

MONOGRAFIA
Sintesi

MEDICINALE GAZYVARO (obinutuzumab)

Linfoma follicolare – I linea

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

Settembre 2019

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Indicazione autorizzata AIFA:

«Gazyvaro» in associazione a chemioterapia, seguito da «Gazyvaro» come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato. (Determina n. 309/2019, GU Serie Generale n.65 del 18-03-2019)

Eleggibilità Registro AIFA per:

- Stadio: 2 bulky/3/4
- Rischio FLIPI: intermedio/alto.
- Grado 1, 2, 3a

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati dello studio di fase III GALLIUM, multicentrico in 177 centri di 18 paesi, randomizzato, in aperto, su 1202 pazienti con LF in stadio avanzato non pretrattato, per valutare efficacia e sicurezza di obinutuzumab in combinazione con chemioterapia seguito da obinutuzumab monoterapia nei pazienti che avevano raggiunto una risposta (braccio G-Chemio), rispetto a rituximab in combinazione con chemioterapia seguito da rituximab monoterapia nei pazienti che avevano raggiunto una risposta (braccio R-Chemio), per un massimo di due anni.

Erano inclusi pazienti con LF con necessità di terapia e con malattia *bulky* in stadio II (7%), in stadio III (35%) e stadio IV (57%); oltre il 20% presentava un punteggio FLIPI 0-1 (basso). Erano esclusi pazienti con LF di grado 3b, con small lymphocytic lymphoma, o macroglobulinemia di Waldenström.

Lo studio aveva i seguenti criteri di inclusione: erano inclusi pazienti con buon performance status (ECOG 0-1 per il 97% degli inclusi), adeguata funzionalità ematologica, una aspettativa di vita di almeno 12 mesi. Tra i principali criteri di esclusione: evidenza di patologie concomitanti significative, non controllate, tra cui patologie significative cardiovascolari (es. patologie cardiache NYHA Class III o IV, aritmia severa, angina instabile) o malattie respiratorie (inclusa BPCO e anamnesi di broncospasmo); - infezioni in atto o che hanno richiesto trattamento con antibiotici IV o ospedalizzazioni nelle 4 settimane precedenti il primo ciclo; - vaccinazione con vaccini vivi nei 28 gg precedenti la randomizzazione; - chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti il primo ciclo; - alterazioni di laboratorio (es. esclusi se ClCr < 40 ml/min).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con obinutuzumab (n=601 pazienti) o rituximab (n=601 pazienti) in associazione a chemioterapia a dosi standard (ogni centro partecipante utilizzava un solo regime, tra bendamustina, CHOP o CVP), seguito da obinutuzumab o rituximab in mantenimento nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o parziale nella fase di induzione. La randomizzazione era stratificata per – *regime di chemioterapia*; - *indice FLIPI* (basso (<=1), intermedio (2) o alto (>2); - *regione geografica*.

Nella fase di induzione obinutuzumab è stato somministrato mediante infusione IV a una dose fissa da 1.000 mg i giorni 1, 8 e 15 del ciclo 1 e il giorno 1 dei cicli successivi; il rituximab mediante infusione IV alla dose di 375 mg/m² di superficie al giorno 1 di ogni ciclo. Entrambi gli mAc (obinutuzumab o rituximab) sono stati somministrati per sei cicli di 28 giorni quando associati a bendamustina, e per otto cicli di 21 giorni quando associati a CHOP o a CVP. Al termine del periodo di induzione i pazienti con risposta completa o parziale sono stati trattati con una terapia di mantenimento utilizzando lo stesso mAc utilizzato nella fase di induzione, alla dose di 1000 mg di obinutuzumab o 375 mg/m² di rituximab ogni 2 mesi fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di 2 anni. Non era consentito il cross-over.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS) valutata dallo sperimentatore nei pazienti con linfoma follicolare; gli endpoint secondari includevano la PFS valutata dall'IRC (Independent Review Committee), il tasso di risposta (risposta complessiva ORR=CR o PR; e risposta completa CR), alla fine dell'induzione, valutata da sperimentatore, la sopravvivenza complessiva (OS) e la sicurezza.

