

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

## Medicinale: Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)

**Indicazione:** YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) refrattario o recidivante dopo tre o più linee di terapia sistemica

BISOGNO TERAPEUTICO		
<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.	X
<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.	O
<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

**Commento:**

*Il FL è una neoplasia linfoproliferativa ad andamento clinico indolente, e una frazione significativa di pazienti non necessita di trattamento immediato. Nonostante si stimi che circa l'80% dei pazienti abbia una mOS >20 anni, il 33-48% dei pazienti dopo un periodo di remissione più o meno prolungato, andrà incontro ad una recidiva di malattia e sarà trattato in seconda linea, mentre il 9-18% richiederà ulteriori trattamenti per recidive successive.*

*In caso di recidiva tardiva (e.g. durata di risposta superiore a 24 mesi), le possibili opzioni terapeutiche (LG ESMO 2021 o NCCN v.3 2022) includono la ripetizione dell'ultimo regime immunochemioterapico, o l'utilizzo di altri regimi di combinazione non cross-resistenti (p.e. CHOP-R, CVP-R. bendamustina + rituximab [BR], bendamustina + obinotuzumab [BO] etc.). I risultati osservati con la combinazione BR hanno mostrato un'ORR ≥90% [CR rate 55-60%] con una mediana di PFS di circa 2 anni. L'utilizzo di rituximab o altri anticorpi monoclonali anti-CD20 come terapia di mantenimento nei pazienti rispondenti ha permesso di prolungare ulteriormente la durata degli intervalli liberi da progressione.*

*In pazienti non più sensibili a rituximab, il regime BO seguito da mantenimento sempre con obinotuzumab ha permesso di ottenere, un buon controllo della malattia e un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla sola bendamustina. La combinazione BO è pertanto approvata in EU per il trattamento di pazienti con FL che non rispondono o che hanno avuto progressione di malattia durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o un regime contenente rituximab.*

*Nei pazienti non candidabili a chemio-immunoterapia per comorbidità o chemioresistenza, la monoterapia con rituximab è una valida opzione terapeutica, con ORR comprese tra 40% e 50% (CRR 10-20%), e una PFS mediana di circa 14-18 mesi. In alternativa si può fare ricorso ad immunoradioterapia con ibritumomab tiuxetan, anche se il suo utilizzo è limitato dalla ridotta disponibilità di reparti di medicina nucleare con adeguata expertise nel trattamento dei NHL.*

*La combinazione di lenalidomide + rituximab (R2) è approvata e rimborsata per il trattamento dei pazienti adulti con FL Grado 1-3a precedentemente trattato: lo studio di fase III, controllato, randomizzato in doppio cieco AUGMENT, che ha confrontato il regime R2 vs. RTX + placebo in 358 pazienti con linfomi non-Hodgkin indolenti (FL 82%), ha dimostrato come l'aggiunta di lenalidomide a rituximab abbia avuto come risultato un significativo miglioramento della PFS (PFS mediana 39.4 mesi [95%CI 24.9, NE] nel braccio R2 vs. 14.1 mesi [95%CI 11.4, 16.7] nel braccio di controllo; HR 0.45, 95%CI 0.33, 0.61, p<0.0001). L'ORR con R2 era 77.5%, la CRR 33.7% e la DoR mediana 36.6 mesi.*

*In pazienti refrattari a due precedenti linee di trattamento è possibile usare idelalisib, un inibitore di PI3Kdelta attualmente approvato in EU per il trattamento in monoterapia, che ha permesso di ottenere un'ORR pari a ~60%, e PFS e OS mediane di 11 e 20 mesi, rispettivamente. L'utilizzo di idelalisib è però limitato dall'elevato rischio di infezioni (anche letali) in corso di trattamento.*

*Il trattamento dei pazienti con recidiva precoce (i.e. durata di risposta <24 mesi dopo immunochemioterapia o <12 mesi dopo immunoterapia anti-CD20) è più complesso, data l'elevato rischio di fallimento terapeutico con agenti convenzionali. Per i pazienti più giovani e privi di comorbidità, l'utilizzo di protocolli di chemio-immunoterapia di salvataggio seguiti da chemioterapia ad alte dosi e consolidamento con trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (ASCT) è una valida opzione, con tassi di OS a 5 anni anche pari al 70%. La presenza di plateau nelle curve di PFS suggerisce la possibilità di cura/controllo di malattia a lungo termine in un sottogruppo di pazienti.*

*In una popolazione di pazienti "fit" ad alto rischio (in particolare in caso di ricaduta post-ASCT), è possibile considerare il trapianto allogenico, a seguito di chemioterapia mieloablativa totale o parziale (OS a 5 anni del 49 e 52% per matched unrelated donor matched sibling donor rispettivamente). Per i pazienti non eleggibili ad ASCT non è attualmente possibile identificare uno standard terapeutico: la scelta della terapia è personalizzata sulla base delle caratteristiche del paziente e delle terapie precedenti, e l'arruolamento in trial clinici è consigliato.*

