



*Regione del Veneto*

Area Sanità e Sociale

**RACCOMANDAZIONI**

***Leucemia linfatica cronica (LLC), in adulti***

**IBRUTINIB (IMBRUVICA)**

Trattamento della LLC precedentemente non trattata, in adulti

Trattamento della LLC dopo almeno una precedente terapia, in adulti

**IDELALISB (ZYDELIG)**

Trattamento, in associazione con rituximab, della LLC dopo almeno una precedente terapia, in adulti

Trattamento di prima linea, in associazione a rituximab, della LLC in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie

**OBINUTUZUMAB (GAZYVARO)**

Trattamento, in associazione a clorambucile, della LLC non pretrattata in pazienti adulti con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena

**VENETOCLAX (VENCLIXTO)**

Trattamento, in associazione con rituximab, della LLC dopo almeno una terapia precedente, in adulti

Trattamento in monoterapia della LLC senza del17p/TP53 in adulti che hanno fallito chemioimmunoterapia e un inibitore di BCR

Trattamento in monoterapia della LLC con delezione o mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore mdi BCR

**Raccomandazione n. 19**

Data di aggiornamento giugno 2021

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici**

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR 36/2019, nella seduta del 13.5.2021

**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  
MINESSO 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 Ospedaliera 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

---

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 approvato 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](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto  
email: [hta@azero.veneto.it](mailto:hta@azero.veneto.it)

## INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente – la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

## METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- A. una raccomandazione che terrà conto di:
  - A.1. criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
  - A.2. valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
  - A.3. *place in therapy*;
- B. la stima del numero dei pazienti

## A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

- (i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);
- (ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.

### A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni

apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

## A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della determina 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

**A.2.1. bisogno terapeutico**, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

**A.2.2. valore terapeutico aggiunto**, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

**A.2.3. qualità delle evidenze**, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*). Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a

quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.

Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.

Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

## A.3 Place in therapy

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

### A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.

L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

- indicazione rimborsata AIFA;
- tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;

-principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

### **A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano**

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m<sup>2</sup> (1,7 m<sup>2</sup> per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti vengono utilizzati per predisporre tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti: tali tabelle vengono illustrate al Gruppo di lavoro che ne tiene conto ai fini della Raccomandazione.

Poiché gli sconti SSN applicati sono confidenziali, queste tabelle non sono inserite nel Documento di Raccomandazione ma vengono messe a disposizione

dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere delle rispettive Aziende ULSS, Ospedaliere, I.R.C.C.S. e Strutture Private Accreditate.

Il GdL potrà completare la *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

**Monitoraggio:** La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione.

### **B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI**

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

**Monitoraggio:** la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

### **Referenze**

[1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)

[2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018

[3].GRADE Series;

<http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>

[4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009

**INDICE**

<b>ABBREVIAZIONI.....</b>	<b>7</b>
<b>SCHEDE DEI FARMACI.....</b>	<b>8</b>
<b>SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI.....</b>	<b>10</b>
<b>1. ANALISI DELLE EVIDENZE .....</b>	<b>13</b>
1.1 Inquadramento della patologia.....	13
1.2 Analisi delle evidenze sui farmaci in valutazione.....	13
1.2.1 IBRUTINIB .....	13
1.2.2 IDELALISIB.....	15
1.2.3 OBINUTUZUMAB .....	16
1.2.3 VENETOCLAX.....	18
<b>2. PLACE IN THERAPY .....</b>	<b>20</b>
2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano .....	20
2.1.1. LLC in prima linea (Tabella 3a) .....	20
2.1.2. LLC recidivata/refrattaria (Tabella 3b).....	20
2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano .....	23
2.2.1. LLC in prima linea.....	23
2.2.2. LLC recidivata refrattaria.....	23
<b>3. STIMA NUMERO PAZIENTI.....</b>	<b>24</b>
<b>4. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA .....</b>	<b>25</b>
<b>ALLEGATO - Valutazioni integrali di AIFA .....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>29</b>

**ABBREVIAZIONI**

<b>BEN:</b>	bendamustina
<b>BR:</b>	bendamustina+rituximab
<b>CL:</b>	clorambucile
<b>cpr</b>	compresse
<b>ev</b>	endovena
<b>gg</b>	giorni
<b>HR:</b>	<i>hazard ratio</i>
<b>IDELA:</b>	idelalisib
<b>ITT:</b>	<i>intention to treat</i>
<b>LLC:</b>	leucemia linfatica cronica
<b>MRD:</b>	malattia minima residua
<b>OBI:</b>	obinutuzumab
<b>OFA:</b>	ofatumumab
<b>ORR:</b>	Risposta complessiva
<b>OS:</b>	sopravvivenza globale
<b>os</b>	somministrazione orale
<b>PFS:</b>	sopravvivenza libera da progressione
<b>RCT:</b>	studio randomizzato e controllato
<b>RR:</b>	recidivata refrattaria
<b>RTX</b>	rituximab
<b>sett</b>	settimana
<b>VEN:</b>	venetoclax

**SCHEDA DEI FARMACI**

<b>Nome commerciale</b>	<b>IMBRUVICA [1]</b>		<b>ZYDELIG [2]</b>	
<b>Principio attivo</b>	<b>IBRUTINIB</b>		<b>IDELALISIB</b>	
<b>Ditta Produttrice</b>	Janssen-Cilag		Gilead Sciences	
<b>ATC</b>	L01XE27		L01XX47	
<b>Formulazione</b>	Capsule rigide		Compresse rivestite con film	
<b>Dosaggio</b>	140 mg		100 mg - 150 mg	
<b>Categoria Terapeutica</b>	Anticorpi monoclonali		Agenti antineoplastici	
<b>Indicazione oggetto di valutazione</b>	In monoterapia per la LLC precedentemente non trattata, in adulti	In monoterapia per la LLC dopo almeno una precedente terapia, in adulti	In associazione con rituximab per la LLC con del17p/TP53 in adulti non idonei ad altre terapie	In associazione con rituximab, per la LLC dopo almeno una precedente terapia, in adulti
<b>Posologia</b>	420 mg/die, os, fino a progressione o tossicità inaccettabile		150 mg bid, os	
<b>Farmaco orfano</b>	Sì		No	
<b>Innovazione terapeutica</b>	Innovatività condizionata (scaduta)	Sì (scaduta)	Non valutato ai fini dell'innovatività	
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	H		H	
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-oncologo, ematologo (RNRL)		Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RNRL)- ematologo, oncologo.	
<b>Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%</b>	140 mg, 90 cps- € 6.066,15 140 mg, 120 cps - € 8.088,20		100 mg, 1 fl 60 cpr - € 4.000,00 150 mg, 1 fl 60 cpr - € 4.000,00	
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate su prezzo ex-factory		Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate su prezzo ex-factory	
<b>Registro AIFA</b>	<p><b>Criteri di eleggibilità</b>                      LLC precedentemente non trattata, in paziente non candidabile a FCR, distinguendo come segue:</p> <p><i>con del17p/TP53:</i>                      - età: ≥18 anni;                      - ECOG: 0-4</p> <p><i>senza del17p/TP53:</i>                      - età: ≥70 anni;                      - età: 65-69 anni, se in presenza di almeno una delle seguenti comorbilità: CICr &lt;70 mL/min (formula di Cockcroft-Gault); conta piastrinica &lt;100.000/μL o emoglobina &lt;10 g/dL; citopenia autoimmune clinicamente manifesta (anemia emolitica autoimmune o trombocitopenia autoimmune); ECOG 1 o 2;                      - ECOG: 0-2</p> <p><b>Criteri di esclusione (per entrambe le indicazioni)</b>                      - insufficienza epatica grave (Child Pugh C);                      - uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni</p>	<p><b>Criteri di eleggibilità</b>                      - età ≥18 anni;                      - LLC dopo almeno una precedente terapia;                      - ECOG 0-2</p>	<p><b>Criteri di eleggibilità</b>                      - età ≥18 anni;                      - LLC in paziente non candidabile a chemioimmunoterapia;</p>	<p><b>Criteri di eleggibilità</b>                      - età ≥18 anni;                      - dopo almeno una precedente linea di terapia</p>
<b>Misure minimizzazione rischio infezioni</b>	/		<p><b>Criteri di esclusione (per entrambe le indicazioni)</b>                      - Uso concomitante di alfuzosina, amiodarone, chinidina, quetiapina, pimozide, ergotamina, diidroergotamina, cisapride, lovastatina, simvastatina, salmeterolo, sildenafil, midazolam, triazolam;                      - uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni</p> <p>• Il trattamento con idelalisib non deve essere iniziato in pazienti con qualsiasi evidenza di infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in corso.                      • Tutti i pazienti devono ricevere, durante il trattamento con idelalisib, una profilassi per la <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP), che deve proseguire per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la sospensione di idelalisib, in base al giudizio clinico e ai fattori di rischio del paziente (trattamento concomitante con corticosteroidi e una neutropenia prolungata);                      • E' raccomandato un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da citomegalovirus (CMV) nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento con idelalisib o che presentino evidenze di infezione da CMV all'anamnesi.                      I pazienti con viremia da CMV che non presentano segni clinici di infezione da CMV devono essere altresì monitorati con attenzione. Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib. L'assunzione di idelalisib può essere ripresa se l'infezione si risolve e se i benefici di una ripresa di idelalisib sono considerati superiori ai rischi. Tuttavia, in caso di ripresa, deve essere presa in considerazione una terapia preventiva anti-CMV.</p>	



