



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

141

16 DIC. 2021

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento del *Report* di HTA sul medicinale brentuximab vedotin (Adcetris - Registered) in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule (sALCL).

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento contenente il *Report* di HTA - licenziato dalla CTRF nella seduta del 28.10.2021 - relativo alla definizione del *place in therapy* del medicinale brentuximab vedotin (Adcetris - Registered) indicato in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule (sALCL).

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;
- ESAMINATO** il documento contenente il *report* di HTA, elaborato dal citato gruppo di lavoro, come licenziato dalla CTRF nella seduta del 28.10.2021, relativo al medicinale brentuximab vedotin (Adcetris - Registered).

DECRETA

1. di recepire il documento contenente il *Report* di HTA di definizione del *place in therapy* del medicinale brentuximab vedotin (Adcetris - Registered) indicato in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule (sALCL), licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;

2. di dare atto che con distinto decreto sono individuate le Unità Operative di area oncoematologica, autorizzate alla prescrizione del medicinale brentuximab vedotin (Adcetris – Registered) in pazienti adulti di cui al p.to 1;
3. 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 mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione del *Report* stesso;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to dr Luciano Flor



Report HTA

ADCETRIS (BRENTUXIMAB VEDOTIN)

in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule (sALCL)

Data di aggiornamento settembre 2021

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

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

28.10.2021



Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

Membri (votanti)

KRAMPERA Mauro, Direttore UOC Ematologia – AOUI Verona (coordinatore)
RUGGERI Marco, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica
SCROCCARO Giovanna, Direttore Direzione Farmaceutico-Protesica-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
GASPARETTO Teresa, Amministratore delegato Consorzio per la Ricerca Sanitaria CORIS
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
MINESO 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
TRENTIN Livio, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedale-Università di Padova
VENTURINI Francesca, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda Ospedale-Università Padova
ZORZI Manuel, UOC Sistema Epidemiologico Regionale e Registri - Azienda Zero

Segreteria Tecnico-Scientifica

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

Supporto Metodologico

CAVAZZANA Anna – UOC HTA, Azienda Zero
POGGIANI Chiara – UOC HTA, Azienda Zero
BIZ Samantha – UOC HTA, Azienda Zero
URETTINI Miriana – UOC HTA, Azienda Zero

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

VISCO Carlo – Professore Associato, Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia AOUI 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 licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protesica-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



1.1 SCHEDA FARMACO

Principio Attivo	Brentuximab vedotin
Nome Commerciale	ADCETRIS [1]
Ditta Produttrice	Takeda Pharma A/S
ATC	L01XC12
Classificazione	Nuova indicazione
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	50 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali
Indicazione oggetto di valutazione	Adcetris è indicato in combinazione con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule (sALCL).
Posologia	Schema posologico: B: 1,8 mg/kg q3w per infusione ev di 30 minuti; C: 750 mg/m ² iv, q3w; H: 50 mg/m ² iv, q3w; P: 100 mg/die os, gg 1-5 q3w. Il numero massimo di cicli previsti è 6-8.
Innovazione terapeutica	Innovatività condizionata
Farmaco orfano	Sì
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	50 mg, 1 fl – €3.333,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.
Registro AIFA	Sì Criteri di eleggibilità - età ≥ 18 anni; - somministrazione di B in combinazione con CHP; - ECOG 0-2. Criteri di esclusione - Precedenti trattamenti; - Insufficienza renale grave (ClCr <30 ml/min, senza dialisi) o terminale (ClCr < 30 ml/min, con necessità di dialisi); - Insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C). Richiesta farmaco - Massimo 8 richieste farmaco; - Ha durata di 21 giorni. Rivalutazione obbligatoria - ogni 4 cicli; - Blocco in caso di progressione di malattia.

