfologia blastoide/pleomorfica.

#### Profilo epidemiologico

L'incidenza del MCL è più elevata negli uomini rispetto alle donne (rapporto M/F 3:1) e aumenta con l'età (età di insorgenza mediana 68 anni)<sup>1</sup>. Il linfoma della zona mantellare (MCL) rappresenta approssimativamente il 7% di tutte le diagnosi di linfoma non Hodgkin (NHL), con un'incidenza annuale pari a 4-8 casi per 1.000.000 di abitanti in EU<sup>2</sup>.

## Inquadramento terapeutico

Il trattamento del MCL recidivato o refrattario (r/r MCL) non è standardizzato e la scelta della migliore sequenza terapeutica dipende dalle caratteristiche del paziente (p.e. età e comorbidità), dalla biologia della malattia (p.e. presenza di mutazioni/delezione di TP53, variante blastoide) e dalla durata della risposta al precedente trattamento.

Per pazienti giovani (p.e. <65 anni) e “fit” l’approccio di prima scelta è un regime di immunochemioterapia di salvataggio (p.e. R-DHAP, R-ICE, R-BAC o R-CHOP/R-VCAP se non somministrati in precedenza) seguito da trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT), se non somministrato in prima linea, o allogeneiche (HSCT). Nei pazienti in cui non si sono evidenziati segni di chemioresistenza in prima linea, l’ORR con questi regimi di salvataggio può superare il 75% ma la durata della risposta è variabile, specialmente in assenza di ulteriori consolidamenti con procedure trapiantologiche<sup>3</sup>.

I pazienti con r/r MCL che riescono ad ottenere una risposta con la chemioterapia di salvataggio possono essere sottoposti ad ASCT di consolidamento, con OS a 5 anni anche del 44%<sup>4</sup>. Dal momento che risultati migliori sono stati osservati con un utilizzo “upfront” del ASCT (5-year OS 61%) il numero di pazienti sottoposto ad ASCT in fasi più avanzate di malattia è però limitato.

L’HSCT è un’opzione limitata a pazienti giovani e “fit” con un donatore disponibile: l’utilizzo di regimi di condizionamento non mieloablativi (RIC) ha permesso di ridurre la mortalità non legata a recidiva (NRM 24% ad 1 anno dal trapianto) e di ottenere una PFS a 4 anni del 31% in una popolazione di pazienti fortemente pretrattati (il 43% aveva ricevuto più di 3 linee precedenti di trattamento e il 46% aveva fallito un precedente ASCT)<sup>5</sup>. L’HSCT è l’unico trattamento che può permettere di ottenere un controllo a lungo termine di malattia in questo setting di malattia.

Per i pazienti non “transplant-fit” e con malattia ancora chemiosensibile, protocolli immunochemioterapici come RB (rituximab + bendamustina) hanno portato a ORR superiori al 75% in pazienti trattati in precedenza con R-CHOP. In uno studio di fase III che ha arruolato pazienti con r/r MCL/iNHLs la mPFS con BR è risultata pari a 34.2 mesi.

Ibrutinib è approvato in EU per il trattamento in monoterapia dei pazienti con r/r MCL. I risultati dello studio di fase III MCL3001 hanno evidenziato come, in una popolazione con elevata chemioresistenza (numero mediano di trattamenti precedenti 2), la monoterapia con ibrutinib abbia permesso di ottenere elevati tassi di risposta (ORR 77%) con una PFS mediana di 15.6 mesi e una OS mediana di 30.3 mesi<sup>6</sup>. Temsirolimus è un’ulteriore opzione terapeutica per cui sono stati riportati in letteratura ORR compresi tra 22% e 47%, con mPFS di 4.8-6.2 mesi e mOS di 12.8-23.5

mesi<sup>vi,7</sup>. Lenalidomide è approvata per il trattamento in monoterapia di pazienti adulti con r/r MCL. In pazienti con 1-3 linee di terapia precedenti il trattamento con lenalidomide nello studio MCL-002 ha avuto come risultato un'ORR del 40% e una mPFS di 8.7 mesi<sup>8</sup>. L'utilizzo di bortezomib +/- rituximab in pazienti con r/r MCL ha portato ad ORR comprese tra 30% e 80% in diverse casistiche, con mDoR/mPFS comprese tra 10 e 12 mesi e mOS anche superiori a 38 mesi<sup>9,10,11,12,13</sup>.

