

Informativa farmaco: Kymriah e Lunsumio – linfoma follicolare (LF)
Data di redazione: 05.10.2023

Nome commerciale *	Kymriah	Lunsumio						
Principio attivo *	tisagenlecleucel	mosunetuzumab						
Indicazione oggetto di valutazione *	Trattamento di pazienti adulti con LF in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da LF recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti						
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova Indicazione	Nuova entità terapeutica						
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 519/2023 GU n.184 del 08-08-2023	Determina n. 576/2023 GU n.216 del 15-09-2023						
Ditta produttrice	AbbVie	Roche						
ATC e descrizione	L01XL04 – Agenti antineoplastici e immunomodulanti – terapia genica e cellulare	L01XC – Agenti antineoplastici e immunomodulanti – anticorpi monoclonali						
Formulazione	CAR-T - prodotto a base di cellule autologhe geneticamente modificate che contiene cellule T trasdotte ex vivo utilizzando un vettore lentivirale che esprime un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19	Concentrato per soluzione per infusione						
Dosaggio	1,2 x 10 ⁶ - 6,0 x 10 ⁸ cellule T vitali CAR positive - dispersione per infusione - uso endovenoso - sacca - paziente specifico fino a 50 ml max. -1 o più sacche	1 mg; 30 mg						
Posologia	una dose singola per infusione contenente una dispersione per infusione di cellule T vitali CAR-positive in una o più sacche per infusione. La dose è entro un intervallo di 0,6-6 x 10 ⁸ cellule T vitali CAR-positive (non basata sul peso). Vedere la documentazione lotto-specifica di accompagnamento per ulteriori informazioni relative alla dose. per modalità trattamento vedi Allegato 1 Visti RCP e Registro AIFA	Cicli da 21 giorni, ev: <table border="1" data-bbox="979 1261 1378 1429"> <tr> <td>Ciclo 1</td> <td>1 mg (giorno 1) + 2 mg (giorno 8) + 60 mg (giorno 15)</td> </tr> <tr> <td>Ciclo 2</td> <td>60 mg (giorno 1)</td> </tr> <tr> <td>Cicli 3+</td> <td>30 mg (giorno 1)</td> </tr> </table> N. cicli: 8, poi: - se raggiunta risposta completa interrompere - se risposta parziale o malattia stabile aggiungere 9 cicli (per un tot 17 cicli), salvo tossicità non accettabile Visti RCP e Registro AIFA	Ciclo 1	1 mg (giorno 1) + 2 mg (giorno 8) + 60 mg (giorno 15)	Ciclo 2	60 mg (giorno 1)	Cicli 3+	30 mg (giorno 1)
Ciclo 1	1 mg (giorno 1) + 2 mg (giorno 8) + 60 mg (giorno 15)							
Ciclo 2	60 mg (giorno 1)							
Cicli 3+	30 mg (giorno 1)							
Meccanismo di azione	Tisagenlecleucel è una terapia antitumorale immunocellulare autologa che consiste nella riprogrammazione delle cellule T del paziente con un transgene codificante un recettore chimerico per l'antigene (chimeric antigen receptor, CAR) per identificare ed eliminare le cellule che esprimono l'antigene CD19.	Anticorpo bispecifico diretto contro CD3, espresso sulle cellule T e contro CD20, espresso sulle cellule B. Il legame con i due target simultaneamente genera una sinapsi immunologica tra una cellula T citotossica e una cellula B bersaglio con conseguente attivazione della cellula T che causa lisi e morte della cellula B.						



Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No	No
Farmaco orfano	Si	Si
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H	H
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile individuati dalle regioni secondo i criteri minimi stabiliti dall'Agenzia italiana del farmaco (OSP)	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Nota AIFA *	No	No
PT/PHT *	No	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	1 o più sacche secondo dosaggio sopra specificato - € 320.000,00	1 mg, 1fl - € 254,69 30 mg, 1 fl - € 7.640,59
Ulteriori condizioni negoziali	<ul style="list-style-type: none"> • sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate • confermato il pagamento del prezzo di cessione al SSN delle sole unità infuse • La cessione dei lotti fuori specifica (OOS) avviene a titolo gratuito • eliminazione MEA 	sconto SSN sul prezzo ex-factory, come da condizioni negoziali
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)*	<p>Si</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età\geq18 anni; • LF istologicamente confermato, recidivato-refrattario; • Grado 1-3b; • utilizzo in linee 2+; • precedente trattamento con anticorpo monoclonale anti-CD20 e un agente alchilante; • ECOG PS 0-1; • se precedente terapia anti-CD19, deve essere accertata la presenza di antigene CD19; in ogni caso il paziente non può aver già ricevuto CAR-T; • se effettuato precedente allotrapianto di cellule staminali: <ul style="list-style-type: none"> - non deve essere presente GVHD acuta o cronica attiva; - interruzione terapia immunosoppressiva da almeno 6 settimane; - intervallo dal trapianto \geq 12 mesi 	<p>Si</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età\geq18 anni; • LF istologicamente confermato, recidivato-refrattario; • Grado 1-3a; • utilizzo in linee 2+; • precedente trattamento con anticorpo monoclonale anti-CD20 e un agente alchilante; • ECOG PS 0-1;