Nome commerciale	GAZYVARO	VENCLIXTO		
Principio attivo	OBINUTUZUMAB	VENETOCLAX		
Ditta Produttrice	Roche	Abbvie		
ATC	L01XC15	L01XX52		
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione	Compresse rivestite con film		
Dosaggio	1.000 mg	100 mg - 10 mg - 50 mg		
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali	Agenti antineoplastici		
Indicazione oggetto di valutazione	In associazione a clorambucile, LLC in adulti non pretrattati e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena	In associazione con rituximab per adulti LLC dopo almeno una terapia precedente	Monoterapia per LLC con del17p/TP53 in adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore mdi BCR	Monoterapia per LLC senza del17p/TP53 in adulti che hanno fallito chemioimmunoterapia e un inibitore di BCR
Posologia	Somministrazione ev, in cicli da 28 giorni: -ciclo 1: 1.000 mg suddivisi nei giorni 1 e 2; 1.000 mg nei giorni 8 e 15; -cicli 2-6: 1.000 mg il giorno 1	<b>Venetoclax (os):</b> sett 1: 20 mg/die x7gg sett 2: 50 mg/die x7gg sett 3: 100 mg/die x 7gg sett 4: 200 mg/die x7gg sett 5: 400 mg/die x 7 gg sett 6+: 400 mg/die, fino a progressione o tossicità inaccettabile, max 24 mesi a partire dal giorno 1 del ciclo 1 di rituximab <b>Rituximab (ev):</b> deve essere dalla sett 6	<b>Venetoclax (os):</b> sett 1: 20 mg/die x7gg sett 2: 50 mg/die x7gg sett 3: 100 mg/die x 7gg sett 4: 200 mg/die x7gg sett 5: 400 mg/die x 7 gg sett 6+: 400 mg/die, fino a progressione o tossicità inaccettabile	<b>Venetoclax (os):</b> sett 1: 20 mg/die x7gg sett 2: 50 mg/die x7gg sett 3: 100 mg/die x 7gg sett 4: 200 mg/die x7gg sett 5: 400 mg/die x 7 gg sett 6+: 400 mg/die, fino a progressione o tossicità inaccettabile
Farmaco orfano	No	No		
Innovazione terapeutica	SI (scaduta)	Innovatività condizionata	Non valutato ai fini innovatività	Non valutato ai fini innovatività
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H	H		
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- oncologo ed ematologo (RNRL).		
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	1.000 mg, 1 fl - € 3.970,00 [2]	100 mg, 112 cpr - € 6.919,03 / 100 mg, 14 cpr - € 864,88 / 100 mg, 7 cpr - € 432,44 / 10 mg, 14 cpr - € 86,49 / 50 mg, 7 cpr - € 216,22		
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN obbligatorio [2]	Sconto SSN obbligatorio [3]		
Registro AIFA	<p><b>Criteri di eleggibilità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>età ≥18 anni;</li> <li>LLC non precedentemente trattata</li> <li>paziente non in grado di tollerare la tossicità associata ad una terapia a dose piena di fludarabina;</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>epatite attiva (p.e. HBsAg+);</li> <li>infezione attiva (batterica, virale, fungina) che richiede trattamento sistemico</li> </ul>	<p><b>Criteri di eleggibilità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>età ≥18 anni;</li> <li>LLC già trattata con 1, 2 o 3 precedenti linee di terapia;</li> <li>paziente informato a non sottoporsi a immunizzazione con vaccini vivi durante venetoclax e, successivamente, fino al recupero delle cellule B</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione (per tutte le indicazioni di venetoclax)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>insufficienza renale grave;</li> <li>uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A;</li> <li>uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni;</li> <li>pregresso trapianto allogenico di cellule staminali; citopenia autoimmune o altra patologia autoimmune attiva; infezione sistemica; trasformazione di Richter</li> </ul> <p>In considerazione del rischio di TLS, effettuare una valutazione del carico tumorale, compresa valutazione radiologica ed ematochimica (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina), e correggere eventuali anomalie preesistenti.</p>	<p><b>Criteri di eleggibilità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>età ≥18 anni;</li> <li>LLC con del17p/TP53 pazienti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore mdi BCR;</li> <li>paziente informato a non sottoporsi a immunizzazione con vaccini vivi durante venetoclax e, successivamente, fino al recupero delle cellule B</li> </ul>	<p><b>Criteri di eleggibilità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>età ≥18 anni;</li> <li>LLC senza del17p/TP53 e precedentemente trattata con chemioimmunoterapia e inibitore di BCR;</li> <li>paziente informato a non sottoporsi a immunizzazione con vaccini vivi durante il trattamento con venetoclax e, successivamente, fino al recupero delle cellule B</li> </ul>

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI  
Farmaci utilizzabili in prima linea**

FARMACO	IBRUTINIB	OBI+CL	VENETOCLAX	IDELA+RTX
<b>INDICAZIONE</b>	LLC, prima linea, a prescindere da del17p/TP53	LLC, prima linea, in pazienti non idonei a regimi con fludarabina a dose piena (utilizzata solo in assenza di del17p/TP53)	LLC con del17p/TP53 in pazienti non idonei a inibitori di BCR	LLC in pazienti con del17p/TP53 e non idonei ad altre terapie
<b>RACCOMANDAZIONE</b>	<b>POSITIVO DEBOLE</b>	<b>POSITIVO DEBOLE</b>	<b>POSITIVO DEBOLE</b>	<b>POSITIVO DEBOLE</b>
<b>Report innovatività AIFA</b>	PRESENTE	ASSENTE (valuta il GdL)	ASSENTE (valuta il GdL)	ASSENTE (valuta il GdL)
<b>Criteri prescrittivi AIFA</b>	Solo in pazienti non candidabili a FCR, con restrizioni per età/comorbidità/ECOG (vedi Scheda pg. 9)	Eleggibilità secondo indicazione EMA (vedi Scheda pg. 8)	Eleggibilità secondo indicazione EMA (vedi Scheda pg. 8)	Eleggibilità secondo indicazione EMA (vedi Scheda pg. 9)
<i>Elementi di valutazione</i>				
<b>Valore clinico</b>	<p>La popolazione target nella pratica clinica include i pazienti privi di del17p/TP53 che non siano candidabili a FCR. In tale setting, le principali opzioni ad oggi utilizzate sono ibrutinib che ha dimostrato un vantaggio di PFS in una popolazione molto selezionata per età/comorbidità, e la chemioimmunoterapia (RTX+BEN o RTX+CL), il cui utilizzo può essere limitato a causa di problemi di tollerabilità. Il bisogno terapeutico rimane aperto e deriva dalla necessità di nuove terapie che prevengano efficacemente le recidive, aumentando la OS, con profili di tollerabilità migliori che consentano il trattamento dei pazienti anche in presenza di comorbidità.</p> <p><i>MODERATO: ...si riconosce la presenza di molteplici alternative terapeutiche a disposizione in questo setting caratterizzate però da efficacia moderata o eccessiva tossicità, (vedi giudizio AIFA integrale in allegato)</i></p>	<p>La popolazione target nella pratica clinica include i pazienti privi di del17p/TP53 che non siano candidabili a FCR. In tale setting, le principali opzioni ad oggi utilizzate sono ibrutinib che ha dimostrato un vantaggio di PFS in una popolazione molto selezionata per età/comorbidità, e la chemioimmunoterapia (RTX+BEN o RTX+CL), il cui utilizzo può essere limitato a causa di problemi di tollerabilità. Il bisogno terapeutico rimane aperto e deriva dalla necessità di nuove terapie che prevengano efficacemente le recidive, aumentando la OS, con profili di tollerabilità migliori che consentano il trattamento dei pazienti anche in presenza di comorbidità.</p> <p>La terapia ha dimostrato superiorità in termini di PFS vs CL e vs RTX+CL. Quest'ultima rappresenta una delle terapie tutt'ora utilizzata in pazienti ultrasensitacque. Principali eventi avversi: citopenie, reazioni al sito di infusione, infezioni. Ha lo svantaggio di essere una terapia endovenosa, sebbene con durata limitata ad un massimo di 6 cicli.</p>	<p>I risultati di efficacia riscontrati nello studio di riferimento sono ritenuti particolarmente rilevanti nei pazienti con del17p/TP53, che non rispondono ai trattamenti tradizionali. Venetoclax è la terapia di prima scelta in questo setting. Terapia interamente orale.</p> <p>Inficiata dall'assenza di RCT Popolazione limitata</p>	<p>I risultati di efficacia disponibili sui pazienti con del17p/TP53 sono molto limitati, dato lo scarso campione arruolato nello studio a singolo braccio disponibile. Il rischio di infezioni necessita notevole attenzione nella gestione di questa terapia, come richiamato nelle note EMA/AIFA.</p> <p>Inficiata dall'assenza di RCT Popolazione limitata</p>
<b>Analisi evidenze del farmaco e delle altre opzioni in terapia (Tabella 3a)</b>	<p><i>MODERATO: ...si riconosce che Imbrvica rappresenta una efficace alternativa terapeutica nella popolazione di pazienti in esame, ma si ritiene che la maggiore efficacia o tollerabilità del farmaco rispetto ad alcune delle combinazioni immunochemioterapiche attualmente disponibili in questo setting non siano state dimostrate con ragionevole certezza, (vedi giudizio AIFA integrale in allegato)</i></p> <p><i>MODERATA: evidenza da un singolo studio pivotal con comparatore non ottimale e con follow-up non completo ma presenza di un'associazione intervento/esito molto forte (HR 0,16)</i></p>	<p>Tra tutte le terapie di I linea, OBI+CL, è l'unica ad essere stata confrontata direttamente con una terapia (RTX+CL) che rappresenta una opzione di cura attualmente ancora utilizzata nel setting oggetto di valutazione. Riduzione del rischio di morte o progressione del 60%</p> <p>Terapia meno costosa di ibrutinib, sia per il più basso costo/ciclo, sia per la durata limitata a 6 cicli. Risulta però più costosa delle chemioimmunoterapie tradizionali, RTX+CL e RTX+BEN, utilizzabili nello stesso setting. La terapia è infusiva, pertanto genera costi di somministrazione.</p>	<p>Venetoclax è l'unica terapia con la specifica indicazione in pazienti con del17p/TP53 non idonei ad inibitori di BCR: le evidenze sono comunque limitate a causa di un unico studio in una popolazione numericamente molto esigua</p> <p>Inficiata dall'assenza di RCT Popolazione limitata</p>	<p>Data la specifica indicazione, IDELA+RTX rappresenta una opzione di prima linea di terza scelta per la LLC con del17p/TP53. Anche in questo caso le evidenze sono molto limitate nella popolazione indicata.</p>
<b>Analisi costi* del farmaco e delle altre opzioni in terapia** (Tabella 3a)</b>	<p>In assenza di del17p/TP53: confrontata con OBI+CL, RTX+CL e RTX+BEN, è la terapia più costosa, dato l'elevato costo/ciclo e l'elevata durata mediana.</p> <p>In presenza di del17p/TP53: terapia di prima scelta che genera un incremento dei costi rispetto alla pratica clinica, a causa della scarsità di opzioni tradizionali (Figura 1). Terapia orale.</p>	<p>42, ripartiti tra OBI+CL, RTX+CL e RTX+BEN</p>	<p>&lt;5</p>	<p>&lt;5</p>
<b>N. pazienti attesi (Figura 1)</b>	57	42, ripartiti tra OBI+CL, RTX+CL e RTX+BEN	<5	<5