[1] GU Serie Generale n.223 del 17.09.2021

B: brentuximab vedotin; C: ciclofosfamide; H: doxorubicina; P: prednisone



1.2. EFFICACIA/SICUREZZA

1.2.1 Inquadramento della patologia

Il linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule (sALCL) è una sottopatologia compresa nei linfomi a cellule T periferici (PTCLs).

I PTCLs vengono suddivisi in linfomi primari nodali ed extranodali.

Tra i PTCLs primari extranodali sono compresi linfoma a cellule T associato ad enteropatia (EATC), linfoma a cellule T/natural-killer extranodale (ENKTCL) e linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL).

I PTCLs primari nodali includono: PTCL non altrimenti specificato (PTCL-NOS), linfoma angioimmunoblastico a cellule T (AITL) e linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico che può essere positivo alla chinasi del linfoma anaplastico (ALK+) o negativo (ALK-). Quest'ultimo è il linfoma per cui è indicato brentuximab vedotin⁴.

I linfomi a cellule T periferici (PTCLs) sono disordini linfoproliferativi maligni non comuni ed eterogenei che originano da cellule T post-timiche (periferiche) o da cellule natural killer (NK) mature. Rappresentano dal 10% al 15% di tutti i linfomi non Hodgkin. I sottotipi nodali sono i più frequenti nei pazienti caucasici, con incidenza >80% di PTCL in Europa, PTCL-NOS 34%, AITL 28%, ALCL ALK- 9%, ALCL ALK+ 6%. Il rapporto uomini/donne nei PTCLs è 2:1 e l'età media alla diagnosi è compresa tra la sesta e la settima decade di vita⁴.

L'International Prognostic Index (IPI) è lo strumento prognostico più comunemente utilizzato nel PTCL nodale. Il sottotipo ALCL ALK+ ha una prognosi migliore; questo potrebbe essere correlato alle differenze di età, in quanto si è visto che i pazienti ALK+ sono più giovani. È stato inoltre riportato che un fattore prognostico avverso è rappresentato dal sesso maschile⁴.

Le strategie terapeutiche vanno adattate in base a fattori come età, punteggio IPI e comorbidità. Qualora possibile, è raccomandata l'inclusione del paziente in studio clinico. Nel PTCL nodale, in cui è incluso anche il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico, il trattamento standard in I linea era la chemioterapia. Il regime più utilizzato era CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone); in pazienti con età < 60 anni ed istologia ALK+ l'aggiunta di etoposide (CHOEP) ha dimostrato apportare benefici in termini di eventi ma non di OS. CHOEP veniva usata principalmente in giovani, in quanto la tossicità era un fattore limitante nelle persone anziane. Con le terapie tradizionali, la % OS a 5 anni di questi pazienti oscilla tra 40-70%.

Il bisogno terapeutico di questa patologia deriva dalla necessità di introdurre farmaci che ritardino la recidiva, aumentando la OS.

Ad oggi, EMA ha approvato brentuximab vedotin, anticorpo coniugato anti-CD30, nel trattamento di pazienti con sALCL non precedentemente trattato⁴.

Questo farmaco viene anche utilizzato, in pazienti eleggibili, con l'obiettivo del trapianto allogenico di cellule staminali (alloSCT)⁴.

BRENTUXIMAB VEDOTIN è un anticorpo coniugato a farmaco (ADC) che rilascia un agente antineoplastico, con conseguente apoptosi cellulare selettiva nelle cellule tumorali che esprimono CD30. Il legame ai CD30 di superficie cellulare avvia l'internalizzazione del complesso formato dall'anticorpo coniugato a farmaco e dal CD30, con successivo spostamento nel comparto liposomiale. All'interno delle cellule si ha rilascio di una singola specie attiva, monometilauristatina E (MMAE), tramite scissione proteolitica. Il legame di MMAE alla tubulina interferisce con la rete microtubulare internamente alla cellula, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule tumorali che esprimono CD30¹.

1.2.2. Sintesi di efficacia

ECHELON-2²: RCT di fase III, in doppio cieco e double-dummy.

