



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

PONATINIB - ICLUSIG[®]

Indicazioni in esame:

leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo in pazienti adulti resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Raccomandazione n. 8

data di redazione: aprile 2016

Documento approvato nella seduta del 21.4.2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 952/2013

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**Membri (votanti)**

SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)

ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

AMBROSETTI Achille, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

CONFORTI Anita, Ricercatrice Servizio di Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

DONATO Daniele, Direttore Sanitario ff - Azienda Ospedaliera Padova

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale - SIMG

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 9 Treviso

LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS - Verona

REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova

RODEGHIERO Francesco, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 6 Vicenza

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

TAGARIELLO Giuseppe, Direttore UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 8 Asolo

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

Supporto metodologico

POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Segreteria

RONI Chiara Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

TROJNIAK Marta Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)

- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.



Allegato C al Decreto n. 54 del 8 giugno 2016

Nome Commerciale	ICLUSIG®	
Principio Attivo	Ponatinib	
Ditta Produttrice	Ariad Pharma Ltd	
ATC	L01XE24	
Formulazione	Compresse rivestite	
Dosaggio	15-45 mg	
Categoria Terapeutica	Inibitore delle proteine chinasi	
Innovazione terapeutica	No	
Farmaco orfano	Sì	
Indicazione oggetto di valutazione	Leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non e' clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali e' stata identificata la mutazione T315I	
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/	
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo, internista (RNRL)	
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results Tetto di spesa: in caso di superamento di una soglia Ex Factory di 11,5 Mln di fatturato nei primi 12 mesi la ditta è chiamata al ripiano dello sfondamento attraverso payback. In caso di superamento di una soglia Ex Factory di 26 Mln di fatturato complessivo nei primi 24 mesi la ditta è chiamata al ripiano dello sfondamento attraverso payback.	
Prezzo SSN	60 cpr 15 mg = € 5.950,00	30 cpr 45 mg =€ 5.950,00
Registro AIFA	Sì <i>Criteri di eleggibilità:</i> -LMCcon romosoma Ph+ o riarrangiamento BRC-ABL1; -precedentemente trattamento con imatinib o dasatinib; -imatinib e dasatinib non rappresentano opzioni terapeutiche appropriate; -in assenza di mutazione T315I, il paziente non deve essere candidabile al trapianto; -quantificazione delle cellule Ph+ e determinazione delle anomalie cromosomiche attraverso analisi citogenetica e determinazione della percentuale di proteina BCR-ABL1 mediante PCR quantitativa. Sono esclusi pazienti con: (i) ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata; (ii) intolleranza ereditaria a galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio	

Gazzetta Ufficiale n. 286 del 10-12-2014 e Gazzetta Ufficiale n. 66 del 20-3-2015; *Prezzo ex factory, IVA 10% esclusa

Aggiornamento 14/04/2016

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

In pazienti adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo resistenti o intolleranti a dasatinib oppure nei quali è stata identificata la mutazione T315I, è raccomandabile l'utilizzo di ponatinib?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: assenti

costo rispetto alle alternative: assenza di alternative

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso per ponatinib nel quesito specifico è compreso tra il 30-60% della popolazione candidabile al trattamento.

Votazione del Gruppo di Lavoro (9 votanti presenti): 4 “Raccomandato”, 5 “Moderatamente Raccomandato”.

Rapporto benefici/rischi: nello studio registrativo di fase II, il tasso di risposta ematologica maggiore è stato 50% in pazienti senza mutazione T315I e 36% in quelli con la mutazione T315I. La sopravvivenza complessiva mediana è stata di otto mesi. Ponatinib è caratterizzato da tossicità cardiovascolare e tutti i pazienti con fattori di rischio devono essere attentamente monitorati.

Qualità delle evidenze: le evidenze sono riferite ad una sottopopolazione di uno studio di fase II, pertanto sono state ritenute di qualità bassa.

