

Informativa farmaco: Yescarta – Linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL) o HGBL

Data di redazione: 21-12-2023

Nome commerciale	YESCARTA								
Principio attivo	Axicabtagene ciloleucel								
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma a cellule B ad alto grado (high grade B cell lymphoma, HGBL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro dodici mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea.								
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione terapeutica								
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina 675/2023 GU n. 264 del 11-11-2023								
Ditta produttrice	Gilead Sciences Srl								
ATC e descrizione	L01XL03 Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori - Terapia genica e cellulare								
Formulazione	dispersione cellule per infusione								
Dosaggio	0,4 – 2 × 10 ⁸ cellule dispersione per infusione (1 o più Sacche)								
Posologia	La dose target è di 2 × 10 ⁶ cellule T CAR-positivo vive per kg di peso corporeo (entro un intervallo di 1 × 10 ⁶ – 2 × 10 ⁶ cellule/kg), con un massimo di 2 × 10 ⁸ cellule T CAR-positivo vive per i pazienti con peso ≥ 100 kg. <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>								
Meccanismo di azione	Axicabtagene ciloleucel è un medicinale immunoterapico contenente cellule T autologhe ingegnerizzate per riconoscere l'antigene CD19 (T - CAR anti-CD19). A seguito del legame alle cellule target che esprimono l'antigene CD19 da parte delle cellule T CAR anti-CD19, si innesca una cascata di eventi che porta ad apoptosi delle cellule B tumorali CD19-positivo. <i>Visto RCP</i>								
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	Innovatività piena <table border="1" data-bbox="555 1384 1458 1529"> <thead> <tr> <th colspan="2">Valutazione innovatività AIFA Report Versione 1.0 CTS febbraio 2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bisogno terapeutico</td> <td><i>moderato</i></td> </tr> <tr> <td>Valore terapeutico aggiunto</td> <td><i>importante</i></td> </tr> <tr> <td>Qualità delle prove</td> <td><i>moderato</i></td> </tr> </tbody> </table> https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi	Valutazione innovatività AIFA Report Versione 1.0 CTS febbraio 2023		Bisogno terapeutico	<i>moderato</i>	Valore terapeutico aggiunto	<i>importante</i>	Qualità delle prove	<i>moderato</i>
Valutazione innovatività AIFA Report Versione 1.0 CTS febbraio 2023									
Bisogno terapeutico	<i>moderato</i>								
Valore terapeutico aggiunto	<i>importante</i>								
Qualità delle prove	<i>moderato</i>								
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	Si								
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H								
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (OSP), utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle regioni secondo i criteri minimi stabiliti dall'Agenzia italiana del farmaco, su parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, affiancati alle autorizzazioni previste per legge.								
Nota AIFA	No								
PT/PHT	No								
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	0,4 – 2 × 10 ⁸ cellule dispersione per infusione EV, 1 o più sacche da 68 mL – € 327.000								

Ulteriori condizioni negoziali	<ul style="list-style-type: none"> • Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate. • Cessione gratuita dei prodotti fuori specifica e pagamento all'infusione.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p style="text-align: center;">Sì,</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non usano misure contraccettive. I pazienti con patologie attive del sistema nervoso centrale (SNC) o con funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata, sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto.</p> <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età $\geq 18 \leq 75$ aa; • diagnosi di DLBCL o HGBL, refrattario oppure recidivato entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea contenente anticorpo anti-CD20 e antracicline; • se precedente terapia con anti CD19, deve essere accertata la presenza di antigene CD19; in ogni caso il paziente non può aver già ricevuto CAR-T; • ECOG PS 0-1; • aspettativa di vita ≥ 12 settimane <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infezione attiva da HBV/HCV o HIV positivo; • coinvolgimento attuale o pregresso del sistema nervoso centrale, oppure, in caso di pregresso coinvolgimento, dimostrazione di malattia non più attiva sulla base della coesistenza delle condizioni specificate in Registro AIFA; • segni di ipertensione intracranica; • crisi convulsive negli ultimi 3 mesi; • storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti; • funzione renale non adeguata (clearance della creatinina < 60 mL/min); • funzione epatica non adeguata (secondo criteri in Registro AIFA); • frazione di eiezione $< 50\%$; versamento pericardico, aritmia clinicamente significativa, storia d'infarto del miocardio, angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi; • funzionalità polmonare non adeguata (criteri in Registro AIFA); • riserva midollare non adeguata (criteri in Registro AIFA); • trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi. <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modalità utilizzo in Allegato 1. • RIV obbligatoria al tempo 0 (infusione), a 6 (+180 giorni), 9 (+270 giorni), 12 (+365 giorni) e 18 mesi (+545) dall'infusione. In caso di paziente non rivalutabile (ad esempio perso al follow-up o deceduto) compilare la scheda di fine trattamento.
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?	<p>DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica</p> <p>Autorizzate: UOC Ematologia Vicenza e UOC Ematologia AOVR DDR 129/2019 e 72/2021</p> <p>Linfoma follicolare (linea 4+)- indicazione in valutazione (vedi istruttoria a parte)</p>
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Tafasitamab Polatuzumab</p> <p>Centri I e II livello (DDR 15/2023 e 44/2022)</p>
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	<p>Sì, la rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017 e n. 20 del 17.02.2022)</p>