I pazienti eleggibili presentavano linfoma periferico a cellule T CD-30+ non precedentemente trattato. L'inclusione nello studio era limitata alle seguenti istologie: linfoma anaplastico a grandi cellule ALK+ (con



un punteggio IPI ≥ 2), linfoma anaplastico a grandi cellule ALK-, linfoma periferico a cellule T, linfoma a cellule T, leucemia a cellule T o linfoma in aderenza enteropatia associata a linfoma a cellule T e linfoma epatosplenico a cellule T. Sono stati esclusi coloro con una precedente storia di carcinoma invasivo primario o di neoplasia ematologica e chi era già stato trattato con brentuximab vedotin.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (1:1) a ricevere brentuximab¹+CHP o CHOP, in 6 o 8 cicli (a discrezione dello sperimentatore) da 21 giorni. La randomizzazione è stata stratificata in base al sottotipo istologico e al punteggio IPI (0-1 vs 2-3 vs 4-5). Il trattamento di consolidamento con trapianto di cellule staminali (eventualmente stabilito prima del primo ciclo di chemioterapia) o con radioterapia erano consentiti a discrezione dello sperimentatore.

L'endpoint primario era la PFS valutata tramite revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Gli endpoint secondari includevano OS, PFS di pazienti con linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule confermata a livello centrale secondo BICR, tasso di pazienti in remissione completa (CR) dopo completamento del trattamento secondo BICR, tasso di pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva (ORR) secondo BICR.

Sono stati arruolati 452 pazienti (età mediana 58 anni), di cui circa il 63% di sesso maschile, il 78% con performance status ECOG 0-1; il 70% presentava diagnosi di sALCL (indicazione autorizzata di brentuximab vedotin), di cui 22% ALK+ e 48% ALK-. Nello studio sono stati arruolati pazienti in stadio avanzato: alla diagnosi lo stadio della patologia era pari a 4 nel 53% mentre il rimanente 47% era in stadio 1-2-3; il punteggio IPI era pari a 2 nel 34%. Il trapianto di consolidamento di cellule staminali dopo la fine del trattamento è stato effettuato nel 22% dei pazienti del gruppo B+CHP e nel 17% del gruppo di controllo.

All'analisi primaria di PFS (follow-up mediano 36,2 mesi) lo studio ha incontrato l'endpoint primario dimostrando la superiorità di B+CHP vs CHOP nella popolazione generale, in cui il trattamento con brentuximab ha apportato un vantaggio di PFS di 27,4 mesi vs controllo (mediana 48,2 vs 20,8 mesi, HR 0,71; $p=0,01$). Le analisi per sottogruppo pre-specified hanno confermato l'esito dell'analisi primaria. Dopo un follow-up mediano pari a 42,1 mesi non è stata raggiunta l'OS mediana in nessuno dei due gruppi in studio. La OS a 36 mesi era 76,8% vs 69,1% (HR 0,66; $p=0,0244$).

Nel sottogruppo con sALCL, la PFS mediana, secondo BICR confermata a livello centrale, è stata pari a 55,7 vs 54,2 mesi (HR 0,59; $p = 0,003$). In questa sottopopolazione, la % di pazienti che ha raggiunto ORR era pari a 88% nel gruppo B+CHP vs 71% nel gruppo CHOP ($p<0,0001$). La % di pazienti con CR era significativamente più elevata nel gruppo di trattamento vs controllo, 71% vs 53% ($p = 0,0004$)³.

Il tempo al successivo trattamento (TST) mediano non è stato raggiunto in nessuno dei due bracci di trattamento (HR 0,57)³.

1.2.3. Sintesi di sicurezza

ECHELON-2²: La durata del trattamento era simile tra i due gruppi in studio: il numero mediano di cicli ricevuti era 6. Il 70% dei pazienti nel braccio B+CHP ha ricevuto 6 cicli di trattamento, il 18% ha ricevuto 8 cicli. Nel braccio CHOP il 62% ha ricevuto 6 cicli, mentre il 19% 8 cicli³.