\*\*Le tabelle costi sono a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere delle rispettive aziende sanitarie.

**LLC recidivata/refrattaria**

FARMACO	IBRUTINIB	IDELA+RTX	VEN+RTX	VENETOCLAX	VENETOCLAX
<b>LINEA DI TRATTAMENTO</b>	LLC dopo almeno una precedente terapia	LLC dopo almeno una precedente terapia	LLC dopo almeno una precedente terapia	LLC senza del17p/TP53, dopo chemioimmunoterapia e un inibitore di BCR	LLC con del17p/TP53 che hanno fallito un inibitore di BCR
<b>RACCOMANDAZIONE</b>	<b>POSITIVO DEBOLE</b>	<b>NEGATIVO DEBOLE</b>	<b>POSITIVO FORTE</b>	<b>POSITIVO DEBOLE</b>	<b>POSITIVO DEBOLE</b>
<b>Report innovatività AIFA</b>	ASSENTE (valuta il GdL)	ASSENTE (valuta il GdL)	PRESENTE	ASSENTE (valuta il GdL)	ASSENTE (valuta il GdL)
<b>Criteri prescrittivi AIFA</b>	Restrizioni principali per ECOG (vedi Scheda pg. 9)	Eleggibilità nel rispetto dell'indicazione EMA (vedi altri criteri in Scheda pg. 8)	Uso limitato in II, III e IV linea (vedi altri criteri in Scheda pg. 9)	Eleggibilità nel rispetto dell'indicazione EMA (vedi altri criteri in Scheda pg. 9)	Eleggibilità secondo indicazione EMA (vedi Scheda pg. 8)
<b>Bisogno terapeutico</b>	In pratica clinica, il trattamento della LLC in linee successive alla prima dipende dal tipo di trattamento ricevuto in prima linea. Tradizionalmente, potevano essere usate le stesse CT usate in prima linea, prevedendo il ritrattamento, se in presenza di risposte della durata di oltre 24 mesi, o il trattamento con nuove terapie. I farmaci in valutazione hanno rivoluzionato il panorama del trattamento, diventando le opzioni di riferimento, da utilizzarsi in funzione del tipo di trattamento già utilizzato nelle precedenti linee. In questo setting resta aperto il bisogno terapeutico derivante dalla necessità di ritardare quanto più possibile la progressione e aumentare la OS, considerando che ad ogni recidiva la probabilità di risposta ai trattamenti diminuisce.		<i>MODERATO: la terapia del paziente affetto da CLL recidivata/refrattaria, in assenza di del17p o di mutazioni di TP53, dipende in primo luogo dalla durata della risposta precedentemente ottenuta. Nel caso di risposte di lunga durata, in prima opzione è consigliato ripetere il trattamento che in precedenza si è dimostrato efficace. Laddove, invece, la risposta terapeutica precedentemente ottenuta non si fosse rivelata soddisfacente, attualmente non è possibile definire un trattamento che possa assurgere al ruolo di gold- standard. Ibrutinib in monoterapia è frequentemente utilizzato per il buon rapporto efficacia/tollerabilità, mentre venetoclax è attualmente riservato ai pazienti in recidiva dopo trattamento con ibrutinib/idelalisib, Ofatumumab, bendamustina +/- rituximab, chlorambucil e (ormai sempre più raramente) alemtuzumab sono invece utilizzati in linee avanzate di recidiva, cui il paziente va inevitabilmente incontro data la natura cronica e progressiva della CLL. Nei pazienti con del17p o con mutazioni di TP53, la chemioterapia convenzionale, e in particolare i regimi contenenti fludarabina, non permettono di ottenere risultati soddisfacenti né in termini di tasso di risposta globale al trattamento, né di durata della risposta. Attualmente i farmaci più utilizzati in questo setting sono ibrutinib, idelalisib, venetoclax in monoterapia e ofatumumab* [estratto valutazione Report innovatività AIFA]</i>		La presenza di del17p/TP53 è un fattore prognostico negativo, predittivo di non risposta alle chemioimmunoterapie tradizionali (sopravvivenza mediana 2-5 anni). Inoltre tale condizione è associata a tempi alla progressione più brevi.
<b>Valore clinico</b>	Ibrutinib ha dimostrato superiorità in termini di PFS vs ofatumumab, farmaco oggi ritirato dal mercato, per cui il confronto risulta non adeguato. Il valore assoluto di PFS è tra i più alti, in linea con quello di VEN+RTX. Terapia interamente orale con eventi avversi di natura cardiovascolare.	IDELA+RTX ha dimostrato superiorità vs placebo+RTX in termini di PFS. Anche in questo caso il controllo è limitato, in quanto non rappresenta una delle prime scelte di terapie in questo setting. Al confronto indiretto, la PFS è minore rispetto quella di ibrutinib e VEN+RTX.			
<b>Valore terapeutico aggiunto (Tabella 3b)</b>					Nella popolazione in esame non sono indicati specificatamente altri farmaci, per cui non è possibile effettuare confronti indiretti.