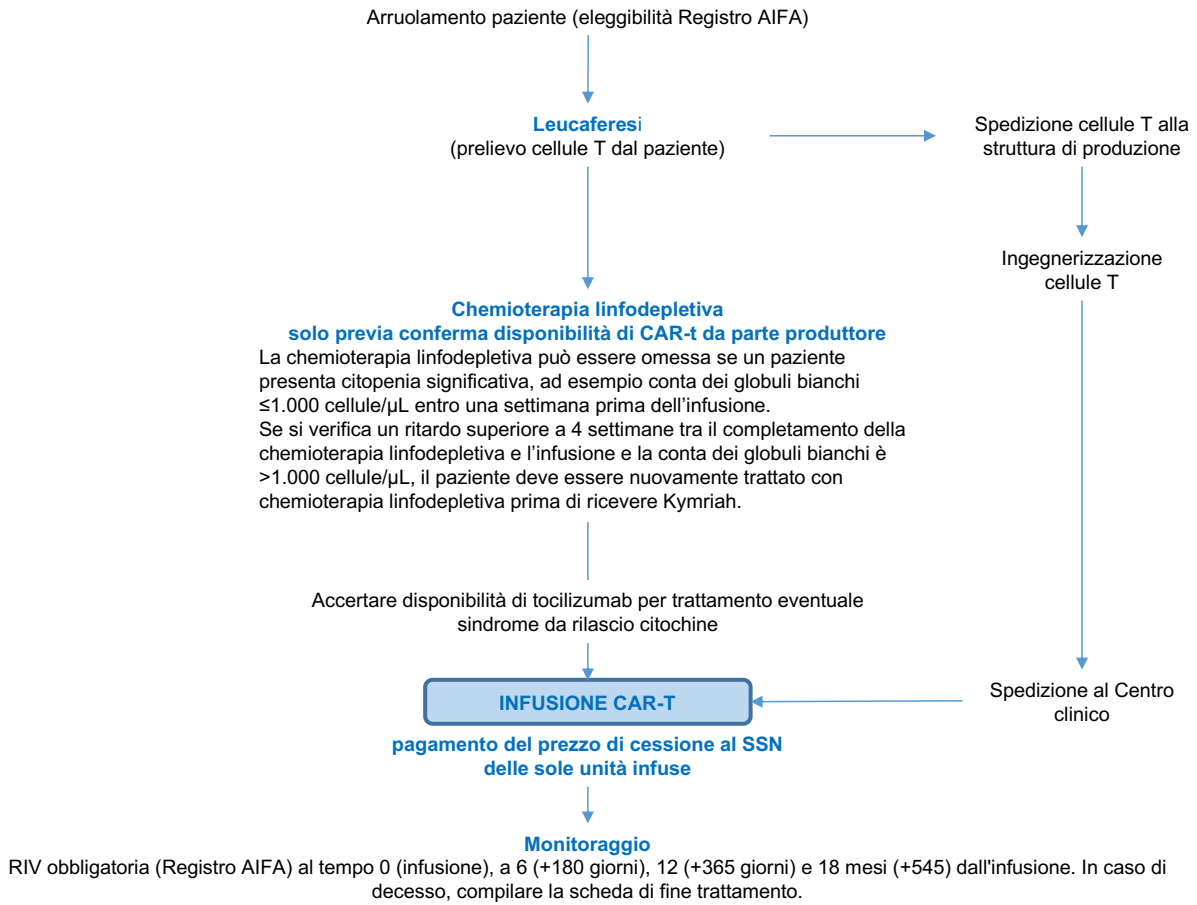
	<p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • infezione attiva HBV/HCV o HIV positivo; • coinvolgimento attivo del SNC da parte della malattia oppure disordini neurologici autoimmuni o infiammatori in fase attiva (come ad es. Sindrome di Guillain-Barré, Sclerosi Laterale Amiotrofica); • storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti; • clearance della creatinina < 60 mL/min; • funzione epatica non adeguata (secondo criteri in Registro AIFA); • frazione di eiezione < 45%, con anomalie clinicamente significative all'ECG, con storia di infarto del miocardio, by-pass aorto-coronarico, angina o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 6 mesi; • funzionalità polmonare non adeguata (dispnea grado > 1, saturazione O₂ <= 90% in aria ambiente, versamento pericardico); • riserva midollare non adeguata (conta assoluta di neutrofili < 1.000/mm³, conta assoluta di linfociti < 300/mm³, piastrine < 50.000/mm³, emoglobina <= 8 g/dL); <p>Altro: RIV obbligatoria al tempo 0 (infusione), a 6 (+180 giorni), 12 (+365 giorni) e 18 mesi (+545) dall'infusione. In caso di decesso, compilare la scheda di fine trattamento.</p>	<p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • coinvolgimento attivo o pregresso del SNC da parte della malattia; • precedente allotrapianto di cellule staminali; • insufficienza renale grave o terminale; • insufficienza epatica grave (Child-Pugh C); • storia di patologia autoimmune (incluse, ma non limitate a: miocardite, polmonite, miastenia gravis, miositi, epatite autoimmune, LES, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, trombosi associata ad anticorpi antifosfolipidi, granulomatosi di Wegener, sindrome di Sjögren, sindrome di Guillain-Barré, sclerosi multipla, vasculiti, glomerulonefriti); • Immunoterapia sistemica che coinvolga i linfociti T (inclusi, ma non limitati a: citochine, MoAbs anti-CTLA-4, MoAbs anti-PD1/anti-PDL1) nell'arco delle 12 settimane precedenti; • Anamnesi positiva per: <ul style="list-style-type: none"> - patologia cardiovascolare significativa (come scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV, aritmia non controllata, angina instabile, infarto del miocardio nell'arco degli ultimi 6 mesi); - patologia polmonare attiva (es. BPCO); - patologie neurologiche (come ad es. vasculiti del SNC, disordini neurodegenerativi oppure ictus o epilessia nell'arco dei due anni precedenti); • infezione attiva da HCV o HBV/HIV positivo <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durata Richiesta Farmaco (RF): 3 settimane (1RF = 1 ciclo; max 17 cicli); • RIV obbligatoria ogni 4 cicli
<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</p>	<p style="text-align: center;">Sì</p> <p>leucemia linfoblastica acuta (0-25 anni) UOC Ematologia Vicenza UOC Ematologia AOVR UOC Oncoematologia Pediatrica AOVR UOC Oncoematologia Pediatrica AOPD</p> <p>linfoma diffuso a grandi cellule B UOC Ematologia Vicenza UOC Ematologia AOVR</p>	<p style="text-align: center;">No</p>

