



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **114** DEL **16 AGO. 2022**

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento del *Report* di HTA sul medicinale brexucabtagene autoleucl (Tecartus - Registered) per il trattamento di adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTKi).

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento contenente il *Report* di HTA - licenziato dalla CTRF nella seduta del 21.07.2022 - relativo alla definizione del *place in therapy* del medicinale brexucabtagene autoleucl (Tecartus - Registered) per il trattamento di adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTKi).

IL DIRETTORE GENERALE AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTA la deliberazione della Giunta Regionale 21.1.2019, n. 36 “Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali” laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l’*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l’adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all’Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;
- VISTO il proprio decreto n. 35 del 26.3.2021 “Gruppo di lavoro sui farmaci onco-ematologici a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci. Rinnovo per il biennio 2021-2022”, dedicato alla predisposizione e all’aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci onco-ematologici da sottoporsi alla valutazione finale della CTRF stessa;
- VISTO altresì, il proprio decreto n. 37 del 11.3.2022 “Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il biennio 2021-2022. Sostituzione componente.”, con il quale è stata decretata la sostituzione di un componente del suddetto Gruppo di Lavoro;
- VISTO il proprio decreto n. 56 del 26.4.2022 di individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione del medicinale brexucabtagene autoleucl (Tecartus - Registered) per il trattamento di adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTKi);

ESAMINATO il documento contenente il *report* di HTA, elaborato dal citato gruppo di lavoro, come licenziato dalla CTRF nella seduta del 21.07.2022, relativo al medicinale brexucabtagene autoleucel (Tecartus - Registered).

DECRETA

1. di recepire il documento contenente il *Report* di HTA di definizione del *place in therapy* del medicinale brexucabtagene autoleucel (Tecartus - Registered) per il trattamento di adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTKi), licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori del medicinale oggetto del suddetto Report di HTA, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di effettuare una rilevazione degli effettivi pazienti trattati, con riferimento alla casistica attesa, e l'aderenza al *place in therapy*, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione del *Report* stesso;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



Per il Direttore
Il Vicario
F.to Mauro Bonin



Report HTA

TECARTUS (Car-T - Brexucabtagene autoleucel)

Trattamento di adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTKi).

Data di aggiornamento luglio 2022

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR 36/2019 nella seduta del 21.07.2022



Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

Membri

KRAMPERA Mauro, Direttore UOC Ematologia – AOUI Verona (coordinatore)
SCROCCARO Giovanna, Direttore Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici - Regione del Veneto
PILERCI Claudio, Direttore Direzione Programmazione Sanitaria – LEA, Regione del Veneto
ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – AOUI Verona
BASSAN Renato, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima
CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia – AOUI Verona
FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – SIMG
GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
GOTTARDI Michele, Direttore UOC Oncoematologia IOV-Castelfranco Veneto
LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS – Verona
MINESSE Elisabetta, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – Azienda ULSS 3 Serenissima
RAMPAZZO Roberta, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana
REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova
TOSETTO Alberto, Direttore f.f. UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica
TRENTIN Livio, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedale - Università di Padova
VENTURINI Francesca, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda Ospedaliera Ospedale – Università di Padova
ZORZI Manuel, UOC Sistema Epidemiologico Regionale e Registri - Azienda Zero

Segreteria Tecnico-Scientifica

JOPPI Roberta - Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici – Regione del Veneto
TROIANO Giovanna - Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici – Regione del Veneto

Supporto Metodologico

CAVAZZANA Anna – UOC HTA, Azienda Zero
POGGIANI Chiara – UOC HTA, Azienda Zero
URETTINI Miriana – UOC HTA, Azienda Zero
ANNALORO Gabriela – UOC HTA, Azienda Zero

Ha inoltre collaborato in qualità di referente clinico per la stesura del documento:

VISCO Carlo, Ematologia e Trapianto di midollo osseo – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici Regione Veneto
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto
email: hta@azero.veneto.it



ABBREVIAZIONI

alloSCT:	trapianto allogenico di cellule staminali
ALT:	alaninoaminotransferasi
ASCT:	trapianto autologo di cellule staminali
BTKi:	inibitori della tirosin-chinasi di Bruton
CRS:	sindrome da rilascio di citochine
IRRC:	Comitato indipendente di revisione radiologico
MCL:	linfoma a cellule mantellari
MIPI:	Mantle cell lymphoma International Prognostic Index
mTORi:	inibitori di mTOR
ORR:	tasso di risposta obiettiva
OS:	sopravvivenza globale
PFS:	sopravvivenza libera da progressione