## Efficacia clinica

Il trial principale a supporto dell'indicazione approvata è lo studio registrativo ZUMA-2, trial multicentrico di Fase II, a braccio singolo che ha arruolato pazienti con MCL R/R che avevano ricevuto fino a cinque precedenti terapie, tra cui un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTKi).

L'endpoint primario dello studio ZUMA-2 era l'ORR e gli endpoint secondari includevano misure di durata della risposta come DoR, PFS e OS. I criteri di inclusione/esclusione dello studio definivano una popolazione di pazienti con MCL in fase avanzata di recidiva.

Alla data di DCO erano stati arruolati 74 pazienti; il trattamento con KTE-X19 in questa popolazione fortemente pretrattata ha permesso di ottenere un'ORR dell'84% con una CRR del 59%. Le risposte ottenute si sono rivelate durature, con una mDoR non ancora raggiunta (95%CI 10.4, NE) al momento del data cut-off date e una DoR stimata a 24 mesi pari al 56.4%. Risultati coerenti sono stati evidenziati anche in termini di PFS, con una mPFS nella popolazione ITT pari a 16.2 mesi (95%CI 9.9, NE) e un PFS rate a 24 mesi stimato pari a 49.1%. L'analisi di OS era immatura con solo il 31% dei pazienti informativi (mOS NR, 95%CI 24.6, NE). L'interpretabilità e la generalizzabilità dei risultati della analisi di PFS/OS è limitata data l'assenza di un gruppo di controllo. Le analisi di sottogruppo mostravano una coerenza di effetto in tutti i principali subset clinici, ma il numero limitato di pazienti suggerisce prudenza nell'interpretazione di questi risultati.

## Evidenze supplementari dagli studi registrativi

In questa sezione sono riportati i principali risultati raccolti negli studi registrativi che, essendo stati pubblicati successivamente, non erano disponibili né al momento della prima autorizzazione EMA, né nell'ambito del processo di definizione del prezzo e della rimborsabilità di AIFA.

Nello specifico, le analisi di follow-up a 24 mesi dei dati di efficacia derivanti dallo studio ZUMA-2, mostrano come i tassi di ORR e CR nei 68 pazienti del set di analisi mITT (modified intent-to-treat) erano, rispettivamente, del 91% e 68%.

## Sicurezza e tollerabilità

La sicurezza di KTE-X19 è stata valutata su un sample size limitato di 68 pazienti che hanno ricevuto il CART alla dose target nello studio ZUMA-2.

In particolare, il 91% dei pazienti trattati nella Coorte 1 (62/68) ha sperimentato un evento di “cytokine release syndrome” (sindrome da rilascio di citochine, CRS), ma solo 8/68 (12%) e 2/69 (3%) hanno sviluppato una CRS di Grado 3 e 4, rispettivamente. Il tempo di insorgenza (mediana 2 giorni) e la durata (mediana 11 giorni) degli episodi di CRS sono in linea con l’esperienza clinica maturata con i CARTs in altri setting clinici simili.

Per quanto riguarda gli eventi neurologici correlati ai CARTs (CART-related encephalopathy syndrome [CRES]), 43 pazienti (63%) hanno sperimentato almeno un episodio di CRES in seguito a somministrazione di KTE-X19, il 22% di Grado 3 e il 9% di Grado 4. Nessun evento di CRS o CRES di Grado 5 è stato registrato.

Il rischio infettivo dei pazienti con MCL è notoriamente elevato, e il 56% dei pazienti trattati con KTE-X19 ha presentato almeno un AE nella SOC Infezioni; il 25% è andato incontro ad un AE infettivo di Grado 3 e il 6% di Grado 4. Un paziente è deceduto in seguito a batteriemia stafilococcica. I pazienti di età  $\geq 65$  anni hanno presentato un trend verso un rischio più elevato di infezioni di Grado  $\geq 3$  (38%). L’incidenza di ipogammaglobulinemia è stata pari al 19% nella Coorte 1.