I pazienti sono stati arruolati tra Luglio 2011 e Febbraio 2014 in 177 centri di 18 Paesi.

Al baseline, l'età mediana era pari a 60 anni nel gruppo G-Chemio (range 26-88) e a 58 anni nel gruppo R-Chemio (range 23-85). L'81% dei pazienti era caucasico, il 53% era di sesso femminile. Il 79% presentava un punteggio FLIPI ≥ 2 . Il 57% dei pazienti è stato trattato con chemioterapia a base di bendamustina, il 33% con chemioterapia CHOP e il 10% con chemioterapia CVP, senza differenze tra i due gruppi.

Sia nella fase di induzione che in quella di mantenimento la percentuale di pazienti che hanno ricevuto il 90% o più della dose di mAc pianificata era superiore al 99%, senza differenze tra i due bracci; anche la durata di trattamento, in entrambe le fasi, era sovrapponibile tra i due bracci (25 settimane per la fase di induzione, 92 settimane nella fase di mantenimento). Nella fase di induzione, la dose cumulativa mediana è risultata di 8000 mg (range 20-10093) per obinutuzumab e di 4526.5 mg (range 525-7230) per rituximab; nella fase di mantenimento le dosi cumulative mediane sono state pari a 12000 mg (range 1000-12088) e 7679 mg (range 555-12000) rispettivamente per obinutuzumab e rituximab.

Ad un follow-up mediano di 34,5 mesi, relativamente all'endpoint primario (PFS valutata da sperimentatore) la mediana della PFS non era stata raggiunta in nessuno dei due bracci; si erano verificati eventi nel 17% nel braccio G-Chemio (n.101, di cui 21 decessi e 80 progressioni) e nel 24% nel braccio R-Chemio (n.144, di cui 14 decessi e 130 progressioni), HR= 0,66, IC 95% 0,51-0,85; P = 0,001. La stima della PFS a 3 anni era di 80,0% vs 73,3%. I risultati dell'analisi della PFS valutata da IRC (93 pazienti con eventi, di cui 24 decessi e 69 progressioni nel gruppo obinutuzumab e 125 eventi di cui 19 decessi e 106 progressioni nel gruppo rituximab) evidenziano un HR=0,71; IC 95%, 0,54-0,93; P = 0.0138). La percentuale di pazienti con Risposta (CR o CR/PR) alla fine della fase di induzione non era significativamente diversa tra i due bracci. La mediana della OS non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci; la proporzione stimata di pazienti vivi a 3 anni era del 94,0% e 92,1%, rispettivamente per G-Chemio e R-Chemio, senza differenze significative (HR per morte, 0,75; IC 95%, 0,49-1,17; P = 0,21).

Le analisi di sottogruppo per i fattori di stratificazione della randomizzazione non mostrano differenze significative (sulla base del p di interazione), e suggeriscono l'assenza di vantaggio di G-Chemio rispetto a R-Chemio nei pazienti con punteggio FLIPI 0-1 (basso rischio). Gli HR osservati in funzione del sottogruppo chemioterapico erano i seguenti; CHOP (n = 398) HR 0,77 (IC95%: 0,50-1,20), CVP (n = 118) HR 0,63 (IC95%: 0,32-1,21) e bendamustina (n = 686): HR 0,61 (IC al 95%: 0,43, 0,86).

Sono pubblicate anche analisi post-hoc ad un follow-up aggiornato a 41 mesi, che sostanzialmente confermano i risultati sia delle analisi overall sia delle analisi di sottogruppo già riportate nell'articolo di Marcus et al. 2018.

Si è osservato un incremento di eventi avversi di grado 3-5 nel gruppo obinutuzumab rispetto al rituximab (74,6% vs 67,8%). Eventi avversi di grado 5 si sono verificati nel 4% del braccio obinutuzumab e nel 3.4% del braccio rituximab.