La frequenza di eventi avversi di ogni grado è stata pari al 99% nel gruppo di trattamento vs 98% nel gruppo di controllo. Gli eventi avversi di ogni grado più comuni nei pazienti trattati con B+CHP vs CHOP sono stati: nausea (46% vs 38%), neuropatia sensoriale periferica (45% vs 41%), neutropenia (38% in entrambi i gruppi), diarrea (38% vs 20%), costipazione (29% vs 30%), alopecia (26% vs 25%), piressia (26% vs 19%), vomito (26% vs 17%), affaticamento (24% vs 20%), anemia (21% vs 16%).

Eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 66% del braccio di trattamento vs 65% nel braccio di controllo. I più comuni eventi avversi di grado ≥ 3 nei pazienti trattati con B+CHP vs CHOP sono stati:

¹ Brentuximab veniva assunto ad un dosaggio di 1,8 mg/kg iv il giorno 1 di ogni ciclo. Ciclofosfamide veniva assunta a 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e vincristina 1,4 mg/m² (fino a 2 mg/m²) iv il giorno 1 di ogni ciclo; prednisone veniva somministrato a 100 mg/die per os dal giorno 1 a 5 di ogni ciclo



neutropenia (35% vs 34%), infezioni (19% vs 14%), anemia (13% vs 10%), diarrea (6% vs 1%), neuropatia sensoriale periferica (4% vs 3%), nausea (2% in entrambi i gruppi), piressia (2% vs 0%), vomito (1% vs 2%), affaticamento (1% vs 2%), costipazione (1% in entrambi i gruppi), alopecia (0% vs 1%).

La % di pazienti che ha sospeso il trattamento con B+CHP vs controllo per eventi avversi è stata pari a 6% vs 7%.

La % di pazienti che ha ricevuto un successivo trattamento antitumorale per patologia residua o progressione, tra i quali sono esclusi radioterapia e trapianto di cellule staminali, era del 26% nel gruppo di trattamento vs 42% nel gruppo di controllo; rispettivamente, il 10% e il 22% hanno ricevuto una terapia successiva contenente brentuximab vedotin.

La % di pazienti che è andata incontro a decesso per eventi avversi era del 3% vs 4% (B+CHP vs CHOP).

Alla data cutoff dello studio, il 23% dei pazienti nel gruppo di trattamento vs il 32% nel gruppo di controllo sono andati incontro a decesso.



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

Innovatività AIFA		Innovatività condizionata
Presenza Report innovatività AIFA		Sì, Versione 1.0_CTS gennaio 2021
Accesso al Fondo innovativi		No
Criteri prescrittivi AIFA		In linea con l'indicazione EMA, principale restrizione per ECOG 0-2. (Ulteriori dettagli in Scheda farmaco a pag. 2)
Valore terapeutico aggiunto	Bisogno terapeutico	MODERATO [vedi report AIFA allegato]
	Valore terapeutico aggiunto (informazioni da riportare solo se fornite da AIFA, altrimenti vedi punto 2.4.2)	MODERATO: [vedi report AIFA allegato]
	Qualità evidenze (Tabella Grade)	MODERATA [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)

Prima dell'approvazione di brentuximab vedotin, il trattamento standard di prima linea per pazienti con sALCL era la chemioterapia. Il regime chemioterapico più usato era CHOP; in pazienti con età < 60 anni e ALK+ si era notato che l'aggiunta di etoposide al regime CHOP (CHOEP) apportava benefici in termini di eventi ma non in termini di sopravvivenza globale⁴.

Oltre alla chemioterapia, non esistono competitor specifici di brentuximab vedotin.

