

# **MONOGRAFIA**

Sintesi

**GAZYVARO (obinutuzumab)**

**Linfoma follicolare – II linea o successive**

*A cura della Commissione Terapeutica Oncologica*

## 1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

«Gazyvaro» in associazione a bendamustina, seguito da Gazyvaro in mantenimento è indicato nel trattamento di pazienti con linfoma follicolare (LF) 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 (Determina AIFA 10 Agosto 2017).

### 1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

#### *Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza*

Sono disponibili i risultati dello studio di fase III GADOLIN, multicentrico, randomizzato, open label, su 396 pazienti con linfoma NH indolente (di cui 80%, 321, con LF) “refrattario a rituximab”, trattati con una sola fase di induzione con bendamustina (B), oppure con fase di induzione con bendamustina in associazione a obinutuzumab seguito da mantenimento con obinutuzumab (O+B) per un massimo di due anni.

La definizione di “rituximab refractory” era: pazienti che non hanno risposto o che hanno progredito durante ogni precedente regime contenente rituximab (in monoterapia o con chemioterapia), o che hanno progredito entro 6 mesi dall’ultima dose di trattamento con rituximab, nel setting di induzione o di mantenimento.

I criteri principali di inclusione prevedevano un buon performance status (ECOG 0-1 per il 95% degli inclusi) e un’aspettativa di vita di circa 5 anni. Tra i criteri di esclusione: patologie cardiache o respiratorie, infezioni in atto; **trattamento con bendamustina nei due anni precedenti il primo ciclo**; evidenza di trasformazione del LF in alto grado; alterazioni di laboratorio (es. ClCr < 40 mL/min).

L’età media dei pazienti inclusi era di 63 anni (range interquartile: 55-69 in O+B, 54-71 in B).

Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale era di 3 anni e il numero mediano di precedenti terapie era 2. Il 53-56% dei pazienti aveva ricevuto un solo precedente regime contenente rituximab, il 34-32% dei pazienti aveva ricevuto 2 regimi precedenti, ed il 13-12% più di due precedenti regimi a base di rituximab.

Il trial è stato interrotto anticipatamente (Gennaio 2015) alla prima analisi ad interim (basata su dati aggiornati a settembre 2014) per raccomandazione del comitato indipendente di controllo (IDMC) avendo ampiamente raggiunto l’endpoint primario (HR 0.55 rispetto allo stimato 0.68) con un arruolamento di 396 pazienti rispetto ai 410 previsti, dopo il raggiungimento dei 175 eventi previsti per l’analisi ad interim, mentre per l’analisi finale erano previsti 260 eventi.

Lo studio evidenzia un beneficio in termini di PFS valutata da IRC (endpoint primario), con un HR=0.55 (95%CI 0.40-0.74). Le curve della PFS sono sovrapponibili tra i due bracci nei primi 6 mesi (all’incirca corrispondenti alla fase di induzione) e divergono solo successivamente.

Non si evidenziano benefici in termini di risposta (ORR), né di OS (definita come immatura). Tuttavia a un update successivo (aggiornamento al 1 Aprile 2016, risultati comunicati all’ASCO 2016, non ancora pubblicati), con un follow-up mediano di 31.8 mesi, si è documentato un significativo vantaggio di OS a favore di O+B rispetto a B (HR 0.67; 0.47-0.96; p=0.03) nel totale dei pazienti, confermato nel sottogruppo con LF.

Eventi avversi gravi (grado 3-5) si sono verificati nel 68% nel braccio O+B e nel 62% nel braccio B. Eventi avversi fatali sono stati il 6% in entrambi i bracci. Nel braccio O+B si è osservata una maggior incidenza di neutropenia 3+4 (33% vs 26%), viceversa nel braccio B si è osservata una maggior incidenza di piastrinopenia ed anemia (17% vs 11%; 10% vs 8%). Nell’aggiornamento presentato all’ASCO 2016 gli autori segnalano che la frequenza di eventi avversi severi era superiore nel braccio O+B (43.6% vs 36.9%), mentre era simile l’incidenza di eventi avversi fatali (7.8% vs. 6.4%).