## 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 l’indicazione rimborsata con una validità prevista di 36 mesi, dal 12/03/2022 al 11/03/2025. 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 2

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Tecartus	brexucbtogene autoleucel	TECARTUS è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK).	Innovativo	12/03/2022	11/03/2025

### Costo del trattamento

Tabella 3

Principio attivo	Brexucbtogene autoleucel
ATC V livello	L01XL06
Specialità	Tecartus®
Confezione	0.4 x 10 <sup>8</sup> - 2.0 x 10 <sup>8</sup> cellule-dispersione per infusione- uso endovenoso- sacca (EVA) 68 ml
Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 594.144,00
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 360.000
Dose raccomandata in RCP	1 infusione
Numero confezioni per la durata del trattamento	1 sacca

Costo per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa (€)	€ 360.000
Condizioni negoziali	Sconto confidenziale alle strutture del SSN

## Valutazioni Economiche

L'azienda ha presentato un'analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Tecartus® è stata confrontata con lo standard di cura.

Nella tabella 5 si riportano le principali caratteristiche del modello farmaco-economico presentato dall'azienda.

Tabella 4

<b>Popolazione oggetto di analisi</b>	La popolazione oggetto dell'analisi è rappresentata da pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un BTKi, con un buono stato funzionale, senza localizzazioni al sistema nervoso centrale o infezioni in atto.
<b>Prospettiva analisi</b>	Servizio Sanitario Nazionale.
<b>Comparatori</b>	I trattamenti considerati come standard di cura sono: bendamustina (35%), lenalidomide (15,9%), bortezomib (6,4%), citarabina (32,5%), antracicline (3,2%), variamente associati a rituximab (56,7%).
<b>Orizzonte temporale</b>	50 anni (lifetime)
<b>Tasso di sconto</b>	3% annuo per costi e benefici.
<b>Outcome di salute</b>	QALYs e Anni di vita guadagnati.
<b>Tipologia del modello</b>	Partitioned-survival mixture-cure model con tempo-di-cura di 5 anni e durata del ciclo di 1 mese. I modelli mixture-cure assegnano la curva di sopravvivenza della popolazione generale ai pazienti considerati "curati" mentre applicano curve di sopravvivenza parametrizzate ai pazienti "non curati".
<b>Fonti dati di efficacia</b>	<u>Pazienti trattati con Tecartus®</u> : Studio ZUMA-2 (fase 2 multicentrico in aperto). Per l'analisi di base sono stati impiegati i dati intention-to-treat (ITT) dei 74 pazienti che hanno ricevuto leucaferesi (data cut off 31 dicembre 2019).

	<p><u>Pazienti trattati con standard di cura</u>: metanalisi condotta dall'azienda di studi per i pazienti MCL-RR in terapia post-BTKi.</p> <p><u>Sopravvivenza</u>: dati osservati e curve di sopravvivenza con parametrizzazione PFS e OS di TECARTUS®: esponenziale e parametrizzazione PFS e OS di SoC: log normale.</p> <p><u>Mortalità</u>: Life Tables italiane incrementate di uno <i>Standardized Mortality Ratio</i> pari al 9% (Maurer 2014).</p>
<b>Fonti dati di utilità</b>	<p>Sono stati utilizzati i dati EQ5D raccolti nello studio ZUMA-2 per i pazienti liberi da progressione. La stima delle utilità per lo stato di salute "post-progressione" si è basata su quella rilevata nello studio ZUMA-1 (Yescarta), vista la scarsa numerosità statistica delle rilevazioni dello stato post-progressione nello studio ZUMA-2.</p> <p>Nel modello sono state incluse anche le disutilità correlate agli eventi avversi, ottenute dallo studio ZUMA-1 (Yescarta®) o da altri studi oncologici.</p>
<b>Fonti dati di costo</b>	<p>Il consumo delle risorse sanitarie è derivato dallo studio ZUMA-2 (durata della degenza, durata della degenza in terapia intensiva, chemioterapia di condizionamento, terapia bridge, frequenza di eventi avversi).</p> <p>Le risorse sanitarie consumate sono state valorizzate impiegando le tariffe per le prestazioni ospedaliere (chemioterapia di condizionamento, alloSCT, degenza semi-intensiva post-infusione), le tariffe per le prestazioni ambulatoriali (test diagnostici, terapie SoC), i prezzi ex-factory dei farmaci e studi ad hoc (per le cure di fine vita, la degenza in terapia intensiva e gli eventi avversi).</p>
<b>Tipologia di costi inclusi</b>	<p>Costi per l'acquisizione e la somministrazione dei farmaci e costi diretti sanitari per la gestione della patologia.</p>
<b>Analisi di sensibilità</b>	<p>Univariata, probabilistica e analisi di scenario.</p>