<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>Si,</p> <ul style="list-style-type: none"> - certificazione del centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU; - accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità' clinica, unità di raccolta ed unità di processazione; - disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione. 																				
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione? (parere sulla necessità di aggiornamento)</p>	<p>No</p>																				
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?</p>	<p>Le modalità di utilizzo sono illustrate in Allegato 1.</p> <p>Viste le peculiarità della gestione della terapia, come per tutte le CAR-T, la somministrazione avverrà in regime di ricovero.</p>																				
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Studio ZUMA-7. RCT in aperto che ha dimostrato la superiorità vs chemioterapia di salvataggio a base platino in termini di sopravvivenza libera da evento (EFS - endpoint primario)</p> <p>N=338</p> <p>Inclusi soggetti adulti con DLBCL recidivato/refrattario. I soggetti adulti con LBCL r/r dopo rituximab di prima linea e chemioterapia a base di antracicline sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere axicabtagene ciloleucl vs chemioterapia di salvataggio a base platino. La randomizzazione è stata stratificata in base alla risposta alla terapia di prima linea (refrattaria primaria, recidiva ≤ 6 mesi di terapia di prima linea o recidiva > 6 e ≤ 12 mesi di terapia di prima linea) e per indice prognostico alla seconda linea aggiustato per età (sAAPI: da 0 a 1 o da 2 a 3; punteggio crescente è associato a rischio crescente), come valutato al momento dello screening.</p> <p>Endpoint primario: sopravvivenza libera da evento (EFS)</p> <p>Risultati principali:</p> <table border="1" data-bbox="555 1227 1453 1697"> <thead> <tr> <th></th> <th>CAR-T (Axicabtagene Ciloleucl)</th> <th>Controllo (chemioterapia Pt)</th> <th>HR</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFS mediana, mesi</td> <td>8,3</td> <td>2,0</td> <td>HR 0,40 p<0.0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>14,7</td> <td>3,7</td> <td>HR 0,49 (95% CI, 0,37– 0,65)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS mediana, mesi (follow-up mediano 47,2 mesi)</td> <td>NR (stimata 54,6% a 4 anni)</td> <td>31,1 (stimata 46,0% a 4 anni)</td> <td>HR 0,73 p=0.03</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		CAR-T (Axicabtagene Ciloleucl)	Controllo (chemioterapia Pt)	HR		EFS mediana, mesi	8,3	2,0	HR 0,40 p<0.0001		PFS mediana, mesi	14,7	3,7	HR 0,49 (95% CI, 0,37– 0,65)		OS mediana, mesi (follow-up mediano 47,2 mesi)	NR (stimata 54,6% a 4 anni)	31,1 (stimata 46,0% a 4 anni)	HR 0,73 p=0.03	
	CAR-T (Axicabtagene Ciloleucl)	Controllo (chemioterapia Pt)	HR																		
EFS mediana, mesi	8,3	2,0	HR 0,40 p<0.0001																		
PFS mediana, mesi	14,7	3,7	HR 0,49 (95% CI, 0,37– 0,65)																		
OS mediana, mesi (follow-up mediano 47,2 mesi)	NR (stimata 54,6% a 4 anni)	31,1 (stimata 46,0% a 4 anni)	HR 0,73 p=0.03																		