*In conclusione, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento del FL in recidiva o refrattario dopo tre o più linee di terapia sistemica hanno un impatto limitato sulla sopravvivenza in quanto in un setting avanzato di FL sono frequenti remissioni di breve durata e sempre più ravvicinate con una prognosi globalmente infausta. In caso di disponibilità di un donatore, una frazione di pazienti potrà accedere ad un trapianto di cellule staminali allogeniche ma il trattamento rimane altamente tossico e quindi riservato ad una piccola proporzione di pazienti.*

*Pertanto, il **bisogno terapeutico** nella indicazione approvata è quindi **moderato**.*

#### **VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO**

<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 alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<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.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

**Commento:** *Le evidenze a supporto dell'efficacia di axi-cel nell'indicazione approvata provengono da un singolo studio pivotal di fase II, non controllato e condotto in aperto (studio ZUMA-5). All'interno della popolazione FL arruolata, è stato identificato il sottogruppo interessato all'indicazione in domanda, cioè i pazienti che hanno avuto già 3 linee di trattamento (Coorte 3+, n=75) che rappresenta una popolazione a maggiore rischio di outcome sfavorevole e con un elevato unmet medical need.*

*Lo studio pivotal ZUMA-5 ha raggiunto il suo obiettivo primario, con un ORR pari al 91% (95%CI 86-98%) nella popolazione sottoposta a leucaferesi. I tassi di remissione completa e parziale erano di 77% (CI 95% 66-86%) e 13% (CI*

95% 7-23%) nella coorte 3+, ed erano del 77% (CI 95% 69-84%) e 15% (CI 95% 9-22%) in tutti i pazienti con FL sottoposti a leucaferesi. rispettivamente. La durata della risposta è stata valutata dopo 22.6 mesi di follow-up mediano ed è risultata essere di 38.6 mesi sia nei pazienti 3+ che nella popolazione con meno di 2 recidive. Analogamente, le due coorti hanno la stessa mediana di PFS (40.2 mesi) e la curva di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza non aveva raggiunto la mediana al data cut off di marzo. Tuttavia, la scelta della risposta globale al trattamento, una misura obiettiva di attività antitumorale, come endpoint primario non è ideale per valutazioni di beneficio clinico. Infatti, la ORR non è attualmente un endpoint surrogato validato nel R/R FL, in quanto non è possibile correlare con sicurezza variazioni quantitative del CRR con proporzionali incrementi di PFS/OS.

Globalmente, i dati a disposizione suggeriscono che il profilo di tossicità di axi-cel osservato nei pazienti con R/R FL, per quanto non completamente caratterizzato nell'indicazione specifica, sia coerente con quello noto nelle altre indicazioni già approvate: gli AEs di interesse speciale più frequentemente riportati sono stati CRS (78%, di cui 6% Grado  $\geq 3$ ) e citopenie (73%, di cui 69% Grado  $\geq 3$ ).

A causa dell'assenza di un braccio di controllo, del limitato sample size, della breve durata del follow-up e dell'eterogeneità clinica e biologia del FL, il reale valore terapeutico aggiunto ed il place in therapy di axi-cel rispetto alle altre alternative disponibili sono di difficile valutazione.

Pertanto, in considerazione delle evidenze disponibili suggestive, con i limiti di confronti indiretti, di una possibile migliore efficacia clinica rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, il **valore terapeutico aggiunto** di axi-cel nell'indicazione approvata è **moderato**

#### QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro:

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		X

#### Commento:

I dati a supporto dell'efficacia e della sicurezza di Axi-cel nell'indicazione approvata provengono da uno studio pivotal condotto in aperto e senza braccio di controllo.

La scelta dei PI3Kis come benchmark per la definizione del sample size e delle ipotesi statistiche può essere comprensibile in considerazione del loro utilizzo in setting avanzati di recidiva, ma non in relazione alla tipologia di endpoint (CRR) dello studio, dal momento che la profondità di risposta ottenibile con PI3Ki è notoriamente limitata. Le stime di efficacia nell'indicazione approvata sono basate su un sottogruppo dello studio registrativo costituito da soli 75 pazienti. Pertanto, in considerazione dell'eterogeneità clinica e biologica del FL, si applica un downgrade per imprecisione.

La **qualità delle prove** nell'indicazione approvata è considerata **molto bassa**.

#### GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

##### Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico **moderato** 2) valore terapeutico aggiunto **moderato** 3) qualità delle evidenze **molto bassa**, non può essere riconosciuta a Yescarta® nell'indicazione richiesta l'innovatività.

**Domanda:** Yescarta rispetto a per LF RR in quarta linea di terapia

**Bibliografia:** EPAR

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Yescarta		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**Numero di pazienti in CR (Coorte 3+) (follow up: 24 mesi)**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	68/75 (90.7%)		non stimabile		⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------------	---------

**Tasso di remissione completa CR (follow up: 24 mesi)**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	58/75 (77.3%)		non stimabile		⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------------	---------

**CI:** Confidence interval

a. Le stime di efficacia nell'indicazione approvata sono basate su un sottogruppo dello studio registrativo costituito da soli 75 pazienti. In considerazione dell'eterogeneità clinica e biologica del FL, si applica un downgrade per imprecisione.