Alternative terapeutiche: assenti

Costo rispetto alle alternative: assenza di alternative

Ponatinib rappresenta l'ultima linea di trattamento per i pazienti con LLA ed è la prima terapia con indicazione in pazienti con mutazione T315I.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è una patologia eterogenea caratterizzata dalla proliferazione non controllata dei linfoblasti, delle cellule B o T nel midollo e nel sangue periferico e negli altri organi.

Clinicamente i pazienti presentano emorragie, infezioni e/o dolore osseo. L'analisi citofluorimetrica e morfologica dei linfoblasti maligni è fondamentale per la diagnosi secondo i criteri WHO. La LLA è associata alla presenza dell'anomalia citogenetica Ph+ nel 20-30% dei pazienti adulti ed è caratterizzata dalla traslocazione cromosomica t(9;22)(q34;q11.2) e dalla conseguente espressione della proteina di fusione a BCR-ABL1¹.

Il trattamento di prima scelta è imatinib inibitore tirosin chinasi (TKI di prima generazione), seguito in caso di resistenza o intolleranza, da dasatinib, TKI di seconda generazione. Il trapianto allogenico di cellule staminali (AlloSCT) può rappresentare una terapia di consolidamento^{2,3}.

Lo scopo del trattamento deve essere l'annientamento, per quanto possibile, delle cellule tumorali, che avviene progressivamente durante il corso della terapia. Qualora ci sia risposta al trattamento, sarà possibile riscontrare in un primo tempo la normalizzazione dei parametri ematologici (risposta ematologica), in un secondo tempo l'azzeramento delle cellule tumorali (Ph+) rilevabili a livello midollare (risposta citogenetica) e, infine, la scomparsa delle tracce della proteina di fusione BCR-ABL1, caratteristica delle cellule tumorali (risposta molecolare). La risposta al trattamento deve essere pertanto misurata a intervalli regolari di tempo dall'inizio della terapia (almeno ogni 3-6 mesi) e a tre livelli, ematologico, citogenetico e molecolare^{2,4,5}.

Ponatinib è un potente inibitore della proteina di fusione BCR-ABL, sia wild type sia mutata (compresa quella con mutazione T315I che conferisce resistenza a tutti gli altri TKI)⁶.

Posologia: 45 mg/die, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib deve essere valutato il profilo cardiovascolare del paziente e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente sia prima che durante il trattamento. Da valutare l'interruzione del trattamento in assenza di risposta ematologica completa (CHRⁱ) entro tre mesi.

Efficacia. Nello studio di fase II⁷, multicentrico, in aperto, a singolo braccio sono stati arruolati 449 pazienti adulti con ECOG PSⁱⁱ 0-1, con o senza mutazione T315I e con LMC in FC (270), o in FA (85) o in FB (62) o con LLA Ph+ (32). I pazienti dovevano essere resistenti o intolleranti a precedente trattamento con dasatinib e/o nilotinib e dovevano avere adeguata funzionalità renale ed ematologica e intervallo QT normale.

I pazienti inclusi (età mediana 59 anni) erano stati trattati in precedenza con due TKI (39%) o tre TKI (51%) e sono poi stati trattati con ponatinib 45 mg/die. Il follow-up mediano complessivo per tutti i pazienti è stato di 15 mesi.

Il tasso di risposta ematologica maggiore (MHRⁱⁱⁱ), endpoint primario, è stato 50% in pazienti senza mutazione T315I e 36% in quelli con la mutazione T315I.

La sopravvivenza mediana di tutti i pazienti con leucemia mieloide cronica o LLA è stata di otto mesi.

ⁱ Risposta ematologica completa (CHR) definita in presenza di: Conta delle piastrine < 450 x 10⁹/l, conta dei globuli bianchi (WBC) < 10 x 10⁹/l, nessun granulocito immaturo, basofili < 5%, milza non palpabile.