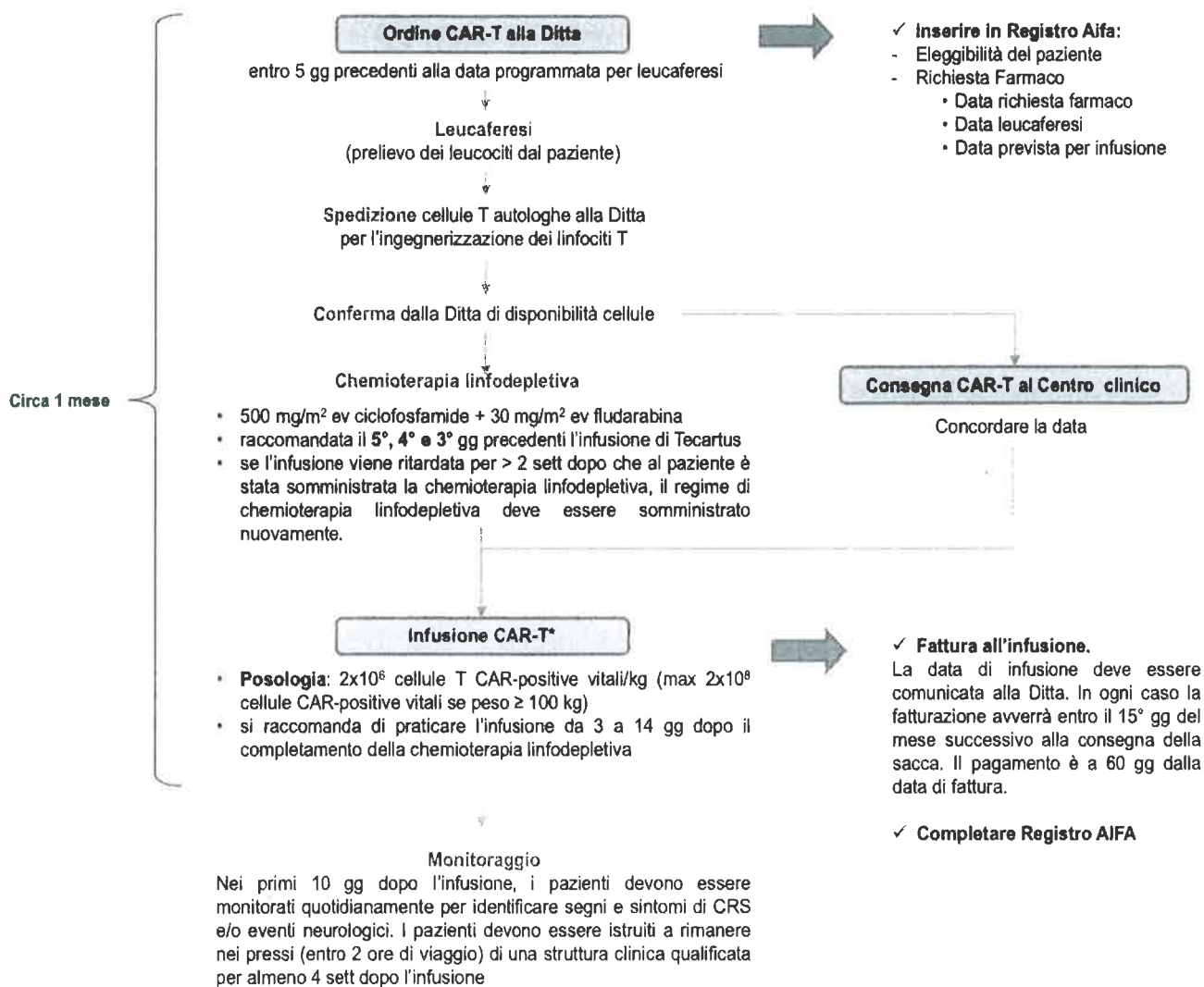
1.1 SCHEDA FARMACO

Principio Attivo	Brexucabtagene autoleucel - cellule CD3+ autologhe trasdotte anti-CD19
Nome Commerciale	TECARTUS [1]
Ditta Produttrice	Kite Pharma EU B.V.
ATC	L01X
Classificazione	Nuova Entità Terapeutica
Formulazione	Dispersione per infusione
Dosaggio	0,4 x 10 ⁸ - 2,0 x 10 ⁸ cellule per dispersione per infusione
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, altri antineoplastici
Indicazione oggetto di valutazione	Tecartus è indicato per il trattamento di adulti con MCL recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un BTKi.
Posologia	Vedi Figura 1
Innovazione terapeutica	Innovatività piena (12.03.2022 - 12.03.2025)
Farmaco orfano	Sì
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: - 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; - presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	0,4 x 10 ⁸ - 2,0 x 10 ⁸ cellule, 1 sacca 68 ml - € 360.000,00
Ulteriori condizioni negoziali	- Sconto obbligatorio SSN sul prezzo ex-factory, alle strutture sanitarie pubbliche e private convenzionate, - Sospensione delle riduzioni di legge, derivante dal riconoscimento dell'innovatività piena. - Cessione gratuita del prodotto fuori specifica (<i>OoS</i> ; <i>si intende difformità della sacca rispetto allo standard</i>), potrà avvenire solo nel caso in cui il medico ne faccia richiesta motivata sulla base delle condizioni cliniche del paziente e decida, sotto la propria responsabilità, di infonderlo. Vedi Figura 1
Registro AIFA	Sì Criteri di eleggibilità <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18 anni; • MCL recidivato/refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, con documentazione di iperespressione di Ciclina D1 o presenza di traslocazione t(11;14); • ECOG 0-1; • aspettativa di vita ≥ 12 settimane; • precedenti trattamenti con regimi chemioterapici contenenti antracicline o bendamustina e anticorpi monoclonali anti-CD20; • precedenti trattamenti con ibrutinib o acalabrutinib o altri BTKi; • adeguata funzione renale (clearance della creatinina ≥ 60 ml/min); • adeguata funzione epatica (AST e ALT ≤ 2,5 volte il limite superiore normale per età, bilirubina ≤ 1,5 mg/dl o ≤ 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert); • adeguata funzione polmonare (saturazione di O₂ > 92% in aria ambiente, assenza di versamento pleurico); • adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofilo ≥ 1.000/mm³, conta assoluta di linfociti ≥ 100/mm³, piastrine ≥ 75.000/mm³, emoglobina > 8 g/dl). Criteri