Sicurezza

Table 2. Most Common Adverse Events, Cytokine Release Syndrome, and Neurologic Events.*

Event	Axi-cel (N=170)		Standard Care (N=168)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any adverse event — no. (%)	170 (100)	155 (91)	168 (100)	140 (83)
Pyrexia	158 (93)	15 (9)	43 (26)	1 (1)
Neutropenia†	121 (71)	118 (69)	70 (42)	69 (41)
Hypotension	75 (44)	19 (11)	25 (15)	5 (3)
Fatigue	71 (42)	11 (6)	87 (52)	4 (2)
Anemia	71 (42)	51 (30)	91 (54)	65 (39)
Diarrhea	71 (42)	4 (2)	66 (39)	7 (4)
Headache	70 (41)	5 (3)	43 (26)	2 (1)
Nausea	69 (41)	3 (2)	116 (69)	9 (5)
Sinus tachycardia	58 (34)	3 (2)	17 (10)	1 (1)
Leukopenia‡	55 (32)	50 (29)	43 (26)	37 (22)
Thrombocytopenia§	50 (29)	25 (15)	101 (60)	95 (57)
Chills	47 (28)	1 (1)	14 (8)	0
Hypokalemia	44 (26)	10 (6)	49 (29)	11 (7)
Hypophosphatemia	45 (26)	31 (18)	29 (17)	21 (12)
Cough	42 (25)	1 (1)	18 (11)	0
Decreased appetite	42 (25)	7 (4)	42 (25)	6 (4)
Hypoxia	37 (22)	16 (9)	13 (8)	7 (4)
Dizziness	36 (21)	2 (1)	21 (12)	1 (1)
Constipation	34 (20)	0	58 (35)	0
Vomiting	33 (19)	0	55 (33)	1 (1)
Febrile neutropenia	4 (2)	4 (2)	46 (27)	46 (27)
Cytokine release syndrome — no. (%)	157 (92)	11 (6)	—	—
Pyrexia — no./total no. (%)	155/157 (99)	14/157 (9)	—	—
Hypotension — no./total no. (%)	68/157 (43)	18/157 (11)	—	—
Sinus tachycardia — no./total no. (%)	49/157 (31)	3/157 (2)	—	—
Chills — no./total no. (%)	38/157 (24)	0/157	—	—
Hypoxia — no./total no. (%)	31/157 (20)	13/157 (8)	—	—
Headache — no./total no. (%)	32/157 (20)	2/157 (1)	—	—
Neurologic event — no. (%)	102 (60)	36 (21)	33 (20)¶	1 (1)
Tremor	44 (26)	2 (1)	1 (1)	0
Confusional state	40 (24)	9 (5)	4 (2)	0
Aphasia	36 (21)	12 (7)	0	0
Encephalopathy	29 (17)	20 (12)	2 (1)	0
Paresthesia	8 (5)	1 (1)	14 (8)	0
Delirium	3 (2)	3 (2)	5 (3)	1 (1)

N Engl J Med 2022;386:640-54
 N Engl J Med 2023; 389:148-157

Principali comparatori	Allegati 2 e 3
Place in therapy <i>Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	Allegato 2
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	Considerando il trend di utilizzo reale delle CAR-T per le altre indicazioni e della capienza dei Centri, si stima che il n. di pazienti trattati saranno circa 10/anno .