	<i>Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 93/2023</i>	
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p style="text-align: center;">Si</p> <p>Idelalisib Obinutuzumab Rituximab Radioimmunoterapia (Ibritumomab tiuxetan)</p> <p>*Centri autorizzati: I livello ** Centri autorizzati: I livello; II livello, III livello</p> <p style="text-align: center;">Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 25/2023</p>	
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	<p style="text-align: center;">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>	
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	I Centri individuati devono rispondere ai criteri minimi per la somministrazione CAR-t definiti da AIFA.	Il trattamento con mosunetuzumab avverrà in regime di ricovero e il Centro dovrà garantire assistenza adeguata in caso di complicazioni.
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	<p style="text-align: center;">Si,</p> <p>Raccomandazione n. 3 Idelalisib - Linfoma Follicolare (Decreto n. 53 del 8 Giugno 2016). Superata.</p>	
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	Il trattamento con CAR-T potrebbe causare sindrome da rilascio di citochine; pertanto, deve essere garantita la disponibilità di tocilizumab. Vedi Allegato 1	Il trattamento con mosunetuzumab potrebbe causare sindrome da rilascio di citochine; pertanto, deve essere garantita la disponibilità di tocilizumab.
Sintesi degli studi registrativi	<p>Studio CCTL019E2202 di fase 2 a singolo braccio, multicentrico, condotto su pazienti con LF, grado 1-3A, recidivato/refrattario dopo almeno 2 linee di terapia, che abbiano incluso anti-CD20 e alchilante.</p> <p>N = 97</p> <p>Endpoint primario: % risposta completa (CRR) da revisore indipendente</p> <p>Risultati analisi interim: CRR: 66.0% (95% CI: 55.5, 75.4) statisticamente significativo p (1-coda) 0,0025 con limite inferiore IC95%>15%</p> <p>Sicurezza: eventi avversi più frequenti riportati di tutti i gradi (>20%) sono stati sindrome da rilascio citochine (CRS), neutropenia, anemia, cefalea, diarrea e diminuzione della conta dei globuli bianchi. Gli eventi avversi più comuni di grado 3+ più frequenti (≥10%) sono stati neutropenia (42,3%), diminuzione della conta dei neutrofili (17,5%),</p>	<p>Studio GO29781 di fase I/Ib (Fase I/II secondo protocollo v12) in aperto, multicentrico su mosunetuzumab monoterapia e in combinazione con atezolizumab in pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B recidivante o refrattario e leucemia linfocitica cronica.</p> <p>N = 90 pazienti hanno ricevuto la dose autorizzata del farmaco (popolazione di efficacia)</p> <p>Endpoint primario: % risposta completa (CRR) da revisore indipendente</p> <p>Risultati: CRR: 60,0% (95% CI: 49.1, 70.2) %pz liberi da evento a 12 mesi: 61,8% L'82% dei pazienti ha ricevuto non più di 8 cicli.</p> <p>eventi avversi più frequenti riportati di tutti i gradi (>20%) sono stati sindrome da rilascio citochine (CRS), eventi neurologici, neutropenia, infezioni Tra gli eventi avversi seri più frequenti le infezioni (16,4%)</p>