Di seguito si riportano in sintesi alcune valutazioni di agenzie di HTA sulla qualità delle evidenze disponibili e sulla possibile collocazione del farmaco (place in therapy).

#### *Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche*

**NICE-UK (30 Agosto 2017)** : Raccomandazione: Obinutuzumab in combinazione con bendamustina seguito da obinutuzumab in mantenimento è raccomandato per l'uso all'interno del Cancer Drugs Fund come un'opzione per il trattamento di adulti con linfoma follicolare che non hanno risposto o hanno progredito durante o fino a 6 mesi dopo trattamento con rituximab o con un regime contenente rituximab, solo se sono seguite le condizioni del managed access agreement per obinutuzumab.

Nel documento del NICE si discutono i possibili trattamenti di seconda linea per i LF per valutare il place in therapy della combinazione O+B in induzione seguita da O in mantenimento. La commissione ha concluso che l'unmet need c'è per i pazienti la cui malattia non risponde durante il trattamento standard di induzione con R-chemioterapia, e anche per i pazienti che recidivano all'inizio del periodo di mantenimento con rituximab.

**CADTH-Canada (2 giugno 2017)**: La Commissione pERC raccomanda il rimborso di obinutuzumab in combinazione con chemioterapia seguito da obinutuzumab a condizione che le incertezze sulla costo-efficacia siano ridotte. Il rimborso dovrebbe essere relativo a pazienti adulti con linfoma follicolare refrattario a rituximab come definiti nel trial GADOLIN, e con buon performance status. I pazienti con risposta al trattamento di induzione con obinutuzumab+chemioterapia (i.e. i primi sei cicli di terapia) o che hanno malattia stabile dovrebbero continuare con la terapia di mantenimento. La terapia di mantenimento con obinutuzumab non dovrebbe essere idonea a pazienti che hanno avuto progressione durante la fase di induzione con obinutuzumab+chemioterapia (6 cicli). La terapia di mantenimento dovrebbe essere continuata fino a progressione di malattia o fino a due anni.

Nel documento è riportato un paragrafo dove si evidenzia l'assenza di valide alternative terapeutiche; si afferma che per il trattamento in seconda linea in pazienti con LF rituximab-refractory la pratica clinica varia tra le diverse giurisdizioni e non vi sono regimi standard di trattamento. I trattamenti includono fludarabina, bendamustina, CVP, CHOP. Per i pazienti con LF recidivato dopo una terapia con rituximab, il ri-trattamento con rituximab può essere una opzione a seconda del tempo trascorso tra l'ultima dose di rituximab e la recidiva.

**HAS-Francia (8 marzo 2017)**: La Commissione per la trasparenza considera che Gazyvaro non fornisca un beneficio clinico aggiuntivo (ASMR V) nella strategia di trattamento di questi pazienti. La strategia comprende comparatori clinicamente pertinenti, protocolli di chemioterapia, associati o meno a rituximab, l'idelalisib e il trapianto.

Il giudizio espresso tiene conto, relativamente al trial:

- delle riserve sulla scelta del farmaco comparatore (sola bendamustina) che non permette di assicurare la generalizzabilità dei risultati di questo studio alla pratica francese;
- delle riserve sulla scelta dello schema di studio (nel braccio di controllo: senza associazione a rituximab, senza trattamento di mantenimento) che può avere favorito il gruppo in trattamento con Gazyvaro.

**SMC-Scozia (10 febbraio 2017)**: Ne accetta l'uso all'interno del NHS scozzese al prezzo concordato nel Patient Access Scheme.

Nel documento è riportato un paragrafo sui possibili comparatori; si afferma che non vi sono regimi standard di trattamento per i pazienti rituximab-refractory, e l'identificazione dei possibili comparatori nella pratica Scozzese è difficoltosa. Gli esperti clinici consultati hanno identificato una varietà di trattamenti che (il farmaco in oggetto) potrebbe sostituire, che includono anche chemioterapia+rituximab.