### Valutazione della qualità delle analisi farmacoeconomiche

La qualità dell'analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist riadattata rispetto a quella di Philips et al. 2004. Su un totale di 31 criteri, 27 sono stati considerati pienamente rispettati, 1 parzialmente soddisfatto, e 2 criteri non risultano applicabili.

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

Alla luce del processo di revisione del modello fornito dall'azienda, di seguito si elencano le principali assunzioni della valutazione economica presentata:

Tabella 5

<b>Assunzioni</b>	<b>Fonti e giustificazioni</b>	<b>Gestione dell'incertezza</b>
Per l'analisi al caso base sono stati impiegati i dati intention-to-treat dei 74 pazienti che hanno ricevuto leucaferesi	Analisi conservativa.	Revisione UVE
La mortalità dei pazienti dopo il punto di cura è stata assunta pari a quella della popolazione generale di uguale età e sesso ma addizionata del 9%, sulla base delle analisi a lungo termine del DLBCL (linfoma a grandi cellule).	Coerentemente con il modello di costo-efficacia di YESCARTA®, l'azienda ha stimato una mortalità incrementale del 9% nei pazienti "curati", basata sullo studio di Maurer et al., 2014	Revisione UVE + Analisi di Scenario cfr. tabella 7 p. 1
I valori di utilità inseriti derivano in parte dallo studio ZUMA-2 (relativo a Tecartus®) ed in parte allo studio ZUMA-1 (relativo a Yescarta).	Nello studio ZUMA-2 sono state fatte solo 3 rilevazioni di pazienti in progressione. Pertanto, vista la scarsa numerosità statistica, la stima dell'utilità di questo stato di salute è stata basata su quella rilevata nello studio ZUMA-1, laddove l'utilità si riduceva di 0,10 dallo stato di libero-da-progressione allo stato di progressione.	Revisione UVE
Le parametrizzazioni delle curve di sopravvivenza della SoC sono state ricavate in modo indiretto.	Assenza di confronti diretti. L'azienda ha condotto una ricerca sistematica della letteratura per poter ricostruire, partendo dai dati grezzi degli studi o attraverso una digitalizzazione delle curve, le curve di sopravvivenza ed i tempi di censoring attraverso un	Analisi di scenario cfr. tabella 7 p. 2

	<p>algoritmo standard (Guyot et al, 2012).</p>	
<p>È stato applicato un modello partitioned survival mixture-cure.</p>	<p>È stato impiegato un modello mixture-cured perché la parametrizzazione delle curve di sopravvivenza di Tecartus® generava, tramite modelli di inferenza standard (Esponenziale, Weibull, Gompertz ecc..), dei risultati non plausibili sul lungo termine (ad esempio una sopravvivenza attesa superiore a quella della popolazione generale). Pertanto tale modello assegnava la curva di sopravvivenza della popolazione generale ai pazienti considerati "curati" (addizionata del 9%), mentre applicava curve di sopravvivenza parametrizzate ai pazienti "non curati" (esponenziale per PFS e OS). La frazione di cura emersa dal modello è del 64%, risultata variare dal 57% al 65% coerentemente con i dati dello studio ZUMA-2.</p>	<p>N.A.</p>
<p>Si è assunto che un 10% dei pazienti riceva un consolidamento con trapianto allogenico dopo una terapia SoC di terza linea.</p>	<p>Nella casistica recentemente pubblicata da McCulloch, il 31% dei pazienti che riceveva R-BAC in terza linea (dopo inibitore di BTK in seconda linea) veniva poi consolidato con un trapianto allogenico. Tuttavia, in altre casistiche solo l'8% dei pazienti MCL R/R trattati con ibrutinib riesce ad essere avviato ad un trapianto allogenico. Data l'enorme variabilità della porzione di pazienti</p>	<p>Analisi di scenario cfr. tabella 7 p. 3</p>