di esclusione <ul style="list-style-type: none"> • precedente trapianto allogenico di cellule staminali; • mancata espressione di CD19 dopo precedente trattamento con anti-CD19; • precedente CAR-T; • precedenti trattamenti con cellule T geneticamente modificate; • paziente con infezione attiva HBV/HCV o HIV positivo; • coinvolgimento attivo di SNC da parte della malattia o presenza di altre patologie del SNC come demenza, patologie cerebrovascolari, malattie cerebellari, epilessia, edema cerebrale o sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile o presenza di disturbi autoimmuni con coinvolgimento del SNC; • paziente con storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti; • frazione di eiezione < 50%, con versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, con storia di infarto del miocardio, angioplastica o stent, angina instabile, aritmia o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi; • storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi. Rivalutazione obbligatoria al tempo 0 (infusione), a 6, 9, 12 e 18 mesi dall'infusione.

[1] GU Serie Generale n.59 del 11.03.2022. **BTKi**: inibitore della tirosin-chinasi di Bruton; **MCL**: linfoma a cellule mantellari.



Figura 1. Modalità di utilizzo



*È importante che i Centri ematologici segnalino ai Centri CAR-T i pazienti con diagnosi di MCL già nel momento in cui sono avviati a terapia di prima linea e/o in prima recidiva, per prevedere con largo anticipo il momento in cui, a causa dell'inevitabile progressione di malattia, il paziente diventerà verosimilmente candidabile alla terapia con Tecartus.



1.2. EFFICACIA/SICUREZZA

1.2.1 Inquadramento della patologia

Il linfoma a cellule mantellari (MCL) è un sottotipo raro di neoplasia linfoide; rappresenta il 5-7% dei linfomi maligni nell'Europa occidentale. L'incidenza annua è di 1-2/100.000 ed è più frequente negli uomini che nelle donne (3:1). Lo strumento prognostico più comunemente utilizzato in questa patologia è il MCL International Prognostic Index (MIPI)ⁱ.

Il trattamento standard di prima linea del MCL prevede l'utilizzo della chemioimmunoterapia a base di antracicline e/o bendamustina e anti-CD20. Nella malattia recidivata/refrattaria, i farmaci autorizzati nel setting più avanzato ad oggi sono lenalidomide, temsirolimus e il BTKi ibrutinib.

Nel setting avanzato, nessuna terapia ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza globale. La terapia più utilizzata è ibrutinib, che ha prodotto una sopravvivenza di circa 30 mesiⁱⁱ.

