

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

## Medicinale: Yescarta (axicabtagene ciloleucel)

**Indicazione:** YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B e Linfoma a Cellule B ad Alto Grado (high-grade B cell lymphoma, HGBL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea.

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
<p><b>Commento:</b>  Il trattamento raccomandato dalle linee guida internazionali per il trattamento del DLBCL recidivante e refrattario entro 12 mesi è rappresentato da immuno-chemioterapia platinum based seguita da chemioterapia ad alte dosi seguita da Autotrapianto di Cellule Staminali. Tale regime terapeutico assicura, per i pazienti che riescono a completare il percorso terapeutico, valori di EFS e OS a cinque anni di 46% e 53%, rispettivamente. Tuttavia, poco meno della metà dei pazienti con DLBCL presenta una malattia chemiosensibile ai protocolli platinum based non riuscendo, pertanto, ad accedere alla procedura autotrapiantologica, in quanto la presenza di malattia attiva rappresenta una controindicazione alla procedura stessa. I regimi platinum based, da soli, forniscono risultati insoddisfacenti, con valori di PFS e OS del 13% e 14%, rispettivamente. L'uso di Pixantrone in monoterapia si associa a valori mediani di PFS e OS di 5,3 mesi e 10,2 mesi (approvato in tale setting solo per i pazienti primary refractory), mentre il regime Pola-Bendamustina-Rituximab permette di ottenere percentuali complessive di CR del 40.0% con mPFS e m OS di 9.5 e 12.4 mesi, rispettivamente. Recentemente, al panorama di trattamento per i pazienti non candidabili ad ASCT è stata aggiunta anche la combinazione Tafasitamab-Lenalidomide per la quale sono riportati valori di ORR del 60% e valori di mPFS di 12 mesi e mOS non raggiunta ad un follow up di 20 mesi. Nello studio ZUMA-7, 133/180 pazienti (73%) arruolati nel braccio Axi-Cel è risultato presentare una malattia chemio resistente e un 30% presentava un'età &gt; a 65 anni; pertanto, è presumibile ritenere che tali pazienti possano essere candidabili a ricevere terapie alternative alla sequenza immunochemio platinum based seguita da Autotrapianto.</p> <p>Per l'HGBCL non ci sono ancora degli standard di trattamento. Poiché le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la specifica indicazione hanno un impatto valutabile come limitato ma su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il <b>bisogno terapeutico</b> nella indicazione approvata può essere considerato <b>moderato</b>.</p>		
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.	X
<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	O

	efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto 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.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>Commento:</b>		
<p>Le evidenze a supporto dell'utilizzo di Yescarta nel setting di interesse provengono dallo studio di fase III randomizzato in aperto ZUMA-7, nel quale è stato dimostrato come Axi-Cel, rispetto alla SOCT, garantisca una maggiore efficacia in termini di EFS, con un HR di 0.398 (95% CI: 0.308, 0.514; stratified log-rank <math>p &lt; 0.0001</math>) in favore di Axi-Cel; il valore di EFS mediano è stato di 8.3 mesi (95% CI: 4.5, 15.8 mesi) per Axi-Cel rispetto a 2.0 mesi (95% CI: 1.6, 2.8 mesi) per la SOCT. L'effetto si mantiene in maniera omogenea nelle analisi di sottogruppo, ivi compreso il gruppo rappresentato dagli HGBL. L'ORR è risultata più alta nel gruppo trattato con Axi-Cel (83%) rispetto a SOCT (50%), con una differenza statisticamente significativa tra i due bracci del 33.1% (95% CI: 23.2%, 42.1%; stratified CMH <math>p &lt; 0.0001</math>; odds ratio = 5.31 [95% CI: 3.08, 8.90; stratified CMH test <math>p &lt; 0.0001</math>). Il valore mediano di PFS è stato di 14.7 mesi (95% CI, 5.4- NE) nel gruppo Axi-cel e di 3,7 mesi nel gruppo SOCT (95% CI, 2,9 mesi- 5,3 mesi) con un HR per progressione o morte di 0,49 (95% CI, 0,37- 0,65). Il valore stimato di PFS a 24 mesi è risultato essere del 46% (95% CI, 38- 53) nel gruppo Axi-cel e del 27% (95% CI, 20- 35) nel gruppo SOCT.</p> <p>Il valore mediano della DOR è risultato più lungo nel braccio trattato con Axi-cel (26.9 mesi 95% CI: 13.6, non valutabile) rispetto alla SOCT (8.9 mesi, 95% CI: 5.7, non valutabile) (stratified HR di 0.736 [95% CI: 0.488, 1.108]). Non è stata raggiunta la significatività per l'endpoint secondario di OS in Intention To Treat (ITT): l'OS mediana, al momento dell'analisi ad interim, non risultava raggiunta nel braccio Axi-cel, mentre risultava essere pari a 35.1 mesi nel gruppo SOCT (Hazard Ratio per morte, 0.73; 95% CI, 0.53 to 1.01; <math>P = 0.054</math>) Il valore di Overall Survival stimata a 2 anni era del 61% nel gruppo Axi-cel group e del 52% nel gruppo SOCT. Le analisi di sensibilità dell'OS condotte per affrontare gli effetti confondenti della successiva terapia cellulare nel braccio SOCT hanno mostrato un HR stratificato di 0,58 (IC 95%: 0,42, 0,81; <math>p=0,0005</math>) utilizzando il modello RPSFT e 0,618 (IC 95%: 0,417, 0,916) utilizzando il modello IPCW. Non è possibile valorizzare il ruolo di Axi-cel nei confronti delle altre alternative terapeutiche, non essendo presente un confronto diretto.</p> <p>Poiché il beneficio è stato dimostrato in EFS, riconosciuto come end point surrogato dell'OS nel DLBCL, per la quale tuttavia non viene raggiunta la significatività statistica in ITT, il <b>valore terapeutico aggiunto</b> può essere considerato <b>Importante</b>.</p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b>		
(Vedi tabella allegata GRADEpro: <a href="https://gradepro.org/">https://gradepro.org/</a> )		
<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		X
<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<b>Commento:</b>		
<p>Le evidenze a supporto provengono da un unico studio clinico di fase III randomizzato in aperto. L'endpoint primario dello studio è rappresentato dall'EFS, il quale è riconosciuto solamente come endpoint surrogato per la valutazione della risposta nel DLBCL, mentre in tale studio l'OS è considerata endpoint secondario. Il trial non fornisce un confronto diretto rispetto alle altre alternative terapeutiche per il DLBCL R/R non candidabile ad ASCT da tenere in considerazione visto l'ampio range di indicazione richiesta in rimborsabilità (malattia R/R indipendentemente dalla candidabilità del paziente o meno all'autotrapianto). Va inoltre sottolineato che, mentre nel 170/180 pazienti arruolati nel braccio sperimentale hanno ricevuto l'infusione di Axi-cel, la quota di pazienti nel braccio di confronto che sono riusciti a portare a termine il programma terapeutico è di 62/179, pari al 34%; sebbene tale dato possa rispecchiare l'andamento clinico dei pazienti con DLBCL r/r riportato in letteratura, il ridotto numero di pazienti nel braccio SOCT potrebbe aver ridotto la forza delle prove nelle analisi di confronto. Tali limitazioni comportano un downgrade dell'evidenza per generalizzabilità; pertanto, la <b>qualità delle prove</b> è considerata <b>moderata</b>.</p>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<p>Riconoscimento dell'innovatività:  Dati i risultati del trial ZUMA-7 e l'unmet clinical need nel setting interessato dalla sperimentazione, si ritiene che a Yescarta possa essere riconosciuta una <b>innovatività piena</b> in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico <b>moderato</b> 2) valore terapeutico aggiunto <b>importante</b> 3) qualità delle evidenze <b>moderata</b>.</p>		

Autore/i:


Domanda: Yescarta rispetto a SOCT per la II linea di trattamento

Setting: DLBCL


Bibliografia: Locke et al. "Axicabtagene Autoleucel as second line Therapy for Large B-Cell Lymphoma" N Engl J Med 2022; 386:640-54

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Yescarta	SOCT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		


Event Free Survival (follow up: 25 mesi; valutato con: mesi)

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	108/180 (60.0%)	144/179 (80.4%)	HR 0.40 (0.31 a 0.51)	325 meno per 1.000 (da 407 meno a 239 meno)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---	---------


Overall Survival (follow up: 25 mesi; valutato con: mesi)

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	72/180 (40.0%)	85/179 (47.5%)	HR 0.73 (0.73 a 1.01)	100 meno per 1.000 (da 100 meno a 3 più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	---	---	---------

Overall Response Rate (follow up: 25 mesi; valutato con: %)

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	150/180 (83.3%)	90/179 (50.3%)	non stimabile		 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------	--	---	------------

Progression Free Survival (follow up: 25 mesi; valutato con: mesi)

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	93/180 (51.7%)	81/179 (45.3%)	HR 0.49 (0.37 a 0.65)	197 meno per 1.000 (da 253 meno a 129 meno)	 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	---	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Spiegazioni

a. ZUMA 7

b. Considerata l'ampia indicazione richiesta, si applica un downgrading di generalizzabilità per mancanza di confronto diretto con altre opzioni terapeutiche