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	Analisi	PFS mediana, mesi			OS mediana, mesi			Note/Altri risultati
						Farmaco	Controllo	Delta HR, p	Farmaco	Controllo	Delta HR, p	
B* + CHP**	ECHELON-2 ² RCT fase III, doppio cieco	Pazienti adulti con linfoma periferico a cellule T CD-30+ non precedentemente trattato, di cui 70% con sALCL; I pazienti con sALCL (22% ALK+, 48% ALK-)	PFS (ITT)	CHOP#	ITT ²	48,2	20,8	+27,4 HR 0,71; p = 0,01	ND	ND	ND	TST mediano non è stato raggiunto, ma è stato trovato HR 0.57
					sALCL ³ (sottogruppo in indicazione)	55,7	54,2	+1,5 HR 0,59; p = 0,003				

*B: 1,8 mg/kg iv q21d **CHP: C 750 mg/m² iv q21d; H 50 mg/m² iv q21d; P 100 mg/die os, gg 1-5, q21d. #CHOP: C 750 mg/m² iv q21d; H 50 mg/m² iv q21d; O 1,4 mg/m² iv q21d; P 100 mg/die os, gg 1-5, q21d. ALK: chinasi del linfoma anaplastico; B: brentuximab vedotin; CHP: ciclofosfamide+doxorubicina+prednisone; CHOP: ciclofosfamide+doxorubicina+vincristina+prednisone; CR: remissione completa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; IPI: International Prognostic Index; ND: non disponibile; PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale; ORR: tasso di risposta obiettiva; RCT: studio randomizzato e controllato; sALCL: linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule; TST: tempo al successivo trattamento.

1.4.2. Commento sintetico alla tabella di analisi delle evidenze

Per la patologia in valutazione, brentuximab vedotin è il primo farmaco studiato in modo rigoroso vs una terapia standard.

Nella popolazione ITT, il farmaco ha dimostrato essere superiore alla chemioterapia standard CHOP, che tradizionalmente è prescritta per la patologia in questione, in particolare in anziani. Brentuximab vedotin + CHP ha prolungato la PFS di 27,4 mesi vs CHOP (riduzione del rischio relativo di morte o progressione del 29%) in pazienti con linfoma periferico a cellule T CD-30+ non precedentemente trattato, di cui il 70% con l'indicazione di nostro interesse.

Nella sottopopolazione con sALCL, oggetto dell'indicazione autorizzata, brentuximab vedotin ha apportato un vantaggio di PFS minimo, pari a 1,5 mesi (riduzione del rischio relativo di morte o progressione del 41%)³.

Le principali criticità delle evidenze sono la mancanza di uno studio che valuti l'efficacia del farmaco nella popolazione per cui è stato indicato e del dato di OS maturo. Mancano evidenze di confronto con l'altra chemioterapia utilizzata, ovvero CHOEP.

1.4.3. Stima della popolazione target

L'incidenza della patologia oggetto di valutazione, in Veneto, è pari a circa 10 pazienti/anno, che potrebbero tutti potenzialmente ricevere brentuximab vedotin secondo la nuova indicazione in prima linea.

1.4.4 Proposta di posizionamento in terapia del nuovo farmaco

Brentuximab vedotin associato a CHP è atteso diventare il nuovo standard di trattamento in prima linea (Figura 1).



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

(omissis)