<p><b>Qualità evidenze</b> (Tabella 3b)</p>	<p>Limite principale di trasferibilità: controllo non adeguato.</p>	<p>Limite principale di trasferibilità: controllo non adeguato</p>	<p><i>MODERATA: le evidenze a supporto dell'efficacia della combinazione Ven+R provengono da un singolo studio pivotal di fase III, in aperto, randomizzato (studio G028667 - MURANO). Si effettua un singolo downgrade per alcune incertezze sulla trasferibilità dei risultati (BR utilizzata è uno dei regimi di immunohemiterapia di più comune utilizzo nelle prime linee di recidiva, ma difficilmente può essere considerato il comparator ideale per venetoclax; ibrutinib, idelalisib + rituximab, o venetoclax in monoterapia avrebbero rappresentato un comparator più adeguato ed in linea con l'attuale panorama terapeutico).</i> [estratto valutazione Report innovatività AIFA]</p>	<p>Iniziata dall'assenza di RCT</p>	<p>Iniziata dall'assenza di RCT</p>
<p><b>Analisi evidenze del farmaco e delle altre opzioni in terapia</b> (Tabella 3b)</p>	<p>Il controllo dello studio su ibrutinib non è adeguato. La popolazione inclusa comprendeva una % di pazienti con del17p/TP53 (prognosi peggiore) minore rispetto a quella inclusa nello studio su IDELA+RTX e una popolazione leggermente più giovane</p>	<p>IDELA+RTX, similmente a ibrutinib ha prodotto una riduzione del rischio di morte o progressione di oltre l'80%. In entrambi i casi i controlli non sono ottimali. IDELA+RTX ha prodotto valori di OS e PFS tendenzialmente più bassi rispetto a quelli di ibrutinib. Da considerare che la popolazione inclusa nello studio su ibrutinib era più giovane e aveva una minor % di pazienti in fase avanzata e con del17p/TP53.</p>	<p>Il follow-up è ancora immaturo per confronti indiretti esaustivi. I valori di PFS e OS sono comunque promettenti (mediani non raggiunti a 4 anni), e tendenzialmente migliori di quelli con IDELA+RTX, in linea con quelli di VEN+RTX. Anche in questo caso è da notare che la popolazione inclusa nello studio era più giovane, con minore % di del17p/TP53 rispetto allo studio su IDELA+RTX. L'uso della terapia era limitata alla II, III e IV linea.</p>	<p>Il follow-up limitato non consente di effettuare confronti indiretti esaustivi.</p>	<p>Venetoclax è l'unica terapia con la specifica indicazione in pazienti con del17p/TP53 non idonei ad inibitore di BCR, le evidenze sono comunque limitate a causa di un unico studio in una popolazione numericamente molto esigua</p>
<p><b>Analisi costi* del farmaco e delle altre opzioni in terapia**</b></p>	<p>Il costo/ciclo è inferiore solo a quello delle terapie con VEN. Il costo totale di terapia è potenzialmente tra i più alti, in quanto terapia da somministrare fino a progressione, avente la durata mediana rilevata più alta, in linea con l'elevata PFS prodotta. Aggravio costi derivante anche dalla possibilità di utilizzare le nuove opzioni in diverse linee successive alla prima.</p>	<p>Costo medio ciclo terapia allineato a quello di ibrutinib. Complessivamente, la durata mediana è tra le più basse, in linea con i risultati di efficacia più limitati rispetto alle altre terapie. Aggravio costi derivante anche dalla possibilità di utilizzare le nuove opzioni in diverse linee successive alla prima.</p>	<p>Terapia dal costo/ciclo più alto. La durata è comunque limitata a 24 cicli e pertanto è possibile stimare un costo massimo di terapia, che la rende potenzialmente più vantaggiosa rispetto a terapie somministrate fino a progressione. Aggravio costi derivante anche dalla possibilità di utilizzare le nuove opzioni in diverse linee successive alla prima.</p>	<p>VEN monoterapia ha un costo/ciclo allineato a quello di VEN quando associato a RTX, ma differenzialmente ha durata fino a progressione; tuttavia la durata mediana prevista è nettamente inferiore in quanto riferita ad un setting più avanzato. Dato il setting avanzato, la durata mediana da studio è però ridotta rispetto alle altre terapie. Aggravio costi derivante anche dalla possibilità di utilizzare le nuove opzioni in diverse linee successive alla prima.</p>	<p>Nei l'indicazione specifica non esistono opzioni di riferimento, pertanto i costi associati generano un netto incremento dei costi rispetto alla pratica clinica tradizionale.</p>
<p><b>N. pazienti attesi</b> (Figura 1)</p>	<p>27, considerando che potrebbe essere utilizzato in seconda linea oppure in successive linee, se non ricevuto prima</p>	<p>&lt;10</p>	<p>13-40</p>	<p>&lt;10</p>	<p>&lt;10</p>

\* In un momento successivo alla valutazione di AIFA, ofatumumab è stato ritirato dal mercato e pertanto non rappresenta più un'opzione di cura

\*\* Le tabelle costi sono a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere delle rispettive aziende sanitarie.

## 1. ANALISI DELLE EVIDENZE

### 1.1 Inquadramento della patologia

La LLC è la leucemia più comune nel mondo occidentale con un'incidenza annua pari a 4,2/100.000, che diventa 30/100 000 nei pazienti di età >80 anni. L'età media alla diagnosi è di 72 anni<sup>1</sup>.

Il sistema di stadiazione attuale, CLL-IPI, è basato su cinque fattori prognostici indipendenti: delezione e/o mutazione TP53 (del17p/TP53), stato mutazionale dell'IGHV,  $\beta$ 2-microglobulina sierica, stadio clinico secondo metodo Binet (basato su aree coinvolte) e Rai (basato su parametri di laboratorio) ed età. Il sistema CLL-IPI identifica quattro categorie di pazienti che differiscono per probabilità di sopravvivenza a 5 anni: a basso rischio (93,2%); a rischio intermedio (79,3%); ad alto rischio (63,3%) e a rischio molto alto (23,3%)<sup>2,3</sup>. La presenza di del17p/TP53 è un fattore prognostico negativo, predittivo di non risposta alle chemioimmunoterapie tradizionali<sup>2,3</sup> (sopravvivenza mediana 2-5 anni<sup>1</sup>).

Il trattamento standard di prima linea per la LLC, in pazienti di età <65 anni e in buone condizioni fisiche (*fit*), è la chemioimmunoterapia FCR, che ha portato la sopravvivenza libera da progressione a 56,8 mesi, con una sopravvivenza globale mediana non raggiunta dopo un follow-up mediano di quasi sei anni<sup>4</sup>. Le chemioimmunoterapie utilizzate tradizionalmente in pazienti non candidabili a FCR sono RTX+CL e RTX+BEN. Quest'ultima ha dimostrato non-inferiorità vs FCR<sup>5</sup>.

I pazienti *non-fit* per età/comorbidità non tollerano FCR. Possiamo distinguere due categorie<sup>1,2</sup>

(1) senza del17p/TP53, in cui i farmaci in valutazione si affiancano alle chemioimmunoterapie tradizionali (RTX+BEN e RTX+CL);

(2) con del17p/TP53, che conferiscono resistenza alle chemioimmunoterapie tradizionali. I farmaci in valutazione (ibrutinib, idelalisib e venetoclax), sono le uniche terapie di riferimento.

### 1.2 Analisi delle evidenze sui farmaci in valutazione

#### 1.2.1 IBRUTINIB

Ibrutinib è un potente inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK), implicata nella patogenesi di numerose neoplasie delle cellule B. Gli studi preclinici hanno dimostrato che ibrutinib inibisce in modo efficace la proliferazione maligna dei linfociti B e la loro sopravvivenza in vivo, come pure la migrazione cellulare e l'adesione al substrato in vitro<sup>6</sup>.

#### **Efficacia.**

#### **Ibrutinib nella LLC prima linea, senza del17p/TP53 (Studio RESONATE-2<sup>7</sup> vs clorambucile).**

L'RCT di fase III è stato condotto in aperto in pazienti con LLC o linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL) non precedentemente trattata (età  $\geq$ 65 anni, ECOG 0-2), in assenza di del17p.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ibrutinib (420 mg/die, os) o clorambucile, con stratificazione per ECOG (0 or 1 vs. 2) e stadio di malattia (Rai stage  $\leq$ II vs III or IV). Era consentito cross-over.

Endpoint primario era la PFS determinata da revisore indipendente. Non sono state pianificate analisi a interim.

Sono stati arruolati 269 pazienti (età mediana 72-73 anni; 44% IGHV non mutate; 32% CIRS >6).

Dopo un follow-up di 18,4 mesi, lo studio ha incontrato l'endpoint primario con ibrutinib che ha ridotto il rischio di morte o progressione del 84% (HR 0,16;  $p < 0,001$ ). La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio ibrutinib vs 18,9 mesi in quello clorambucile. Ibrutinib ha ridotto anche il rischio di morte dell'84% vs clorambucile (HR 0,16;  $p = 0,001$ ). Valori mediani di OS non raggiunti.

Dopo un follow-up mediano di 5 anni<sup>8</sup>, il valore mediano di PFS non era ancora raggiunto nel braccio ibrutinib vs 15 mesi in quello clorambucile, con 85% di riduzione rischio morte o progressione per ibrutinib vs clorambucile (HR 0,146; 95% CI: 0,098–0,218). PFS a 5 anni: 70% vs 12%. A tale follow-up non erano ancora raggiunti i valori mediani di OS. Ibrutinib ha ridotto il rischio di morte del 55% (HR 0,450; 95% CI: 0,266–0,761). OS a 5 anni: 83% vs 68%. I risultati di efficacia sono stati riprodotti in ciascun sottogruppo pre-definito.

**Ibrutinib nella LLC prima linea, con del17p/TP53 (Studio 1102-CA fase I/II<sup>9,10,11</sup> a singolo braccio).** Lo studio ha incluso pazienti ultrasessantacinquenni sia naive, sia con LLC recidivata/refrattaria<sup>11</sup>. I pazienti naive erano 31 (29 con LLC; 2 con SLL) e avevano età  $\geq 65$  anni, ECOG PS pari a 0 o 1 e sono stati trattati con ibrutinib 420 o 840 mg/die. I pazienti con del(17p) erano solo due (6% della coorte). Dopo un follow-up mediano di 22,1 mesi (durata mediana di trattamento di 21 mesi) la PFS e la OS a 24 mesi sono state, rispettivamente, 96,3% e 96,6%. La ORR è stata 71% (tempo mediano alla risposta 1,9 mesi); il tasso di risposta completa è stato 13% (tempo mediano alla risposta completa: 12,4 mesi)<sup>9</sup>.

Dopo un follow up mediano di 61,5 mesi, la PFS mediana tra i pazienti naive trattati con ibrutinib non era ancora stata raggiunta (PFS a 5 anni: 92%)<sup>11</sup>.

Uno studio di fase II non controllato ha incluso 34 pazienti con LLC e mutazione TP53, naive a terapia, che sono stati trattati con ibrutinib. Al follow-up mediano di 6,5 anni sono rimasti in studio 17 pazienti. Il tempo mediano alla progressione è stato di 53 mesi<sup>12</sup>.