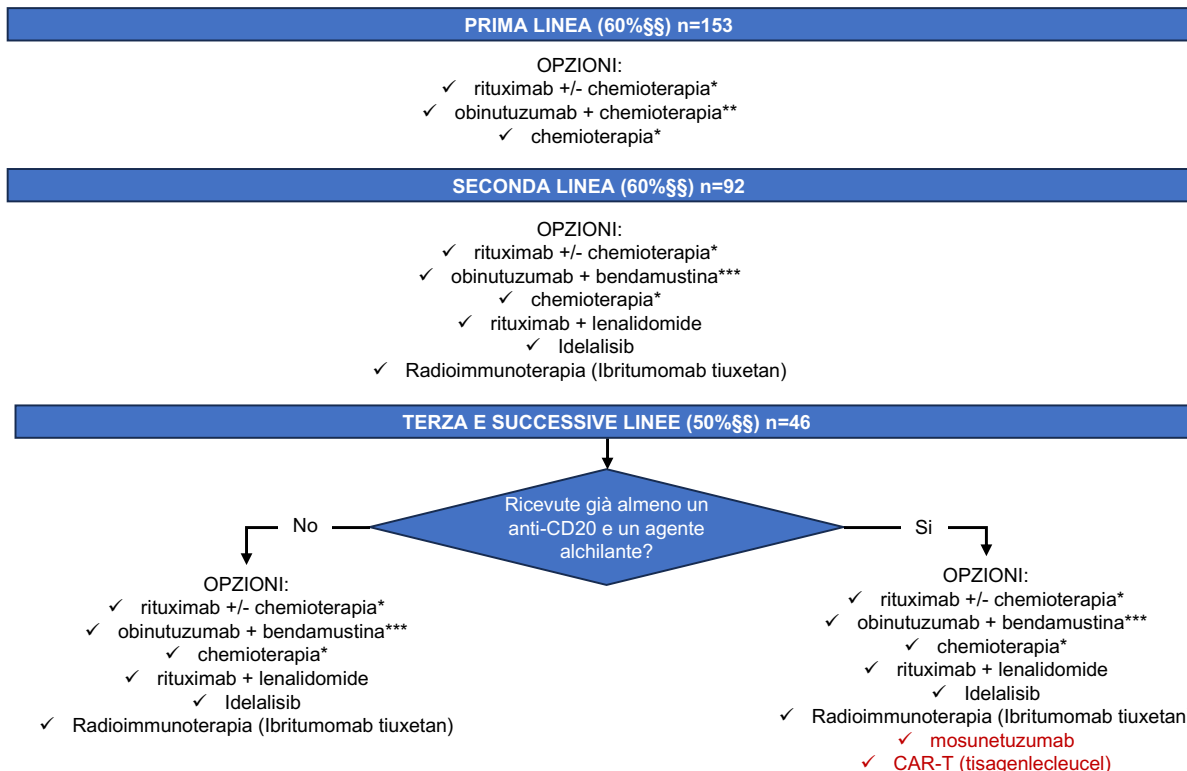
	<p>diminuzione della conta leucocitaria (17,5%), anemia (16,5%), neutropenia febbrile (12,4%) e trombocitopenia (11,3%).</p> <p>Gli eventi di CRS sono stati di grado 1-2, a parte un decesso avvenuto più di un anno dopo l'infusione, attribuito dallo sperimentatore a un'insorgenza tardiva della CRS e descritto di seguito.</p> <p>EPAR <i>Kymriah</i>, Procedure No. EMEA/H/C/004090/II/0044</p> <p>EPAR <i>Lunsumio</i>, Procedure No. EMEA/H/C/005680/0000</p>
Principali comparatori	<p>rituximab +/- chemioterapia* obinutuzumab + bendamustina*** chemioterapia* rituximab + lenalidomide Idelalisib</p> <p>Vedi Allegato 2 e 3</p>
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	Vedi Allegato 2
Stima dei pazienti in Regione Veneto 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.	<p>Tenuto conto dell'epidemiologia condivisa con i Clinici (Allegato 2):</p> <p>Kimriah: circa 7-8 pazienti/anno mosunetuzumab: 40-50 pazienti/anno</p>
Indicazioni della CTRF	
<p>La Commissione ritiene opportuno raccomandare che la scelta terapeutica avvenga sulla base delle caratteristiche del paziente, del costo della terapia e dell'aspetto organizzativo, tenuto conto che tisagenlecleucel è una CAR-T.</p>	

Allegato 1 – Modalità utilizzo Kymriah



Allegato 2. Place in therapy

LINFOMA FOLLICOLARE (incidenza 255 casi /anno§)



§ Registro Tumori Veneto - incidenza osservata nel biennio 2018-2019, normalizzata per la popolazione Istat 2022

§§Stima Clinici

*Chemioterapia: CHOP, CVP, clorambucile, bendamustina, ciclofosfamide

** Chemioterapia: CHOP, CVP, bendamustina (con Registro AIFA)

*** indicato e rimborsato in pazienti 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 (con Registro AIFA)

Esito valutazione ai fini dell'innovatività AIFA

	Bisogno terapeutico	Valore terapeutico aggiunto	Qualità evidenze
Kymriah	MODERATO	MODERATO	MOLTO BASSA
Mosunetuzumab	non valutato ai fini innovatività		

<https://www.aifa.gov.it/web/quest/farmaci-innovativi>