BREXUCABTAGENE AUTOLEUCCEL è una immunoterapia cellulare autologa personalizzata, contenente le cellule T autologhe geneticamente modificate in modo da indurle ad esprimere un recettore in grado di riconoscere e legare l'antigene CD19, ovvero il recettore CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) anti-CD19. Le cellule CAR-positive sono così in grado di attaccare le cellule tumorali che esprimono l'antigene CD19, inducendone la morteⁱⁱⁱ.

1.2.2. Sintesi di efficacia

ZUMA-2^{iv,v}: studio di fase II, non controllato, in aperto e multicentrico.

I pazienti eleggibili presentavano MCL recidivato o refrattario dopo un massimo di 5 linee di terapia sistemica, con documentazione di iperespressione di Ciclina D1 o presenza di traslocazione t(11;14). I pazienti dovevano aver ricevuto in precedenza le seguenti terapie: antracicline o bendamustina, un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un BTKi (ibrutinib o acalabrutinib). Lo studio non richiedeva che il trattamento con BTKi coincidesse con l'ultima linea terapeutica prima dell'arruolamento in studio e ai pazienti non era richiesto avere malattia refrattaria a BTKi.

Il trattamento dei pazienti prevedeva le seguenti fasi:

- (i). leucaferesi;
 - (ii). eventuale bridging therapy, nei pazienti ad alto carico di malattia, con desametasone, glucocorticoidi, ibrutinib o acalabrutinib, a discrezione dello sperimentatore;
 - (iii) condizionamentoⁱ il 5°, 4° e 3° giorno prima dell'infusione;
 - (iv) infusione CAR-T (2×10^6 cellule T CAR-positive vitali/kg);
- Era previsto ricovero fino al giorno 7.

Endpoint primario era la ORR (criteri classificazione Lugano) nei primi 60 pazienti arruolati, trattati e con almeno 7 mesi di follow-up.

Gli endpoint secondari includevano durata della risposta, OS, PFS, percentuale di pazienti con ORR valutata dallo sperimentatore, incidenza di eventi avversi, livelli delle cellule T CAR nel sangue e delle citochine nel siero, valutazione della qualità della vita. Tutti gli endpoint di efficacia son stati valutati nella popolazione primaria.

Sono stati arruolati 74 pazienti (tutti andati incontro a leucaferesi), di cui 68 trattati effettivamente con la CAR-T (il 37% ha ricevuto anche la bridging therapy; tempo mediano da leucaferesi ad infusione = 16 giorni).

I pazienti trattati presentavano le seguenti caratteristiche: età mediana 65 anni; 84% maschi; ECOG 0 (65%) e 1 (35%); malattia in stadio IV nell'85%; rischio MIPI alto o intermedio nel 56%; stato CD19+ nel il 92%. Il numero mediano di precedenti terapie era pari a 3 e l'81% aveva ricevuto almeno 3 linee precedenti. Tutti avevano ricevuto BTKi (62% refrattari) e il 43% dei pazienti era andato incontro ad ASCT.

ⁱ Condizionamento: fludarabina (30 mg/m^2 die, ev) + ciclofosfamide (500 mg/m^2 die, ev)



La popolazione primaria di efficacia (n=60) è stata seguita per un follow-up mediano di 12,3 mesi presentando ORR nel 93% (risposta completa 63%; parziale 27%).

Il tempo mediano alla risposta iniziale è stato pari a 1 mese e il tempo mediano alla risposta completa pari a 3,0 mesi.

PFS e OS stimate a 12 mesi erano pari, rispettivamente, a 61% (mediana non raggiunta: 95% CI, 9,2-NS) e 83% (mediana non raggiunta: 95% CI, 24,0-NS).

Ad un successivo follow-up di 35,6 mesi^v, nella popolazione primaria di efficacia sono state raggiunte PFS e OS mediane, pari rispettivamente a 25,8 mesi (95% CI, 9,6-47,6) e 46,6 mesi (95% CI, 24,9-NS).

I risultati di ORR sono stati confermati (ORR nel 91%; risposta completa 68%; parziale 24%); il tempo mediano alla risposta iniziale è risultato di 28,2 mesi e il tempo mediano alla risposta completa 46,7 mesi.

1.2.3. Sintesi di sicurezza

ZUMA-2^{iv,v}: Ad un follow-up di 12,3 mesi^{iv}, la frequenza di eventi avversi di ogni grado nei 68 pazienti trattati con CAR-T è stata del 100%. Gli eventi avversi di ogni grado sono stati: ipertensione (94%), CRS (91%), neutropenia (87%), trombocitopenia (74%), anemia (68%), ipotensione (51%), brividi (41%), ipossiemia (38%), tosse (37%), ipofosfatemia (37%), affaticamento (35%), mal di testa (35%), tremore (35%), ipoalbuminemia (34%), iponatriemia (32%), nausea (32%), aumento di ALT (31%), encefalopatia (31%), ipokaliemia (31%), tachicardia (31%).

Eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 99% dei pazienti (16% grado 3; 79% grado 4, 3% grado 5).

I più comuni eventi avversi di grado 3 sono stati: anemia (50%), ipofosfatemia (22%), ipotensione (19%), neutropenia (16%), trombocitopenia (16%), ipertensione (13%), CRS (12%), ipossiemia (12%), iponatriemia (10%), encefalopatia (10%), aumento di ALT (7%), ipokaliemia (4%), nausea (1%), ipoalbuminemia (1%), affaticamento (1%), mal di testa (1%).

I più comuni eventi di grado 4 sono stati: neutropenia (69%), trombocitopenia (35%), ipossiemia (9%), encefalopatia (9%), ipotensione (3%), ipokaliemia (3%), aumento di ALT (1%).

La CRS si è verificata nel 91% dei pazienti. La maggior parte dei casi era di grado 1-2 (nel 76%), con casi di grado ≥ 3 nel 15%. Il 63% dei pazienti con CRS ha avuto eventi neurologici. Eventi neurologici di grado 1-2 si sono verificati nel 32%, eventi di grado ≥ 3 nel 31%. Un solo paziente ha avuto edema cerebrale di grado 4, da cui si è completamente ripreso.

Il 68% dei pazienti ha avuto eventi avversi gravi. Infezioni di grado ≥ 3 si sono verificate nel 32%; la polmonite era l'infezione più comune (9%). Il 3% ha avuto infezione da citomegalovirus di grado 2. Ipogamma-globulinemia di grado 3 e sindrome da lisi tumorale di grado 3 si sono verificate nell'1% dei pazienti inclusi.

Un totale di 16 pazienti (24%) che hanno ricevuto la CAR-T sono andati incontro a decesso, principalmente per malattia progressiva (21%). Due pazienti (3%) hanno avuto eventi avversi di grado 5: polmonite correlata alla chemioterapia di condizionamento e batteriemia da stafilococco correlata alla chemioterapia di condizionamento e alla terapia con CAR-T.

Gli aspetti relativi alla sicurezza della CAR-T sono stati confermati ad un successivo follow-up di 35,6 mesi^v.



1.3. Valutazioni critiche delle evidenze (AIFA/UOC HTA-Az0)

Innovatività AIFA		Innovatività piena (12.03.2022 - 12.03.2025)
Presenza Report innovatività AIFA		Sì, Versione 1.0_CTS marzo 2021
Accesso al Fondo innovativi		Sì
Criteri prescrittivi AIFA		I pazienti devono aver ricevuto precedenti regimi chemioterapici contenenti: <ul style="list-style-type: none"> - antracicline o bendamustina e anticorpi monoclonali anti-CD20; - ibrutinib o acalabrutinib o altri BTKi. Non devono aver ricevuto precedente trapianto allogenico e Car-t. (Ulteriori dettagli in Scheda farmaco a pag. 2 e 3)
Valore terapeutico aggiunto	Bisogno terapeutico	IMPORTANTE [vedi report AIFA allegato]
	Valore terapeutico aggiunto (informazioni da riportare solo se fornite da AIFA, altrimenti vedi punto 2.4.2)	IMPORTANTE: [vedi report AIFA allegato]
	Qualità evidenze (Tabella Grade)	MOLTO BASSA [vedi report AIFA allegato]



1.4. PROPOSTA DI PLACE IN THERAPY E ANALISI DEI COSTI

1.4.1. Definizione dei competitors e analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)

Nel setting di approvazione della nuova CAR-T, non esistono terapie farmacologiche specifiche. In pazienti con MCL recidivato/refrattario pluritrattati con antracicline o bendamustina, anti-CD20 e BTKi, una ulteriore opzione di trattamento è la chemioterapia di induzione seguita, solo nei casi chemio-responsivi, da trapianto allogenico, qualora praticabile. Quest'ultimo può essere considerato in pazienti con età < 65 anni in grado di tollerare il regime di induzione. In tutti i casi è sempre consigliabile un consulto con il Centro Hub^{vi}, dato che la scelta del trapianto allogenico preclude il trattamento con la nuova CAR-T (secondo criteri da Registro Aifa).

Le evidenze del nuovo farmaco sono illustrate in Tabella 1.