	trapiantati, nell'analisi farmacoeconomica basale si è assunto un 10%.	
Oltre il punto di cura la recidiva o progressione non è più possibile	Le curve di recidiva dopo trapianto allogenico evidenziano un plateau dopo 3 anni dal trapianto (Robinson 2018). Pertanto, il punto di cura è stato definito, conservativamente, a 5 anni.	N.A.
L'utilità dello stato di pre-progressione dopo il punto di cura permane identico a quello prima del punto di cura	Non viene assunto un ulteriore miglioramento della qualità di vita in quanto potrebbe essere un bias a favore di TECARTUS®	N.A.
I pazienti assegnati allo SoC ricevono la terapia in regime Ambulatoriale	Le terapie SoC considerate sono orali o a bassa intensità. (Mc Cullogh 2020, Eyre 2019)	N.A.
Non vengono considerati i costi e le disutilità degli eventi avversi secondari alle terapie dello SOC	Dal momento che le tossicità ematologiche di grado medio-basso fanno parte della gestione generale dei pazienti con MCL vengono considerate ugualmente distribuite nella SoC e nel braccio TECARTUS® e non conteggiate né per il loro impatto economico né per quello di qualità di vita.	N.A.
Lo SOC in Italia non include Venetoclax perché non è autorizzato/rimborsato	Assunzione volta a rappresentare la realtà nazionale.	N.A.
Il ritrattamento con TECARTUS® (terapia di condizionamento + re-infusione) viene incluso nell'analisi di scenario	Il ri-trattamento dei pazienti non è stato ammesso al rimborso.	N.A.

#### Modifiche apportate al modello farmacoeconomico trasmesso dall'azienda

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Dati di efficacia per Tecartus relativi alla *safety population* (n. 68, data cut-off 8 luglio 2020), rappresentativa dei pazienti a cui effettivamente è stato somministrato il farmaco.

2. Per tutti i medicinali sono stati imputati i prezzi a carico del SSN, ovvero al netto degli sconti confidenziali vigenti e delle riduzioni di legge, nei casi in cui sono applicate.
3. il prezzo di Tecartus® è stato imputato al netto dello sconto SSN negoziato.
4. È stata variata la fonte dei valori di utilità applicati ad entrambi i bracci (NICE, STA ibrutinib, 2016);
5. È stato incrementato il *mortality rate* per i pazienti curati, imputandolo pari a 2,36 (NICE, STA Tecartus, 2021).

### Risultati della valutazione farmaco-economica 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	SoC [A]	Tecartus [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali	████	████	€ 313.054	
Anni di vita	1,52	7,93	6,42	<b>€ 48.775</b>
QALYs	1,14	5,89	4,75	<b>€ 65.905</b>

### Analisi di scenario a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di Tecartus® vs SoC dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda. La tabella presenta i risultati dell'analisi di scenario.