**Ibrutinib nella LLC recidivata/refrattaria (Studio RESONATE<sup>13</sup> vs ofatumumab).** L'RCT di fase III è stato condotto in aperto in pazienti con LLC o linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL) con ECOG Performance Status (PS) 0-1. Erano inclusi pazienti non eleggibili a ricevere un nuovo trattamento a base di analoghi purinici, a causa di: comorbidità; età  $\geq 70$  anni; presenza di del(17p); malattia refrattaria o in rapida progressione dopo un regime con analoghi purinici. Sono stati esclusi pazienti che necessitavano di terapia con warfarin o anticoagulanti.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ibrutinib (420 mg/die, orale fino a progressione) o ofatumumab. Dopo progressione i pazienti del braccio di controllo potevano ricevere ibrutinib. La randomizzazione è stata stratificata per refrattarietà o non refrattarietà a analoghi purinici e per presenza o assenza della del(17p). L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS: analisi indipendente e in cieco).

Sono stati arruolati 391 pazienti (età mediana 67 anni; 32% con del(17p); 52% con malattia avanzata allo stadio Binet C; 32% CIRS $>6$ ). La mutazione TP53 era presente in circa il 46-51% dei pazienti in cui è stata testata<sup>14</sup>.

Dopo un follow-up mediano di 9,4 mesi, ad una analisi ad interim è stata dimostrata la superiorità di ibrutinib vs ofatumumab (HR 0,22;  $p < 0.001$ ). Il valore mediano di PFS non era raggiunto tra i pazienti trattati con ibrutinib ed era di 8,1 mesi nel braccio di confronto. La ORR è stata del 43% vs 4% e la sopravvivenza globale (OS) a 12 mesi del 90% vs 81% (valori mediani non raggiunti; HR per morte 0.43;  $p = 0.005$ ). Dopo l'analisi ad interim è stato consentito l'accesso dei pazienti del braccio ofatumumab al trattamento sperimentale con ibrutinib.

All'analisi finale (follow-up mediano 65,3 mesi), la PFS mediana è stata 44,1 vs 8,1 mesi (HR 0,148;  $p < 0.001$ ). Il vantaggio di efficacia di ibrutinib è stato confermato nei sottogruppi di pazienti con del17p e altre anomalie citogenetiche. Con un follow-up fino a 6 anni dopo la randomizzazione, la OS mediana, a prescindere dal crossover, è risultata pari a 67,7 vs 65,1 mesi, senza riscontrare differenza statisticamente significativa (HR: 0.810; 95% CI: 0.602-1.091). Censorizzando per il cross-over, è stato rilevato un vantaggio per ibrutinib (HR: 0.639; 95% CI: 0.418-0.975)<sup>14</sup>.

### **Sicurezza.**

**Nello studio RESONTE-2<sup>8</sup> in prima linea,** tutti i pazienti hanno sviluppato almeno un EA e i principali sono stati: diarrea (50%); fatigue (36%); tosse (36%); edema periferico (27%); nausea (26%); piressia (27%); artralgia (26%); infezioni tratto respiratorio superiore (26%); ipertensione (23%); costipazione (21%); vomito (20%). Per ciascuno di questi eventi, l'incidenza è stata più alta nell'anno 0-1 di trattamento. L'incidenza di eventi avversi di grado 3+ con ibrutinib è stata 83% e i principali sono stati: neutropenia (13%); polmonite (12%); ipertensione (8%); anemia (7%); iponatremia (6%); fibrillazione atriale (5%); cataratta (5%); diarrea (4%).

Nello studio RESONATE in linee successive alla prima, fino a 71 mesi di trattamento, gli eventi avversi ematologici di grado  $\geq 3$  comunemente riportati includevano neutropenia (25%), trombocitopenia (10%) e

anemia (9%). Gli eventi avversi non ematologici di grado  $\geq 3$  comunemente riportati includevano polmonite (21%), ipertensione (9%), infezione del tratto urinario (7%), diarrea (7%) e fibrillazione atriale (6%). Complessivamente, 19 pazienti (10%) nel braccio ibrutinib hanno manifestato emorragia maggiore. La prevalenza di eventi avversi di qualsiasi grado  $\geq 3$  con ibrutinib è diminuita dopo il primo anno ed è rimasta stabile in seguito, con tassi del 62% (anni da zero a uno), 48% (anni da uno a due), 46% (anni da due a tre), 46% (anni da tre a quattro), 48% (anni da quattro a cinque) e 32% (anni da cinque a sei)<sup>14</sup>

### 1.2.2 IDELALISIB

Idelalisib inibisce la fosfatidilinositolo 3-chinasi p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), che è iperattiva nelle neoplasie delle cellule B ed è fondamentale per molte vie di segnalazione che guidano la proliferazione, la sopravvivenza, la migrazione e la ritenzione delle cellule neoplastiche nei tessuti linfatici e nel midollo osseo. Idelalisib induce l'apoptosi e inibisce la proliferazione in linee cellulari derivate da cellule B neoplastiche e in cellule tumorali primarie<sup>15</sup>.

#### Efficacia.

**IDELA+RTX nella LLC prima linea con del17p/TP53 (Studio fase II<sup>16</sup> non controllato).** Lo studio II è stato condotto in 64 pazienti (età  $\geq 65$  anni) con LLC (n=59) o linfoma linfocitico a piccole cellule B (n=5), precedentemente non trattati, con malattia attiva o in stadio avanzato e con performance status WHO  $\leq 2$ <sup>i</sup>. I pazienti (età mediana 71; 58% con IGHV non mutato; 14% con delezione 17p e/o mutazione TP53) sono stati trattati con IDELA 150 mg *bid*, orale, fino a progressione o per un massimo di 48 settimane, in aggiunta a RTX, somministrato in otto infusioni settimanali da 375 mg/m<sup>2</sup>. Oltre le 48 settimane i pazienti, in assenza di progressione, potevano continuare il trattamento con IDELA (monoterapia) in uno studio di estensione. Considerando anche la fase di estensione, la durata mediana del trattamento è stata pari a 22,4 mesi. Il tasso di risposta complessivo (ORR, *endpoint* primario) e quello di risposta completa, sono stati rispettivamente: (i) 96,9% e 18,8% nell'intera popolazione; (ii) 100% e 33,3% tra i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53.

La percentuale di PFS a 12, 18 e 24 mesi è stata pari a 92,9% e quella a 36 mesi pari a 82%.

La percentuale di OS a 36 mesi è stata pari a 90%.

**IDELA+RTX nella LLC recidivata dopo almeno una precedente terapia (RCT GS-US-312-0116 vs placebo+rituximab)<sup>17,18,19</sup>.** Uno studio di fase III (studio GS-US-312-0116), randomizzato e controllato è stato condotto in doppio cieco in pazienti adulti con LLC in progressione entro 24 mesi dalla precedente terapia e non eleggibili a chemioterapie a causa di una delle seguenti motivazioni: (i) neutropenia severa; (ii) trombocitopenia causata da una precedente terapia; (iii) clearance della creatinina " $<60$  ml/min; (iv) un punteggio CIRS  $>6$  per comorbilità non correlata a LLC<sup>6</sup>. I pazienti dovevano aver ricevuto almeno un precedente trattamento con un agente anti-CD20 o almeno due regimi di chemioterapia. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere idelalisib 150 mg *bid* o placebo, ciascuno in associazione a rituximab. In caso di progressione, i pazienti in trattamento con idelalisib potevano ricevere una dose doppia di idelalisib (300 mg *bid*); quelli nel braccio placebo potevano essere arruolati in uno studio di estensione. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS; analisi intention to treat, indipendente e in cieco). Sono state programmate due analisi ad interim, al verificarsi di circa il 50% e il 75%, rispettivamente, degli eventi primari attesi.

Sono stati arruolati 220 pazienti (età mediana 71 anni) con del(17p) o mutazione TP53 in circa il 43% dei casi e malattia avanzata nel 64%. I pazienti avevano ricevuto una mediana di tre precedenti terapie.

Lo studio è stato interrotto per efficacia dopo la prima analisi ad interim [HR di progressione o morte: 0,15;  $p < 0,001$ ]<sup>17</sup>. Nell'analisi di fine studio anticipata, la PFS mediana non era ancora determinabile nel braccio sperimentale mentre è stata di 5,5 mesi in quello placebo [HR 0,18;  $p < 0,005$ ]. Il tasso di risposta obiettivo

---

<sup>i</sup> Il punteggio della scala WHO 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.

(ORR) è stato 74,5% vs 14,5% (idelalisib vs placebo;  $p < 0,0001$ ; assenza di risposte complete. La OS è stata aumentata in modo statisticamente significativo (HR 0,28;  $p = 0,003$ ), ma i valori mediani non sono stati raggiunti. Il vantaggio di PFS è stato confermato anche nelle seguenti analisi predefinite di sottogruppo in pazienti: (i) con mutazione del(17p) o TP53 [HR 0,16 (IC95%:0,07-0,37)]; (ii) o con IGHV non mutato [HR 0,14 (IC95%: 0,07-0,27)]; (iii) ultrasessantacinquenni [HR 0,15 (IC95%: 0,07-0,29)]<sup>18</sup>.

All'analisi finale (follow-up mediano 18 mesi), la PFS mediana è risultata pari a 19,4 vs 6,5 mesi e la OS mediana pari a 40,6 vs 34,6 mesi (HR 0,8; IC95% da 0,5 a 1,1)<sup>20</sup>.

### **Sicurezza.**

**IDELA+RTX nella LLC prima linea con del17p/TP53.** Tutti i pazienti arruolati nello studio di fase II sopra citato<sup>16</sup> hanno avuto almeno un evento avverso ritenuto correlato al trattamento e i più frequenti ( $\geq 25\%$ ), considerando anche la fase di estensione, sono stati: rash (58%), piressia (42%), diarrea (39%), nausea (38%), brividi (36%), tosse (33%), affaticamento (31%), polmonite (28%) e dispnea (25%).