ⁱⁱ Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

ⁱⁱⁱ risposta ematologica maggiore (risposta ematologica completa + nessuna evidenza di leucemia)

Sicurezza. Nello studio di fase II⁷, dopo una durata mediana di trattamento di 12,8 mesi gli eventi non-ematologici più frequenti sono stati: rash (34%), secchezza della pelle (32%) e dolori addominali (22%), per la maggior parte di grado 1-2; quelli seri sono stati pancreatiti (5%), dolore addominale, incremento delle lipasi (2%), diarrea, ipertensione e infarto del miocardio (1%). Gli eventi ematologici più frequenti sono stati invece: trombocitopenia (34%), neutropenia (19%) ed anemia (13%), per la maggior parte di grado 3-4; quelli seri sono stati trombocitopenia (2%), neutropenia, anemia, neutropenia febbrile e pancitopenia (1%). 18 pazienti sono morti nel corso dello studio, di cui almeno cinque sono morti correlate all'uso di ponatinib. Il tasso di interruzione per eventi avversi è stato del 12%. Gli eventi avversi che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati: trombocitopenia (4%); sindrome mielodisplastica, sepsi, polmonite, infarto cerebrale e insufficienza cardiaca, ciascuno in 0,4% dei pazienti.

Ponatinib è stato inoltre associato ad un maggior rischio di eventi trombotici arteriosi e venosi, aumentato con il prolungamento del follow-up degli studi clinici di fase 1 e fase 2, ancora in corso. Per questo motivo la ditta produttrice in accordo con EMA e AIFA ha emesso nel dicembre 2013 una nota informativa con la quale si mettono al corrente i clinici prescrittori dell'ampliamento delle avvertenze circa il rischio di eventi vascolari occlusivi associato a ponatinib, fornendo inoltre istruzioni sulle modalità di gestione di tale rischio⁸.

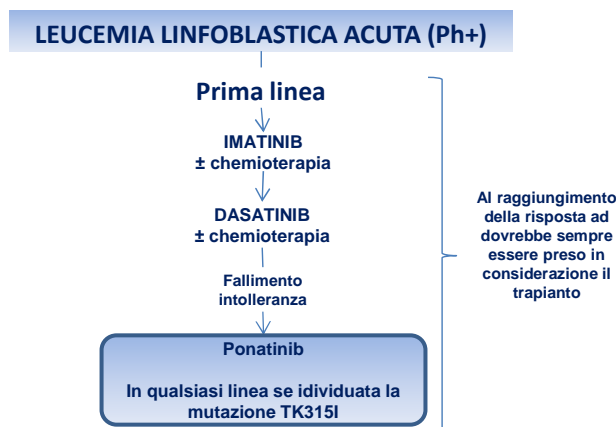
Qualità delle evidenze. La principale criticità delle evidenze è l'assenza di uno studio randomizzato e controllato di fase III per ciascuna delle tipologie di pazienti valutate.

Place in therapy e costi. Ponatinib rappresenta l'ultima linea di trattamento per i pazienti con LLA ed è la prima terapia con indicazione in pazienti con mutazione T315I (Figura 1).

Considerando una durata mediana di terapia di 2,8 mesi (dato riportato in EPAR), il costo terapia stimato al netto dell'ipotetico sconto derivante dall'accordo di Payment by result contrattato dalla ditta con AIFA è pari a €12.351.

Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (quando praticabile, considerando l'età, il rischio trapiantologico e la disponibilità di un donatore), è considerato un trattamento di consolidamento e, nella Regione del Veneto è valorizzato a € 39.758,72 come da DRG ospedaliero 481 "trapianto di midollo osseo"⁹.

Figura 3. Place in therapy di ponatinib nella leucemia linfoblastica acuta



BIBLIOGRAFIA

- ¹ OA et al. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016, 99: 189–199
- ² Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 2012; (Supplement 7): vii72–vii77
- ³ Radich J. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Semin Hematol* 2010;47:354-61
- ⁴ Baccarani M et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-1820
- ⁵ Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009, 27:6041-51
- ⁶ Ponatinib (Iclusig). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- ⁷ Cortes JE et al. Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.
- ⁸ Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) dicembre 2013 - Iclusig (ponatinib): aggiornamento sul rischio di eventi vascolari occlusivi.
- ⁹ Dgr Veneto n. 1805 del 08 novembre 2011 - Allegato A.