Tabella 1. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Farmaco	Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	ORR, %	PFS mediana, mesi	OS mediana, mesi	Note/Altri risultati
Tecartus*	ZUMA-2 ^b Studio fase II a singolo braccio, in aperto, multicentrico	Adulti con MCL RR dopo un massimo di 5 linee di terapia sistemica, con documentazione di iperespressione di Ciclina D1 o presenza di traslocazione t(11;14). I pazienti dovevano aver ricevuto precedenti trattamenti contenenti antracicline o bendamustina, anti-CD20. Tutti i pazienti dovevano aver ricevuto anche BTKi, a prescindere dalla linea in cui era stato utilizzato e dalla risposta al farmaco. 74 pazienti inclusi (leucaferesi); 68 pazienti trattati con CAR-T; 60 pazienti inclusi nell'analisi primaria, come previsto da piano statistico. Caratteristiche dei pz trattati (n=68) - età mediana: 65 anni - ECOG 0 (65%), 1 (35%) - 84% maschi - 56% rischio MIPI alto o intermedio - 85% con malattia in stadio IV - 92% CD19+ - n. mediano precedenti terapie: 3 - 43% ha ricevuto ASCT	ORR nei primi 60 pazienti arruolati, trattati e con follow-up di almeno 7 mesi	/	91%, di cui il 68% ha ottenuto CR (95% CI, 55,2-78,5)	25,8 (95% CI, 9,6-47,6)	46,6 (95% CI, 24,9-NS)	Follow-up mediano di 35,6 mesi nella popolazione valutabile per l'efficacia. AEs principali di grado ≥ 3 sono stati: neutropenia anemia, ipofosfemia, ipotensione, trombocitopenia, piressia. CRS si è verificata nel 91% (76% grado 1-2; 15% grado ≥ 3).

*Tecartus: 2 x 10⁶ cellule CAR-T/kg;

AEs: eventi avversi; ASCT: trapianto autologo di cellule staminali; BTKi: inibitori di tirosin-chinasi di Bruton; CI: intervallo di confidenza; CR: risposta completa; CRS: sindrome da rilascio di citochine; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRRC: Comitato indipendente di revisione radiologica; MCL: linfoma a cellule mantellari; MIPI: Mantle cell lymphoma International Prognostic Index; NS: non stimabile; PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale; ORR: tasso di risposta obiettiva; RR: recidivato/refrattario.

1.4.2. Commento sintetico alla tabella di analisi delle evidenze

La CAR-T è stata oggetto di un unico studio non controllato con endpoint di risposta, condotto in pazienti con MCL recidivato/refrattario prevalentemente di genere maschile e con buon performance status (ECOG 0 nel 65% e 1 nel 35%). La popolazione inclusa aveva ricevuto una mediana di 3 precedenti terapie (numero massimo consentito 5).

I pazienti inclusi dovevano essere già stati trattati in precedenza con antracicline o bendamustina, anti-CD20 e un BTKi. Quest'ultimo poteva essere stato utilizzato in qualunque linea.

Lo studio presenta le seguenti criticità:

- limiti del disegno: numero limitato di pazienti inclusi nell'endpoint primario (n=60), che non permette di valutare l'efficacia del trattamento in larga scala;
- limiti di trasferibilità: breve follow-up, non sufficiente per un'adeguata valutazione del beneficio clinico a lungo termine; ridotta numerosità della popolazione femminile.

1.4.3 Proposta di posizionamento in terapia del nuovo farmaco



La nuova CAR-T è autorizzata in pazienti con MCL recidivato/refrattario già trattato in precedenza con linee di terapia sistemica che includano un BTKi. Il Registro AIFA, coerentemente con i criteri di inclusione dello studio clinico, prevede che i pazienti candidati alla nuova terapia abbiano ricevuto in precedenza antracicline o bendamustina, anti-CD20, oltre a un BTKi. Tra i BTKi, ad oggi, ibrutinib è l'unico con indicazione autorizzata e rimborsata nel MCL (con Registro AIFA).

La nuova CAR-T è attesa diventare una nuova opzione di trattamento, in alternativa alla procedura di alloSCT, altra opzione praticata, quando possibile, in setting avanzato.

Considerando le linee guida attualiⁱ, il PDTA regionale^{vi} e le indicazioni dei farmaci, il place in therapy atteso è quello illustrato in Figura 2.

1.4.4. Stima della popolazione target

L'incidenza della patologia oggetto di valutazione in Veneto è pari a 62 pazienti/anno (dato 2018 Registro Tumori Veneto). I pazienti potenzialmente candidabili alla nuova CAR-T devono avere ricevuto in precedenza un BTKi, tra cui ibrutinib è l'unico indicato e rimborsato ad oggi in pazienti con MCL recidivato/refrattario.