La frequenza di eventi avversi seri è stata pari a 61% e i più comuni sono stati diarrea e/o colite (37%) e polmonite (17%). Il 45% dei pazienti ha interrotto il trattamento per eventi avversi.

**IDELA+RTX nella LLC recidivata dopo almeno una precedente terapia (RCT GS-US-312-0116 vs placebo+rituximab).** Nell'RCT, la frequenza di eventi avversi (idelalisib vs placebo) è stata pari a 91% vs 94% e i più frequenti con idelalisib sono stati: piressia (29% vs 16%), nausea (24% vs 21%); brividi (22% vs 16%); diarrea (19% vs 14%); costipazione (12% vs 11%); diminuzione dell'appetito (12% vs 8%); vomito (12% vs 7%); sudorazione notturna (10% vs 7%); rash (10% vs 6%); aumento delle transaminasi epatiche ALT o AST (35% vs 19%) e neutropenia (55% vs 49%). La frequenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  è stata 56% vs 48%; quella di eventi avversi seri è stata 40% vs 35% e i più ricorrenti sono stati polmonite, piressia e neutropenia febbrile. La frequenza di interruzione per eventi avversi è stata 8% vs 10% e le principali cause di

interruzione nel braccio idelalisib sono stati eventi gastrointestinali e cutanei<sup>17</sup>.

Al follow up più esteso, sono stati riscontrati i seguenti eventi particolari (IDELA+RTX vs placebo+RTX): aumento ALT (tutti i gradi: 39.1% v 12.0%; grado 3+: 9,1% vs 5,5%) e AST (tutti i gradi: 28.2% vs 14.8%; grado 3+: 0,9% vs 0)<sup>20</sup>.

Durante lo studio sono stati registrati 7 casi di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PIP), di cui 6 nel braccio IDELA+RTX (4 di grado 3+ e 2 di grado 2); e solo 1 di grado 3 nel braccio di controllo.

### **1.2.3 OBINUTUZUMAB**

OBI è un anticorpo monoclonale ricombinante, umanizzato e glicoingegnerizzato (tipo II). Rispetto agli anticorpi monoclonali di tipo I (es. RTX) OBI è caratterizzato da un potenziamento, ad una dose equivalente, della citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente e della fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente e da un potenziamento dell'induzione delle morte cellulare diretta<sup>21</sup>.

### **Efficacia**

OBI in associazione a CL ha dimostrato di essere superiore sia vs CL monoterapia, che vs l'associazione RTX+CL, in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), nello studio randomizzato e controllato (RCT)<sup>22,23</sup> a tre bracci CL11 di fase III. Lo studio è stato condotto in aperto su pazienti con LLC CD20 positiva, non precedentemente trattata e con comorbidità (punteggio CIRS<sup>i</sup>>6) e/o compromissione della funzionalità renale (clearance creatinina <70 mL/min, ma  $\geq 30$  mL/min).

Il disegno dello studio prevedeva due stadi:

- **stadio 1**, per la dimostrazione della superiorità di OBI+CL vs CL (**stadio 1°**) e di RTX+CL vs CL (**stadio 1b**), nel quale sono stati arruolati 589 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati (2:2:1) a ricevere

<sup>i</sup> *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS). Il punteggio complessivo della scala CIRS varia da 0 a 56 e ad un punteggio maggiore corrisponde un crescente stato di gravità delle comorbidità del paziente.



OBI+CL<sup>i</sup> (n=238), RTX+CL<sup>ii</sup> (n=233) oppure CL<sup>iii</sup> (n=118), per sei cicli da 28 giorni. Era previsto *cross-over* dei pazienti dal braccio CL a quello OBI+CL, in caso di progressione durante o nell'arco di sei mesi dal termine del trattamento con CL;

- **stadio 2**, per la dimostrazione della superiorità di OBI+CL vs RTX+CL. In questa fase sono stati arruolati complessivamente 781 pazienti: 589 erano quelli della fase 1, a cui sono stati aggiunti altri 192 pazienti, randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere OBI+CL oppure RTX+CL. Al termine dello stadio 2 i pazienti del braccio OBI+CL erano 333 e quelli del braccio RTX+CL erano 330.

La randomizzazione è stata effettuata stratificando per provenienza geografica e stadio Binet.

L'*endpoint* primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione *intention to treat* (ITT). Gli *endpoint* secondari erano la PFS valutata da una Commissione Indipendente, la sopravvivenza globale (OS), la risposta obiettiva, il tempo al successivo trattamento, la qualità della vita e la sicurezza.

Sono stati arruolati 781 pazienti di età mediana 73 anni, con punteggio CIRS mediano 8 e con clearance della creatinina mediana pari a 62 mL/min. La durata mediana del trattamento in tutti i gruppi è stata pari a sei cicli.

Per gli stadi 1° e 1b sono stati raggiunti i risultati delle analisi primarie finali, mentre per lo stadio 2 l'analisi primaria è coincisa con un'analisi ad interim pre-pianificata (74% degli eventi attesi<sup>iv</sup>).

Lo studio ha incontrato l'*endpoint* primario di PFS per tutte le comparazioni previste.

Il rischio di progressione o morte è stato ridotto da OBI+CL in modo statisticamente significativo dell'82% vs solo CL (Stadio 1°; HR 0,18; +18,8 mesi di PFS) e del 60% vs RTX+CL (Stadio 2; HR 0,40; +13,8 mesi di PFS).

I valori mediani di OS non sono stati raggiunti. OBI+CL ha ridotto il rischio di morte del 53% vs CL (Stadio 1°; HR; 0,47; p=0,0014). Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra OBI+CL e RTX+CL.

Non sono state riportate differenze statisticamente significative in termini di qualità della vita tra i tre bracci di trattamento<sup>22,24</sup>.

I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 3a

#### **Sicurezza.**

Nello studio CLL11<sup>22</sup>, la frequenza di eventi avversi di tutti i gradi è stata simile tra i diversi bracci di trattamento ed è stata pari a:

- per OBI+CL vs RTX+CL: 89% vs 94%;
- per OBI+CL vs CL: 94% vs 83%;
- per RTX+CL vs CL: 91% vs 83%.

I principali eventi avversi riportati nello studio con le due associazioni (OBI+CL vs RTX+CL) sono illustrati in Tabella 1.

*Tabella 1. Principali eventi avversi di tutti i gradi di obinutuzumab nello studio CLL11*

EA (≥10%), %	OBI+CL	RTX+CL
Reazioni correlate all'infusione	66	38
Neutropenia	38	32
Trombocitopenia	14	7
Nausea	12	13
Anemia	11	11

<sup>i</sup> OBI: somministrazione ev in cicli da 28 giorni. 1.000 mg complessivamente nei giorni 1-2 e 1.000 mg nei giorni 8 e 15 del primo ciclo; 1000 mg al giorno 1 di tutti i successivi cicli. CL, somministrazione per os, 0,5 mg/kg nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo.

<sup>ii</sup> RTX, ev 375 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1 dei cicli 2-6. CL, os 0,5 mg/kg nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo

<sup>iii</sup> CL, os 0,5 mg/kg nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo.

<sup>iv</sup> L'analisi finale era prevista al raggiungimento di 406 eventi di progressione, da protocollo era prevista l'interruzione precoce dello studio a 300 eventi di progressione se era raggiunta la significatività statistica.

CL: clorambucile; EA: eventi avversi; OBI: obinutuzumab; RTX: rituximab.

La frequenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  per OBI+CL vs RTX+CL è stata pari a 70% vs 55% e i principali sono stati: neutropenia (33% vs 28%); reazione correlate all'infusione (20% vs 4%); infezioni (12% vs 14%); trombocitopenia (10% vs 3%); anemia (4% in entrambi i bracci); leucopenia (4% vs 1%)<sup>22</sup>.

La frequenza di eventi avversi seri per OBI+CL vs RTX+CL è stata pari a 39% vs 32% e il più frequente è stato infezione (13% vs 14%).

La frequenza di interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata pari a 13% vs 8% (OBI+CL vs RTX+CL) Le reazioni correlate all'infusione sono tra le principali cause di interruzione, con una frequenza pari a 7% per OBI+CL e una frequenza <1% per RTX per RTX+CL.

### 1.2.3 VENETOCLAX

Venetoclax è un potente inibitore selettivo del linfoma a cellule B (B-cell lymphoma, BCL)-2, una proteina anti-apoptotica, sovraespressa nelle cellule di LLC, dove è stata associata a resistenza ai chemioterapici. In studi non clinici venetoclax ha dimostrato attività citotossica in cellule tumorali che sovraesprimono BCL-2<sup>25</sup>.

#### Efficacia.

**VEN+RTX per LLC dopo almeno una terapia (RCT MURANO vs BR).** L'RCT<sup>26</sup> è stato condotto in aperto in pazienti adulti con LLC recidivata/refrattaria dopo massimo tre precedenti trattamenti (ECOG 0-1). I pazienti che avevano ricevuto precedente bendamustina, erano eleggibili se avevano mostrato risposta alla terapia per almeno 24 mesi.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere VEN+RTX (schema corrispondente a quello autorizzato) o BR, con stratificazione per presenza/assenza di del17p; precedente terapia e origine geografica.