Nella scheda tecnica del farmaco è riportato che negli studi registrativi (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) nel iLNH, i pazienti di età pari o superiore a 65 anni hanno manifestato un maggior numero di eventi avversi gravi ed eventi avversi che hanno determinato l'interruzione del trattamento o il decesso rispetto ai pazienti di età < 65 anni. Negli studi registrativi (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) nel iLNH, rispettivamente il 5% (35 su 698) e l'8% (15 su 194) dei pazienti trattati con Gazyvaro aveva compromissione renale moderata (CrCl < 50 ml/min). Questi pazienti hanno manifestato un maggior numero di eventi avversi gravi, eventi avversi che hanno portato al decesso ed eventi avversi che hanno determinato l'interruzione del trattamento rispetto ai pazienti con una CrCl ≥ 50 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con una CrCl < 40 ml / min sono stati esclusi dagli studi.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NICE-UK (21 Marzo 2018): Raccomandazione: Obinutuzumab è raccomandato come una opzione per pazienti adulti con linfoma follicolare avanzato che non hanno ricevuto precedenti trattamenti (ovvero, inizialmente come terapia di induzione con la chemioterapia, e successivamente in monoterapia come terapia di mantenimento) solo se:

- la persona ha un FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) score di 2 o più
- la Ditta fornisce obinutuzumab con lo sconto concordato nel Patient access scheme.

Nel documento del NICE viene motivata la raccomandazione:

La principale evidenza sull'efficacia e sicurezza di obinutuzumab deriva da un trial clinico in corso. Esso mostra che obinutuzumab più chemioterapia seguito da obinutuzumab in mantenimento ritarda la progressione di malattia in misura maggiore rispetto al trattamento attuale. Tuttavia, esso mostra anche che gli eventi avversi indesiderabili sono più frequenti con obinutuzumab che con rituximab. Non ci sono dati sufficienti per sapere con certezza se obinutuzumab prolunga la speranza di vita.

L'analisi economica rivista dalla Ditta si focalizza su sottogruppi ad alto rischio. Obinutuzumab costa di più rispetto a rituximab branded e ancora di più rispetto alla versione biosimilare di rituximab. Tuttavia, utilizzando le "preferred assumptions" e i prezzi scontati per obinutuzumab e rituximab, la stima di costo-efficacia per obinutuzumab più chemioterapia seguito da obinutuzumab in mantenimento, confrontato con rituximab più chemioterapia seguito da rituximab in mantenimento, è inferiore a £30,000 per QALY. Quindi, obinutuzumab è raccomandato come una opzione per il trattamento del linfoma follicolare avanzato non precedentemente trattato in pazienti a rischio più alto.

SMC-Scozia (10 agosto 2018): A seguito di una re-submission nel processo dei farmaci orfani, obinutuzumab (Gazyvaro®) non è raccomandato per l'uso nel NHS Scotland per l'indicazione: obinutuzumab in combinazione con chemioterapia, seguito da obinutuzumab come terapia di mantenimento nei pazienti che hanno avuto una risposta, per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non precedentemente trattato.

CADTH-Canada (1 novembre 2018): La Commissione pERC (Expert Review Committee) non raccomanda il rimborso di obinutuzumab in combinazione con chemioterapia seguito da obinutuzumab in monoterapia nei pazienti con risposta, per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare non precedentemente trattato di stadio II bulky (≥ 7 cm), III o IV.

La Commissione ha effettuato questa valutazione perché, rispetto a rituximab, obinutuzumab ha un modesto miglioramento della PFS, nessuna differenza dimostrata sulla OS, e una moderata ma significativa tossicità (che include reazioni da infusione, neutropenia, infezioni e secondi tumori). pERC aveva incertezze circa il fatto che obinutuzumab risponda al bisogno di un trattamento più efficace. pERC concordava con il Clinical Guidance Panel della pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) sulla difficoltà a comprendere se il modesto beneficio sulla PFS osservato con obinutuzumab fosse clinicamente significativo.

pERC ha concluso che obinutuzumab si allinea con i valori dei pazienti nel fornire un modesto beneficio sulla PFS senza deterioramento della qualità di vita, rispetto a rituximab.