Per quantificare la casistica massima di pazienti candidabili alla nuova terapia, è stato monitorato l'utilizzo di ibrutinib nell'indicazione MCL. Da Registro Aifa è emerso che sono 65 i pazienti con MCL a cui è stata erogata almeno una confezione di ibrutinib nell'anno 2021 (Registro Aifa, estrazione del 05.05.2022). In base all'esperienza clinica, si stimano al massimo 10 pazienti/anno potenzialmente candidabili alla nuova CAR-T (Figura 2). La previsione del numero di trattamenti tiene conto anche dell'effettiva capacità di trattamento dei Centri, per cui devono essere disponibili in ogni Centro i posti letto dedicati.

1.4.5. Analisi farmaco-economica (incluse ICER o costo/efficacia; BIA e quote di penetrazione del mercato nei primi tre anni di rimborsabilità)

Il nuovo farmaco si colloca in un setting in cui non sono presenti opzioni farmacologiche, pertanto porterà ad un aumento del numero di linee farmacologiche da offrire a pazienti in stadio avanzato, setting in cui fino ad oggi potevano ricevere alloSCT.

Il trattamento dei pazienti con la nuova terapia avverrà in regime di ricovero, per cui è atteso l'utilizzo del medesimo DRG 481 già utilizzato per il trapianto.

Per la conduzione dell'analisi farmaco – economica sono state predisposte tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti (vedi paragrafo 1.4.1). Non sono state condotte analisi farmaco-economiche specifiche data l'assenza di dati di sopravvivenza definitivi.

Impatto di budget

Tale trattamento permette di aumentare il numero di linee farmacologiche da offrire in fase avanzata, comportando un impatto di spesa netto aggiuntivo. Nei primi 3 anni di rimborsabilità, l'intero costo del farmaco ricadrà nel Fondo Innovativi (scadenza innovatività: 12.03.2025).

L'impatto è stato calcolato considerando che l'arruolamento dei pazienti stimati (10 pazienti/anno) andrà subito a regime. Quindi, per l'anno corrente (dall'avvio della rimborsabilità del farmaco e fino a dicembre 2022) sono attesi 5 pazienti.

L'impatto atteso è il seguente:

-anno corrente (fino a dicembre 2022): attesi 5 pazienti – c.a. 1.600.000 €

-anni successivi, fino alla scadenza dell'innovatività (10 pazienti/anno): c.a. €3.200.000/anno