**NCPE-Irlanda (gennaio e ottobre 2017)**: A Gennaio 2017, obinutuzumab (Gazyvaro®) non è considerato costo-efficace per il trattamento del linfoma follicolare e perciò non ne viene raccomandato il rimborso al prezzo sottomesso. A Ottobre 2017 sul sito NCPE (<http://www.ncpe.ie/drugs/obinutuzumab-gazyvaro-for-follicular-lymphoma/>) è riportato che l'HSE ha approvato il rimborso dopo una negoziazione confidenziale del prezzo.

### *Stima dell'impatto economico a livello regionale*

Il costo del trattamento con Obinutuzumab in associazione a Bendamustina per singolo paziente affetto da Linfoma Follicolare è di circa €36.700, assumendo una durata mediana di trattamento di un anno.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Obinutuzumab in associazione a Bendamustina, si stima in Regione un totale massimo di circa 15 pazienti l'anno; con questa assunzione l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a Idelalisib è stato stimato di circa € 32.800.

\*I dati dei costi sono a febbraio 2018 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

### 1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

I pazienti con Linfoma Follicolare e Rituximab-refractory secondo i criteri internazionalmente accettati (pazienti che non rispondono o progrediscono durante o fino a sei mesi dopo l'ultima dose di rituximab in associazione o come agente singolo sia nel setting dell'induzione e/o nel mantenimento), rappresentano un sottogruppo di pazienti a prognosi estremamente sfavorevole (circa il 15-20% dei Linfomi Follicolari) con una significativa minor possibilità di sopravvivenza come evidenziato dai dati pubblicati in letteratura e di difficile gestione.

Per questi pazienti si raccomanda:

1. La ripetizione della biopsia linfonodale per escludere una trasformazione in linfoma aggressivo e in questo caso la terapia deve essere analoga a quella per i linfomi aggressivi.
2. Per i pazienti giovani valutare una possibile chemioimmunoterapia intensiva seguita da trapianto autologo o allogenico
3. Una rivalutazione delle alternative terapeutiche disponibili, incluso obinutuzumab+bendamustina (se non trattati precedentemente con bendamustina (B) o se sono trascorsi almeno 2 anni dal precedente trattamento con B), idelalisib (se almeno due linee precedenti di terapia), la radioimmunoterapia o chemioterapia ± Rituximab.
4. Valutare la disponibilità di protocolli sperimentali nei centri della regione per una possibile inclusione di tali pazienti
5. La gestione di questi pazienti tramite discussione collegiale GIC e con i centri hub di riferimento in regione

Tenendo conto dei dati sovraesposti circa le evidenze di efficacia e sicurezza di obinutuzumab + bendamustina in pazienti adulti con Linfoma Follicolare refrattari al rituximab (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), in base ai pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione valuta come una delle opzioni proponibili l'utilizzo in seconda linea e successive di obinutuzumab in associazione a bendamustina, seguito da obinutuzumab in mantenimento, in pazienti con buona aspettativa di vita e performance status 0-1.

In pazienti con LF recidivato in previsione di un trattamento con Bendamustina si raccomanda di seguire le indicazioni sulla profilassi anti-infettiva e le raccomandazioni segnalate nella nota informativa del Giugno 2017 correlate alla potenziale tossicità a lungo termine della Bendamustina (NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) -[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/LEVACT\\_DHPC\\_23.06.2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/LEVACT_DHPC_23.06.2017.pdf)). Per questo motivo, è opportuno che un ritrattamento con bendamustina non sia proposto prima che sia trascorso un congruo periodo di tempo (nel trial GADOLIN questo tempo era di almeno 2 anni).

Si ribadisce che la terapia di mantenimento con obinutuzumab è riservata solo a pazienti che non abbiano avuto una progressione durante la fase di induzione con obinutuzumab+bendamustina (6 cicli) La terapia di mantenimento con obinutuzumab dovrebbe essere continuata fino a progressione di malattia o fino a un massimo di due anni.

In base a queste indicazioni, e tenendo conto della frequenza di questi pazienti nelle principali strutture della Rete, si stima che il numero di pazienti con LF recidivato trattabili con Obinutuzumab + Bendamustina seguito da Obinutuzumab in mantenimento sia di circa 15 pazienti/anno.