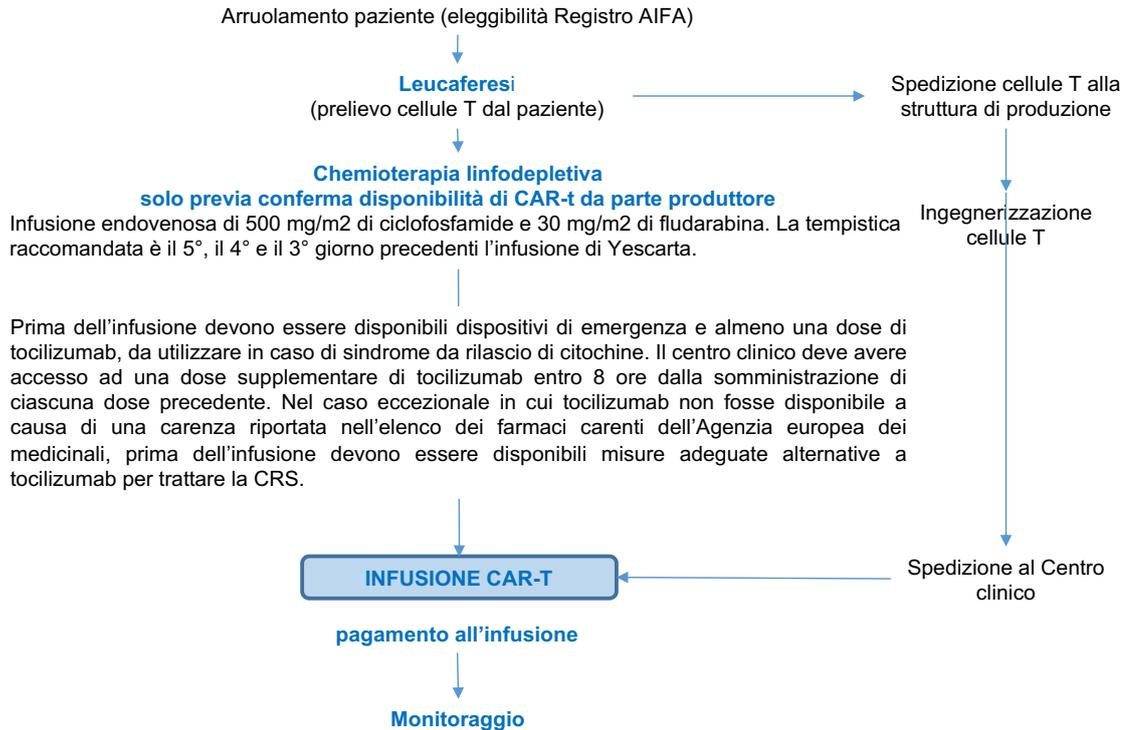
Indicazioni della CTRF

La CAR-T (Axicabtagene ciloleucel), secondo la nuova indicazione, rappresenta una opzione di trattamento di seconda linea per i pazienti con malattia refrattaria o recidivata entro 12 mesi da chemioimmunoterapia di prima linea (anti-CD20+antracicline). Secondo giudizio clinico, l'utilizzo in tale setting è previsto in pazienti fit, ponendosi come opzione al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT).

In pazienti non fit, verosimilmente non candidabili né ad ASCT né a CAR-T, saranno considerate le altre opzioni disponibili. Nel rispetto dei criteri di rimborsabilità AIFA, pazienti che ricevono la CAR-T in seconda linea, in linee successive, non potranno ricevere né tafasitamab, né CAR-T.

Si rimanda al place in therapy (**Allegato 2**) e alle modalità di utilizzo (**Allegato 1**).

Allegato 1. Modalità di utilizzo della CAR-T (visti Registro AIFA e RCP)



Nei primi 10 giorni dopo l'infusione, i pazienti devono essere monitorati quotidianamente per identificare segni e sintomi di potenziale CRS, eventi neurologici e altre tossicità. I medici devono prendere in considerazione il ricovero in ospedale per i primi 10 giorni successivi all'infusione o alla comparsa dei primi segni o sintomi di CRS e/o eventi neurologici. I pazienti devono essere istruiti a rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

RIV obbligatoria (Registro AIFA) al tempo 0 (infusione), a 6 (+180 giorni), 9 (+270 giorni), 12 (+365 giorni) e 18 mesi (+545) dall'infusione. In caso di paziente non rivalutabile (ad esempio perso al follow-up o deceduto) compilare la scheda di fine trattamento.

Allegato 2. Place in therapy (sentiti Clinici riferimento REV)

Il trattamento standard nei pazienti con DLBCL e HGBL recidivato o refrattario in II linea prevede il ricorso a chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali (ASCT: EFS e OS a cinque anni di 46% e 53%).

Il trapianto è una opzione in pazienti purché ritenuti fit.