Tabella 7

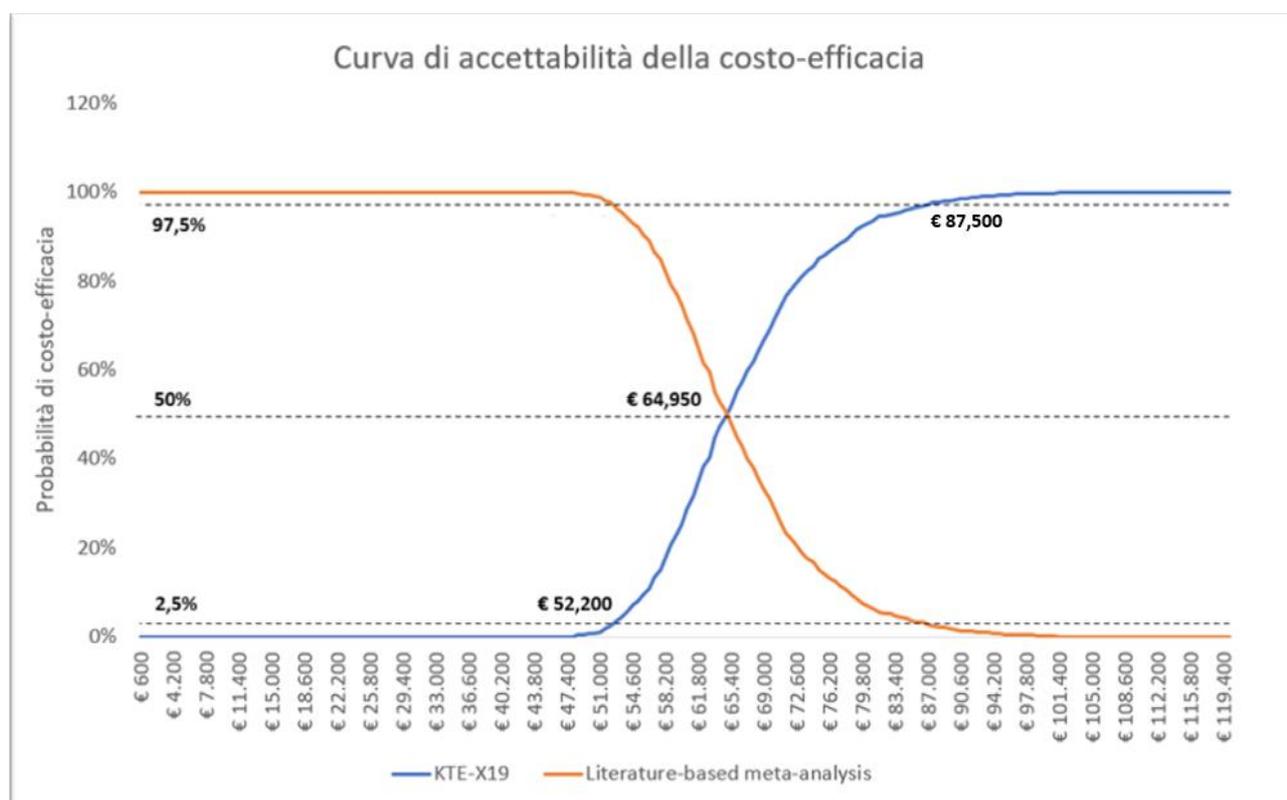
	Caso base	Input parametro UVE	ICER (QALY)
1.	<i>Mortality rate</i> per i pazienti curati	4,37 (NICE, STA Tecartus®)	<b>€ 85.904</b>

2.	Percentuale di pazienti indotti a trapianto allogenico	31% (McCullogh et al., 2020)	<b>€ 63.261</b>
3.	Variazione input dati di efficacia SoC	Dati di efficacia <i>Patient-level</i> RW study	<b>€ 66.279</b>
4.	Orizzonte temporale lifetime	10 anni	<b>€ 104.852</b>
5.	Tasso di sconto costi e benefici 3%	1,5%	<b>€ 58.721</b>

### 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 1. Curva di accettabilità di brexucbtogene autoleucel vs SoC



## Iter regolatorio del prezzo e della rimborsabilità

Tabella 8

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	30 ottobre 2020
Parere del Segretariato HTA	N.A. (procedura 100 giorni)
Parere della CTS	11-15 e 22 Gennaio 2021, 17-19 Marzo 2021, 05-07 e 13 Maggio 2021.
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio <a href="https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1">https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1</a>	05-07 e 13 Maggio 2021
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica <a href="https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi">https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi</a>	12/03/2022 per 36 mesi
Parere del CPR	17-19 Novembre 2021, 15-17 Dicembre 2021, 21 e 25-27 Gennaio 2022
Durata dell'accordo negoziale	24 mesi
Deliberazione del CdA	10 Febbraio 2022
Pubblicazione in GU	11 marzo 2022
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	28 dicembre 2022

## Registri di monitoraggio

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Tecartus® nel momento in cui saranno richiesti dalle Commissioni AIFA, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

## Commenti dell'azienda titolare dell'AIC di Tecartus®



## Referenze bibliografiche

1 Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, Kwak L, Yi Q, Du XL, Wang M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):791-8. doi: 10.1002/cncr.23608. PMID: 18615506.