La Commissione ha notato che, al prezzo sottomesso, obinutuzumab rispetto a rituximab non può essere considerato costo-efficace in questa popolazione. Ha anche sottolineato che il potenziale budget impact di obinutuzumab è sottostimato ed è verosimile che sia sostanziale.

HAS-Francia (18 aprile 2018): La Commissione per la trasparenza nel 2018 ha effettuato la seguente valutazione in termini di ASMR (beneficio clinico aggiuntivo), un parametro basato su 5 livelli (I=alto, V=nessuno). Tenuto conto:

- Della evidenza di superiorità della strategia GChemio-G rispetto a Rchemio-R in termini di sopravvivenza senza progressione (PFS),
- Dei limiti metodologici di questa evidenza, nella misura in cui la PFS è stata valutata dagli sperimentatori in uno studio in aperto,
- Dell'assenza di dati robusti sulla sopravvivenza globale (OS) in una malattia a lenta evoluzione e per la quale il disegno dello studio non permetterà di disporre di questi dati sul lungo termine,
- Del profilo di sicurezza globalmente più sfavorevole rispetto ai protocolli a base di rituximab, e in particolare con eventi avversi cardiaci e infettivi più numerosi nel braccio GChemio-G rispetto a Rchemio-R, rispettivamente 13.1% vs 9.7% e 77.3% vs 70%,

la Commissione considera che Gazyvaro in associazione a chemioterapia di induzione seguito da un trattamento di mantenimento con Gazyvaro, non fornisce un beneficio clinico aggiuntivo (ASMR V) in rapporto a rituximab associato a chemioterapia di induzione seguito da un trattamento di mantenimento con rituximab nei pazienti con risposta.

NCPE-Irlanda (Maggio 2018 e Maggio 2019):

A Maggio 2018: obinutuzumab (Gazyvaro®) in combinazione con chemioterapia, seguito da mantenimento con obinutuzumab nei pazienti con risposta per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato che non hanno ricevuto precedenti trattamenti, non deve essere considerato per il rimborso, a meno che la costo-efficacia non sia migliorata rispetto ai trattamenti esistenti. A Maggio 2019 sul sito NCPE (<http://www.ncpe.ie/drugs/obinutuzumab-gazyvaro-for-previously-untreated-advanced-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 totale di obinutuzumab relativo al primo anno di somministrazione per un singolo paziente affetto da Linfoma Follicolare è di € 19.795 se associato a bendamustina e di € 23.394 se associato ai regimi CHOP/CVP.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Obinutuzumab, si stima in Regione un totale massimo di circa 30 pazienti l'anno, da suddividere equamente tra i differenti regimi di associazione (bendamustina e CHOP/CVP); con questa assunzione l'impatto annuale sul budget regionale rispetto all'impiego di rituximab sottocute è stato stimato di circa € 209.000 in più.

*I dati dei costi sono aggiornati a luglio 2019 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

Tenendo conto dei dati sovraesposti circa le evidenze di efficacia e sicurezza di obinutuzumab in combinazione con chemioterapia, seguito da mantenimento con obinutuzumab nei pazienti con risposta rispetto allo stesso schema a base di rituximab per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato che non hanno ricevuto precedenti trattamenti, in base ai pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione valuta:

- che la combinazione obinutuzumab+chemioterapia in induzione seguita da obinutuzumab in mantenimento nei pazienti con risposta, sia una opzione alternativa allo stesso schema a base di rituximab, proponibile in pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato secondo i criteri previsti da Registro AIFA; il trattamento dovrebbe essere riservato a pazienti con elevato tumor burden, evidenziato ad esempio da malattia bulky, o elevati livelli di beta2 microglobulina o malattia particolarmente estesa, e con caratteristiche simili a quelli inclusi nel trial registrativo (PS 0-1, con ClCr > 40 ml/min, assenza di rilevanti comorbidità).

La terapia di mantenimento con obinutuzumab è riservata solo a pazienti che hanno avuto una risposta (completa o parziale) durante la fase di induzione con obinutuzumab+chemioterapia in prima linea. La terapia di mantenimento con obinutuzumab dovrebbe essere continuata fino a progressione di malattia o fino a un massimo di due anni.