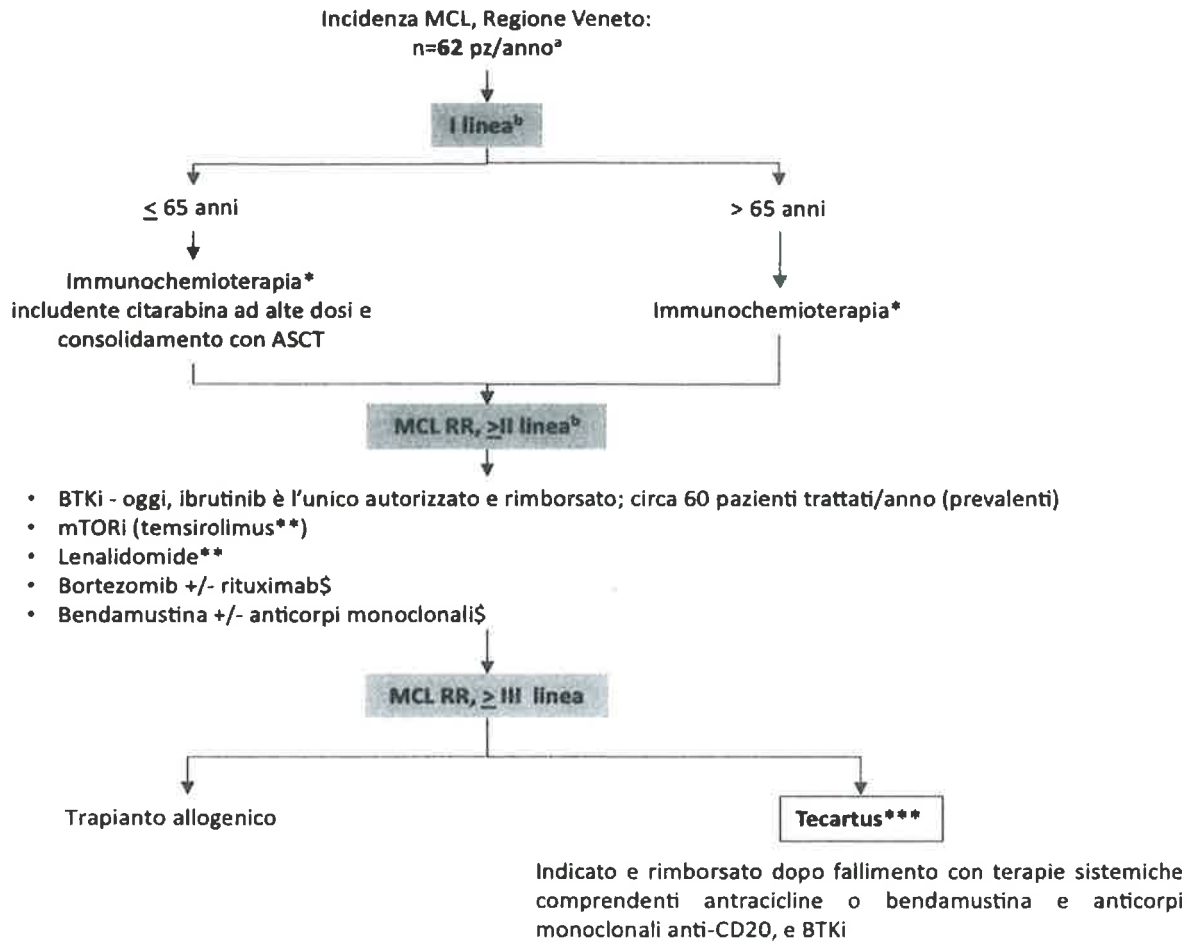


1.4.6. Place in Therapy (Flow-chart)

Il place in therapy è illustrato in Figura 2.

Data la rarità della patologia e il basso numero di pazienti coinvolti, non è possibile definire una cascata epidemiologica dettagliata.

Figura 2.



^a Registro Tumori Veneto, 2018;

^b PDTA Linfomi non Hodgkin, 2021

*regimi con antracicline, bendamustina, anti-CD20 (es: rituximab);

**autorizzati Aifa nell'indicazione: «trattamento di pazienti adulti con MCL recidivato o refrattario»;

***attesi ca. 10 pz/anno

\$uso consolidato sulla base delle evidenze della letteratura ai sensi della Legge 648/96;



1.5. METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

1.5.1. Criteri PICOD di ricerca:

	Brexucabtagene autoleucel
P (popolazione)	Adulti con MCL recidivante o refrattario dopo ≥ 2 linee di terapia sistemica che includano un BTKi
I (intervento)	Tecartus
C (competitor)	alloSCT, terapia di supporto, chemioterapia, placebo
O (outcome)	Efficacia (PFS e OS); Sicurezza; Qualità della vita
D (disegno dello studio)	Studio randomizzato e controllato (RCT)

1.5.2. Ricerca dei sinonimi e codici associati ai farmaci più recenti:

Per i farmaci di nuova commercializzazione, la ricerca è stata effettuata considerando, oltre al nome principio attivo, anche i rispettivi “entry term(s)” nel dizionario Medical Subject Headings (MESH).

1.5.3. Revisione sistematica della letteratura:

- **banche dati consultate:**

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);

EMBASE via Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>): solo pubblicazioni su Trials;

- **criteri di selezione delle pubblicazioni:**

per ciascun farmaco, sono state selezionate le pubblicazioni in extenso relative agli studi clinici rispondenti ai criteri del PICOD, mediante analisi del titolo, dell’abstract e, se necessario, del full-text di tutti i record risultanti dalla ricerca;

- **strategia di ricerca ed esiti:**

vedi Tabella 3.

I codici degli studi selezionati sono stati reperiti/verificati attraverso la consultazione del registro americano degli studi clinici “ClinicalTrials.gov” e del registro degli studi clinici in EU “EUDraCT”.

Gli esiti della revisione sistematica della letteratura sono illustrati in Tabella 2.

Data aggiornamento revisione sistematica letteratura: 07/07/2022

Tabella 3. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni selezionate (n)
BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL	PubMed	(Brexucabtagene autoleucel OR "KTE-X19") AND (mantle cell lymphoma)	27	• ZUMA-2 (NCT02601313, 2 pubblicazioni ^{iv,v})
	Embase via Cochrane CENTRAL		0	



1.6. BIBLIOGRAFIA

- ⁱ M. Dreyling et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017
- ⁱⁱ Rule S et al. 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
- ⁱⁱⁱ Tecartus (brexucabtagene autoleucel). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- ^{iv} M. Wang et al, KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331-42.
- ^v M. Wang et al, Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 4;JCO2102370.
- ^{vi} PDTA Linfomi non-Hdgkin 2021 - REV Veneto