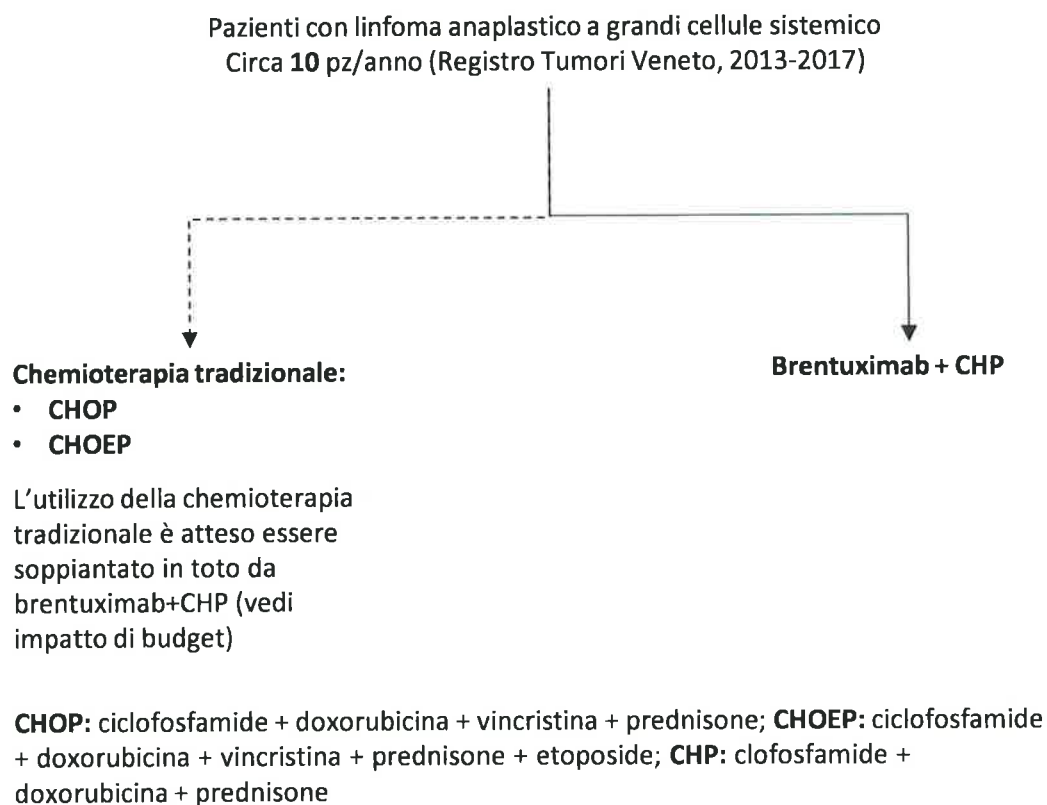
Poiché gli sconti SSN applicati sono confidenziali, l'analisi farmaco-economica non viene inserita nel presente documento, ma è a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere.



1.4.6. Place in Therapy (Flow-chart)

Brentuximab vedotin, associato a CHP, è il primo trattamento con indicazione specifica per il trattamento dei pazienti con sALCL. In tale setting, fino ad oggi, l'opzione standard era rappresentata da regimi polichemioterapici CHOP e CHOEP.

Brentuximab vedotin è atteso sostituirsi alla chemioterapia come opzione standard di prima linea per sALCL.





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

1.5.1. Criteri PICOD di ricerca:

	Brentuximab vedotin
P (popolazione)	Pazienti adulti con sALCL non precedentemente trattato
I (intervento)	B + CHP
C (competitor)	Chemioterapia tradizionale: CHOP, CHOEP
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: 14/10/2021



Tabella 2. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

Banca dati		Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni selezionate (n)
BRENTUXIMAB VEDOTIN	PubMed	(brentuximab OR "cAC10-vcMMAE" OR "cAC10 vcMMAE" OR cAC10vcMMAE OR Adcetris OR CAC101006 OR "SGN- 35" OR "SGN 35" OR SGN35) AND (Anaplastic Large-Cell	164	• ECHELON-2 (NCT01777152, 1 pubblicazione)
	Embase via	Lymphoma) AND (study OR trial)	43	
	Cochrane			
	CENTRAL			



Allegato – Report AIFA valutazione innovatività

[<https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi>]