Endpoint primario era la PFS determinata dallo sperimentatore.

Sono stati arruolati 389 pazienti (età mediana circa 65 anni), di cui circa il 15% refrattari a fludarabina. Del17p e TP53 erano presenti ciascuna in circa il 25% dei pazienti.

Lo studio è stato interrotto precocemente alla prima analisi ad interim (75% eventi totali attesi; follow-up mediano 23,8 mesi), che ha raggiunto i criteri pre-definiti di significatività per l'interruzione anticipata. La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio VEN+RTX vs 17 mesi in quello BR (HR 0,17; p<0.001).

I dati di OS erano ancora immaturi. La OS a 24 mesi è risultata pari a 91,9% vs 86,6% (HR 0.48; 95% CI, 0.25 to 0.90).

Dopo un follow-up mediano di 48 mesi<sup>27</sup>, la PFS mediana non era ancora raggiunta nel braccio sperimentale (HR 0,19; p<0,0001). PFS a 4 anni: 57,3% vs 4,6%. OS a 4 anni 85,3% vs 66,8% (HR, 0.41 p <0.0001).

I pazienti trattati con VEN+RTX hanno mostrato incidenza più alta di negativizzazione della malattia residua (MRD<10<sup>-4</sup>) a livello ematico (62% vs 13%) al termine al tempo di fine trattamento con la combinazione<sup>28</sup>.

**Venetoclax monoterapia per LLC prima linea delezione 17p (Studio M13-982)<sup>29,30</sup>:** studio di fase II a singolo braccio condotto in 158 pazienti con LLC e delezione 17p, precedentemente trattata (97%) o precedentemente non trattata (3%). Il 71% dei pazienti presentava anche la mutazione TP53.

I pazienti arruolati avevano ricevuto una mediana di due precedente terapie. Gli inibitori di BCR erano stati utilizzati solo nel 10% dei soggetti.

Nell'intera popolazione, la durata mediana di trattamento con venetoclax è stata pari a 23,1 mesi.

La percentuale di risposta oggettiva, determinata dallo sperimentatore secondo i criteri *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*, è stata pari al 77% e le stime della percentuale di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS) a 24 mesi sono state, rispettivamente, 54% e 73% (PFS mediana stimata = 27,2 mesi).

Nei pazienti trattati in precedenza con inibitori di BCR, la durata mediana di trattamento è stata di 16 mesi. Il tasso di risposta oggettiva è stato del 63% e le stime della percentuale di PFS e di OS a 24 mesi sono state, rispettivamente, 50% e 55%.

**Venetoclax monoterapia in pazienti con LLC recidivata/refrattaria (Studio M14-032)**<sup>31,32</sup>: studio di fase II a singolo braccio condotto in pazienti con LLC precedentemente trattata con un inibitore di BCR. Nello studio era inizialmente previsto l'arruolamento di 64 pazienti (coorte principale); in un secondo momento è stata aggiunta una coorte di 63 pazienti (coorte di espansione), per un totale di 127 pazienti arruolati, di cui 91 avevano ricevuto come ultimo trattamento ibrutinib (sottogruppo IBR)<sup>31</sup> e 36 avevano ricevuto come ultimo trattamento idelalisib (sottogruppo IDELA)<sup>32</sup>.

Il numero mediano di trattamenti ricevuti in precedenza dai pazienti era pari a tre nel sottogruppo IDELA e quattro nel sottogruppo IBR.

La durata mediana di trattamento con venetoclax è stata pari a 14 mesi nel sottogruppo IDELA<sup>32</sup>. Nel sottogruppo IBR, dopo un follow-up mediano di 14 mesi, il 51% dei pazienti era ancora in trattamento con venetoclax<sup>31</sup>.

I principali risultati di efficacia sono riportati in Tabella 2.

*Tabella 2. Principali risultati di efficacia di venetoclax nello studio M14-032*

	<b>Pazienti con ibrutinib come ultimo trattamento</b> <sup>31</sup> (n=91)	<b>Pazienti con idelalisib come ultimo trattamento</b> <sup>32</sup> (n=36)
<b>ORR, %</b>	65	67
<b>CR/CRi, %</b>	9	8
<b>PFS mediana, mesi</b>	24,7 (stimata)	NR
<b>OS</b>	NR	NR
<b>PFS stimata a 12 mesi, %</b>	75	79
<b>OS stimata a 12 mesi, %</b>	91	94

**CR:** risposta completa; **CRi** risposta completa con recupero midollare incompleto; **NR:** non raggiunta; **ORR:** tasso di risposta globale; **OS:** sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione

### **Sicurezza.**

Considerando gli studi a disposizione, gli eventi avversi più frequenti sono stati neutropenia, anemia, trombocitopenia, diarrea e nausea, ciascuno con una frequenza pari o superiore al 20%.

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequenti sono stati neutropenia, anemia, trombocitopenia, ciascuno con frequenze di insorgenza pari o superiore a 15%<sup>30,31,32</sup>.

## 2. PLACE IN THERAPY

### 2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Il place in therapy è rappresentato in Figura 1, unitamente alla stima dei pazienti. I farmaci in valutazione sono destinati a pazienti non candidabili a regimi intensivi (es. FCR), pertanto i principali competitor, tra le terapie standard tradizionali, sono le chemioimmunoterapie RTX+CL e RTX+ BEN.

#### 2.1.1. LLC in prima linea (Tabella 3a)

Il trattamento standard di prima linea è oggi rappresentato da ibrutinib, farmaco che ha dimostrato la più alta riduzione del rischio di morte o progressione nello studio RESONATE-2, sebbene il controllo utilizzato, ovvero CL, sia non adeguato, in quanto terapia molto blanda che non rappresenta una prima scelta. In questo studio erano esclusi pazienti con del17p.

Nel sottogruppo di pazienti TP53, le evidenze derivano da uno studio a singolo braccio, in cui i valori assoluti di PFS e OS erano in linea con quelli prodotti nello studio RESONATE-2 (mediana non raggiunta a 5 anni).

In termini assoluti, ad un confronto indiretto, ibrutinib produce valori di OS e PFS tendenzialmente migliori rispetto quelli ottenuti con OBLI+CL, quest'ultimo risultato superiore ad una delle chemioimmunoterapie tradizionali, ovvero RTX+CL.

Ai fini di un confronto indiretto con le terapie standard, sono stati riportati i risultati dello studio MABLE che ha confrontato RTX+BEN vs RTX+CL. Questo studio presenta il limite di non essere stato disegnato per dimostrare formalmente superiorità in termini di PFS od OS. RTX+BEN ha prodotto maggiore risposta (endpoint primario) vs RTX+CL ed è stata associata ad una PFS più alta dello stesso RTX+CL<sup>33</sup>.

Nella sottopopolazione con del17p/TP53, le evidenze sono di qualità molto bassa, data l'assenza di RCT specifici.

#### 2.1.2. LLC recidivata/refrattaria (Tabella 3b)

Ibrutinib, similmente a IDELA+RTX, ha prodotto una riduzione del rischio di morte o progressione di oltre l'80%. In entrambi i casi i controlli non sono ottimali. Ibrutinib ha prodotto valori di OS e PFS tendenzialmente migliori rispetto a quelli di IDELA+RTX. Da considerare che la popolazione inclusa nello studio su ibrutinib era più giovane e aveva una minor % di pazienti in fase avanzata e con del17p/TP53 rispetto a quello su idelalisib.

Nel caso di VEN+RTX, il follow-up è ancora immaturo per confronti indiretti esaustivi. I valori di PFS e OS sono comunque promettenti (valori mediani non raggiunti a 4 anni), tendenzialmente migliori di quelli con IDELA+RTX e sovrapponibile a ibrutinib. Anche in questo caso è da notare che la popolazione inclusa nello studio su VEN+RTX era più giovane, con minore % di del17p/TP53 e l'uso della terapia era limitata alla II, III e IV linea.

Nella sottopopolazione con del17p/TP53, le evidenze sono di qualità molto bassa, data l'assenza di RCT specifici.

Tabella 3. Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano  
3a. LLC prima linea