2 Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724-34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632. Epub 2010 Jul 27. Erratum in: *Blood*. 2011 Mar 24;117(12):3477. PMID: 20664057

3 P. Martin, A. Chadburn, P. Christos, R. Furman, J. Ruan, M.A. Joyce, E. Fusco, P. Glynn, R. Elstrom, R. Niesvizky, E.J. Feldman, T.B. Shore, M.W. Schuster, S. Ely, D.M. Knowles, S. Chen-Kiang, M. Coleman, J.P. Leonard,  
Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies, *Annals of Oncology*, Volume 19, Issue 7, 2008.

4 Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A, Costa LJ, Freytes CO, Gale RP, Hamadani M, Holmberg LA, Inwards DJ, Lazarus HM, Maziarz RT, Munker R, Perales MA, Rizzieri DA, Schouten HC, Smith SM, Waller EK, Wirk BM, Laport GG, Maloney DG, Montoto S, Hari PN. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):273-81. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2454. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24344210; PMCID: PMC3897255.

5 Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Peggs KS, Chevallier P, Sierra J, Finke J, Poiré X, Maillard N, Milpied N, Yakoub-Agha I, Koh M, Kröger N, Nagler A, Koc Y, Dietrich S, Montoto S, Dreger P. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2018 May;53(5):617-624. doi: 10.1038/s41409-017-0067-

6 Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Thieblemont C, Zhou W, Henninger T, Goldberg J, Vermeulen J, Dreyling M. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018 Aug;32(8):1799-1803. doi: 10.1038/s41375-018-0023-2. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29572505; PMCID: PMC6087720.

7 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_en.pdf)

---

8 Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, Jurczak W, Morschhauser F, Alexeeva J, Rule S, Afanasyev B, Kaplanov K, Thyss A, Kuzmin A, Voloshin S, Kuliczowski K, Giza A, Milpied N, Stelitano C, Marks R, Trümper L, Biyukov T, Patturajan M, Bravo MC, Arcaini L; SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):319-331. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26899778.

9 Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A, Zielinski C, Drach J. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2011 Jul;96(7):1008-14. doi: 10.3324/haematol.2011.041392. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21486866; PMCID: PMC3128220.

10 Goy A, Younes A, McLaughlin P, Pro B, Romaguera JE, Hagemester F, Fayad L, Dang NH, Samaniego F, Wang M, Broglio K, Samuels B, Gilles F, Sarris AH, Hart S, Trehu E, Schenkein D, Cabanillas F, Rodriguez AM. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):667-75. doi: 10.1200/JCO.2005.03.108. Epub 2004 Dec 21. PMID: 15613697.

11 O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, Muzzy J, MacGregor-Cortelli B, Stubblefield M, Straus D, Portlock C, Hamlin P, Choi E, Dumetrescu O, Esseltine D, Trehu E, Adams J, Schenkein D, Zelenetz AD. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):676-84. doi: 10.1200/JCO.2005.02.050. Epub 2004 Dec 21. PMID: 15613699.

12 Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, Epner E, Krishnan A, Leonard JP, Lonial S, Stadtmauer EA, O'Connor OA, Shi H, Boral AL, Goy A. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4867-74. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17001068.

13 Belch A, Kouroukis CT, Crump M, Sehn L, Gascoyne RD, Klasa R, Powers J, Wright J, Eisenhauer EA. A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150. *Ann Oncol.* 2007 Jan;18(1):116-121. doi: 10.1093/annonc/mdl316. Epub 2006 Sep 13. PMID: 16971665.