BISOGNO TERAPEUTICO

sALCL è un sottotipo di PTCL (Peripheral T-Cell Lymphoma), un gruppo eterogeneo di linfomi non Hodgkin aggressivi, caratterizzata dalla espressione del biomarcatore CD30 sulla superficie cellulare. I linfomi all'interno di questo gruppo differiscono nella presentazione clinica e nella prognosi. Il riconoscimento delle chinasi del linfoma anaplastico (ALK), proteine di fusione derivanti da traslocazioni o inversioni cromosomiche, ha portato alla differenziazione di diversi sottogruppi di ALCL: sALCL ALK+, sALCL ALK-, ALCL primario cutaneo (pc-ALCL) e ALCL associato a protesi mammaria (BI-ALCL). Il sALCL è un linfoma maligno aggressivo e potenzialmente letale con una sopravvivenza globale a 5 anni che varia dal 23% al 50% per i gruppi di pazienti a più alto rischio (IPI $\geq$ 2).

L'obiettivo della terapia di prima linea è la guarigione o la remissione a lungo termine. Le attuali linee guida ESMO stratificano i pazienti con PTCL di prima diagnosi in base allo stadio clinico e alla presenza di fattori di rischio. La combinazione di questi elementi orienta gli approcci terapeutici. Per quanto riguarda il trattamento di prima linea dei PTCL nodali (PTCL-NOS, AITL, sALCL ALK+, sALCL ALK-), le strategie di trattamento considerano età, IPI e comorbidità per definire l'idoneità di un paziente al regime di trattamento CHOP o basati su CHOP (es. CHOEP). Poiché tali opzioni terapeutiche hanno un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti il bisogno terapeutico in questo setting può essere considerato MODERATO.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

L'efficacia e la sicurezza di Adcetris sono state valutate nello studio ECHELON-2, uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, double dummy in cui il 70% dei pazienti arruolati era costituito da pazienti con diagnosi di sALCL. Nell'analisi secondo BICR, limitata ai pazienti affetti da sALCL, A+CHP ha ridotto del 41% il rischio di un evento di PFS con un HR di 0,59 (CI 95%: 0,42-0,84; p=0,0031) e migliorato la PFS a 3 anni rispetto a CHOP (65,5% vs. 50,2%). Il 75° percentile della PFS era di 15,6 mesi con A+CHP rispetto a 4,6 mesi con CHOP. L'analisi della PFS mediana (55,66 mesi (IC 95%: 48,20-nd) nel braccio A+CHP rispetto a 54,18 mesi (IC 95%: 13,44-nd) nel braccio CHOP) non è rappresentativa del beneficio a causa dell'andamento delle curve (drop per pochi eventi tardivi). I dati in termini di Overall Survival sono attualmente immaturi con 29 eventi nel braccio A+CHP e 44 eventi nel braccio CHOP (HR per OS di 0,54 (IC 95%: 0,34-0,87; p=0,0096). I pazienti con sALCL trattati con A+CHP hanno raggiunto tassi di risposta completa e oggettiva significativamente più elevati rispetto a CHOP. In particolare, con A+CHP si raggiungono tassi di CR del 71% contro il 53% del trattamento con CHOP; l'ORR è stata del 88% vs 71%, rispettivamente. Il profilo di sicurezza e la qualità di vita non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra il braccio A+CHP e il braccio CHOP. In considerazione del fatto che le evidenze cliniche sono dimostrate su endpoint surrogati (Progression Free Survival) con dati di Overall Survival attualmente immaturi e l'entità moderata del beneficio in termini di pazienti liberi da progressione a lungo termine (PFS rate a 36 mesi 57,1% con A+CHP vs 44,4% con CHOP), il valore terapeutico aggiunto di Adcetris in questa indicazione può essere considerato MODERATO.

QUALITÀ DELLE PROVE

Le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione in oggetto derivano da uno studio randomizzato con un downgrading per imprecisione per l'endpoint Overall Survival.



1.6. BIBLIOGRAFIA

¹ Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Adcetris.

² Horwitz S et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10168):229-240

³ EPAR Adcetris. EMEA/H/C/002455/II/0070

⁴ D'Amore F et al, Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26 (Supplement 5): v108–v115