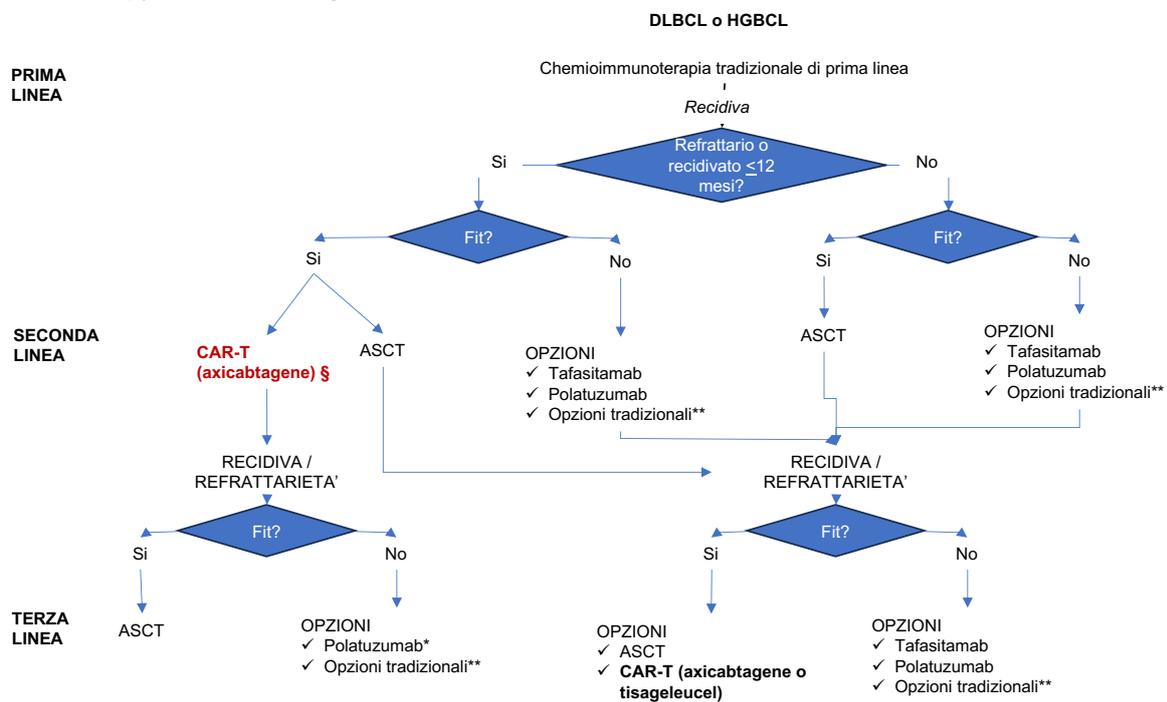
Yescarta, secondo la nuova indicazione, è una opzione all'ASCT.

I pazienti non-fit, quindi non ritenuti candidabili a CAR-T o ASCT, potranno ricevere polatuzumab o tafasitamab o le opzioni tradizionali.

Di seguito la sintesi delle evidenze disponibili:

		Confronto indiretto	
		Limite principale del confronto: popolazioni non perfettamente sovrapponibili in riferimento al n. di terapie già ricevute (CAR-T è studiata in II linea)	
		PFS mediana, mesi	OS mediana, mesi
ASCT		/	53% a 5 anni
CAR-T (Axicabtagene ciloleucl)	superiore vs Chemio-Pt (endpoint primario EFS)	14,7	NR ad un follow-up di 47,2 mesi
tafasitamab +lenalidomide	studiato in studio a singolo braccio	12,1	NR ad un follow-up di 35 mesi
polatuzumab +bendamustina +rituximab	superiore vs bendamustina+rituximab (endpoint primario di risposta)	9,2	12,4
Chemio-Pt	superata da CAR-T (Axicabtagene Ciloleucl; endpoint primario EFS)	3,7	31,1

Il place in therapy è illustrato di seguito.



§ Registro AIFA: rimborsato solo se la chemioimmunoterapia di prima linea ha incluso anti-CD20 + antraciclina
 * Polatuzumab non può essere utilizzato entro 100 giorni successivi ad una precedente CAR-T (Registro AIFA)
 **Opzioni tradizionali: Lenalidomide, R-Benda, GEMOX, Rituxan+Gemcitabina+Oxaliplatino
 ASCT: trapianto autologo di cellule staminali