Popolazione target indicata	Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	OS, mesi		PFS, mesi		Note/altri risultati	Principali limiti studio		
					Farmacolo	Controllo	Delta, HR, p	Farmacolo			Controllo	Delta, HR, p
IBRUTINIB a prescindere da dell'17p/TP53	RESONATE-2 <sup>3,5</sup> RCT fase III, in aperto	senza dell'17p Età ≥65 anni (mediana 72-73); 44% IGHV non mutate; 32% CIRS>6	PFS	CL	NR	NR	HR 0,450; 95% CI: 0,266-0,761	NR	15	HR 0,146; 95% CI: 0,098-0,218	Principali EA: diarrea, ipertensione, fibrillazione atriale.	Trasferibilità: controllo non adeguato: CL è una terapia palliativa poco rilevante per la maggior parte dei pazienti
					83%	68%		70%	12%			
OBI+CL a prescindere da dell'17p/TP53	Studio a singolo braccio <sup>8,10,11,12</sup>	34 pazienti con mutazione TP53	ORR	Assente	NR	NR	HR 0,70 p=ns	29,2	15,4	+13,8 HR 0,40 p<0,001	Principali EA: citopenie, reazioni all'infusione, infezioni	Disegno in aperto e valutazione da parte dello sperimentatore dell'endpoint primario di PFS
					NR	NR	HR 0,47 p=0,0014	29,9	11,1	+18,8 HR 0,18 p<0,0001		
RTX+CL a prescindere da dell'17p/TP53				CL	NR	NR	HR 0,60 p=0,0242	16,3	11,1	+5,2 HR 0,44 p<0,0001		
RTX+BEN a prescindere da dell'17p/TP53	Studio MABLE <sup>33</sup> RCT in aperto	64 pazienti di cui 14% con dell'17p/TP53 Numero medio comorbidità attive 3	CR dopo il VI ciclo	RTX+CL	43,8	NR	HR 0,975 p=ns	39,6	29,9	+9,7 HR 0,523 P=0,003	CR dopo VI ciclo; 24% vs 9% (p=0,002)	Studio non designato per dimostrare PFS o OS.
VEN (monoterapia)	Studio M13-982 <sup>29,30</sup> a singolo braccio di BCR o che hanno fallito un inibitore di BCR	158 pazienti con delezione 17p. Solo il 3% dei pazienti era in prima linea	ORR	Assente	In tutti i pazienti: OS a 24 mesi: 73%			In tutti i pazienti: PFS mediana stimata 27,2 mesi			Principali EA: citopenie, diarrea, nausea	Assenza RCT
IDEA+RTX	Studio a singolo braccio <sup>16</sup> candidabili ad altre terapie	64 pazienti non precedentemente trattati, di cui il 14% con delezione 17p e/o mutazione TP53	ORR	Assente	In tutti i pazienti: OS a 36 mesi: 90%			In tutti i pazienti: PFS a 36 mesi: 82%				Assenza RCT

BEN: bendamustina; CL: clorambucile; CR: risposta completa; HR: hazard ratio; LLC: leucemia linfatica cronica; NR: non raggiunta; ns: non significativo; OBI: obinutuzumab; OFA: ofatumumab; ORR: tasso di risposta globale; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; RCT: studio randomizzato e controllato; RTX: rituximab

3b. LLC recidivata/refrattaria

Popolazione target indicata	Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	OS, mesi		PFS, mesi		Note/altri risultati	Principali limiti studio			
					Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	Farmaco			Controllo	Delta, HR, p	
IBRUTINIB a prescindere da dell'17p/TP53	RESONATE <sup>3,14</sup> RCT fase III, in aperto	Pazienti non candidabili a nuovi analoghi purinici per età/comorbidità. Età mediana 67 anni; 32% con del(17p); 52% allo stadio avanzato Binet C; 32% CIR5>6) TP53 nel 47-50%. Mediana precedenti terapie 3 nel braccio ibrutinib vs 2 in quello ofatumumab	PFS	OFATUMUM AB	Mediana	Farmaco	67,7	Controllo	65,1	Delta, HR, p	HR: 0.810 ns	Principali EA: diarrea, ipertensione, fibrillazione atriale.	Trasferibilità: controllo non adeguato: ofatumumab è stato ritirato dal mercato e non ha mai avuto indicazione in tale setting. Presenza di cross over, limite per OS
IDECLA +RTX	RCT <sup>7,18,19,20</sup> RCT fase III, in doppio cieco	Età mediana 71 anni, 43% con del(17p) o mutazione TP53 64% malattia avanzata nel 64%. I pazienti avevano ricevuto una mediana di tre precedenti terapie	PFS	PLACEBO +RTX	Mediana	Farmaco	40,6 (analisi aggiornata)	Controllo	34,6 (analisi aggiornata)	Delta, HR, p	HR 0,28; p=0,003 (analisi primaria)	Trasferibilità: controllo non ottimale	
VEN +RTX	MURANO <sup>26,27,28</sup> RCT in aperto	Età mediana circa 65 anni, di cui circa il 15% refrattari a fludarabina. Dell'17p e TP53 erano presenti ciascuna in circa il 25% dei pazienti.	PFS	BR	Mediana	Farmaco	NR	Controllo	NR	Delta, HR, p	HR 0,19; p<0,0001	Disegno in aperto e valutazione della PFS da parte dello sperimentatore	
VEN	Studio M14-032 <sup>31,32</sup> Studio a singolo braccio	127 pazienti di cui: - 91 hanno ricevuto IBR come precedente ultimo trattamento; - 36 hanno ricevuto IDECLA come precedente ultimo trattamento	ORR	Assente	/	Farmaco	85,3	Controllo	66,8%	Delta, HR, p	HR, 0,41 p <0,0001	Assenza RCT	
VEN (monoterapia)	Studio M13-982 a singolo braccio <sup>29,30</sup> di BCR o che hanno fallito un inibitore di BCR	158 pazienti con delezione 17p. Solo il 3% dei pazienti era in prima linea	ORR	Assente	/	Farmaco	In tutti i pazienti: OS a 24 mesi: 73%	Controllo	In tutti i pazienti: PFS mediana stimata 27,2 mesi	Delta, HR, p		Principali EA: citopenie, diarrea, nausea	Assenza RCT

**BEN:** bendamustina; **CIT:** chemioimmunoterapia; **CL:** clorambucile; **CR:** risposta completa; **HR:** hazard ratio; **LLC:** leucemia linfatica cronica; **NR:** non raggiunto; **ns:** non significativo; **OBI:** obinituzumab; **OFA:** ofatumumab; **ORR:** tasso di risposta globale; **OS:** sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione; **RCT:** studio randomizzato e controllato; **RTX:** rituximab

## **2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano**

Sono state predisposte tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti: tali tabelle sono state illustrate al Gruppo di lavoro che ne ha tenuto conto ai fini della Raccomandazione.

Poiché gli sconti SSN applicati sono confidenziali, queste tabelle non sono inserite nel presente Documento di Raccomandazione, ma vengono messe a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere.

L'analisi dei costi/ciclo è stata effettuata considerando cicli di trattamento di 28 giorni per tutte le terapie. Inoltre, per le terapie infusive è stato utilizzato il costo/mg, assumendo la possibilità di effettuare drug day e pertanto ottimizzando l'utilizzo di farmaco. Laddove necessario, sono stati considerati pazienti con peso corporeo 70 kg e area superficie corporea 1,8 m<sup>2</sup>.

Data l'imaturità dei dati di efficacia di ibrutinib e venetoclax, non sono stati possibili confronti esaustivi in termini di analisi costo-efficacia

### **2.2.1. LLC in prima linea**

#### **Terapie utilizzabili in assenza di del17p/TP53**

In questo setting, è opportuno valutare ibrutinib, OBI+CL e le terapie tradizionali RTX+BEN e RTX+CL, come da place in therapy (Figura 1).

Ibrutinib è la terapia nettamente più costosa, in quanto presenta il costo/ciclo più alto e deve essere somministrata fino a progressione (alta durata mediana nello studio).

Le altre terapie prevedono schemi di trattamento con un massimo di 6 cicli e costi/ciclo inferiori a quello di ibrutinib di oltre il 30%.

Ibrutinib è l'unica terapia orale e in quanto tale non genera costi di somministrazione.

#### **Terapie utilizzabili in presenza di del17p/TP53**

Le diverse terapie utilizzabili in tale setting sono ibrutinib, farmaco di prima scelta, indicato a prescindere da mutazioni, venetoclax, utilizzato se non possibile utilizzare ibrutinib, e IDELA+RTX, utilizzato in pazienti non candidabili ad altre terapie (Figura 1).

Venetoclax, considerando i cicli a dose piena (escluso primo ciclo di titolazione), è la terapia con il costo medio per ciclo più alto, seguita da ibrutinib.

IDELA+RTX ha un costo/ciclo più alto nei primi 5 cicli, nei quali è somministrato in associazione a RTX (per un totale di 8 infusioni di RTX), ma diventa più basso nei cicli in cui è somministrato in monoterapia (cicli 6+).

Ciascuna di queste terapie si inserisce in un setting di pazienti che tradizionalmente non ha opzioni di cura standard valide, causando pertanto un netto incremento di costi rispetto alla pratica clinica tradizionale.

Ibrutinib, VEN e IDELA sono farmaci orali. RTX, associato a IDELA, è un farmaco infusivo.

### **2.2.2. LLC recidivata refrattaria**

Le diverse terapie utilizzabili a partire dalla seconda linea sono ibrutinib, IDELA+RTX, e VEN+RTX, indicate dalla seconda linea in poi, e VEN monoterapia indicato in un setting più avanzato (Figura 1).

VEN+RTX, considerando i cicli a dose piena (escluso primo ciclo di titolazione) ha il costo/ciclo più alto di circa il 20% di quello di ibrutinib.

IDELA+RTX ha un costo/ciclo più alto delle altre terapie nei primi 5 cicli, nei quali è somministrato in associazione a RTX (per un totale di 8 infusioni di RTX); il suo costo/ciclo diventa più basso nei cicli successivi (6+) in cui è somministrato in monoterapia. Considerando le durate mediane dei rispettivi studi clinici, il costo medio stimato per ciclo di IDELA+RTX e ibrutinib sono allineati e inferiori a quello di VEN.

Ibrutinib e IDELA sono somministrati fino a progressione; VEN, quando associato a RTX, è somministrato per un massimo di 24 cicli. Ciò rende potenzialmente più vantaggioso lo schema VEN+RTX tra le terapie indicate a partire dalla seconda linea, in quanto possibile prevedere un costo limite massimo. Considerando le durate mediane negli studi clinici, ibrutinib è la terapia che potrebbe durare più a lungo e pertanto generare i costi complessivi più alti.

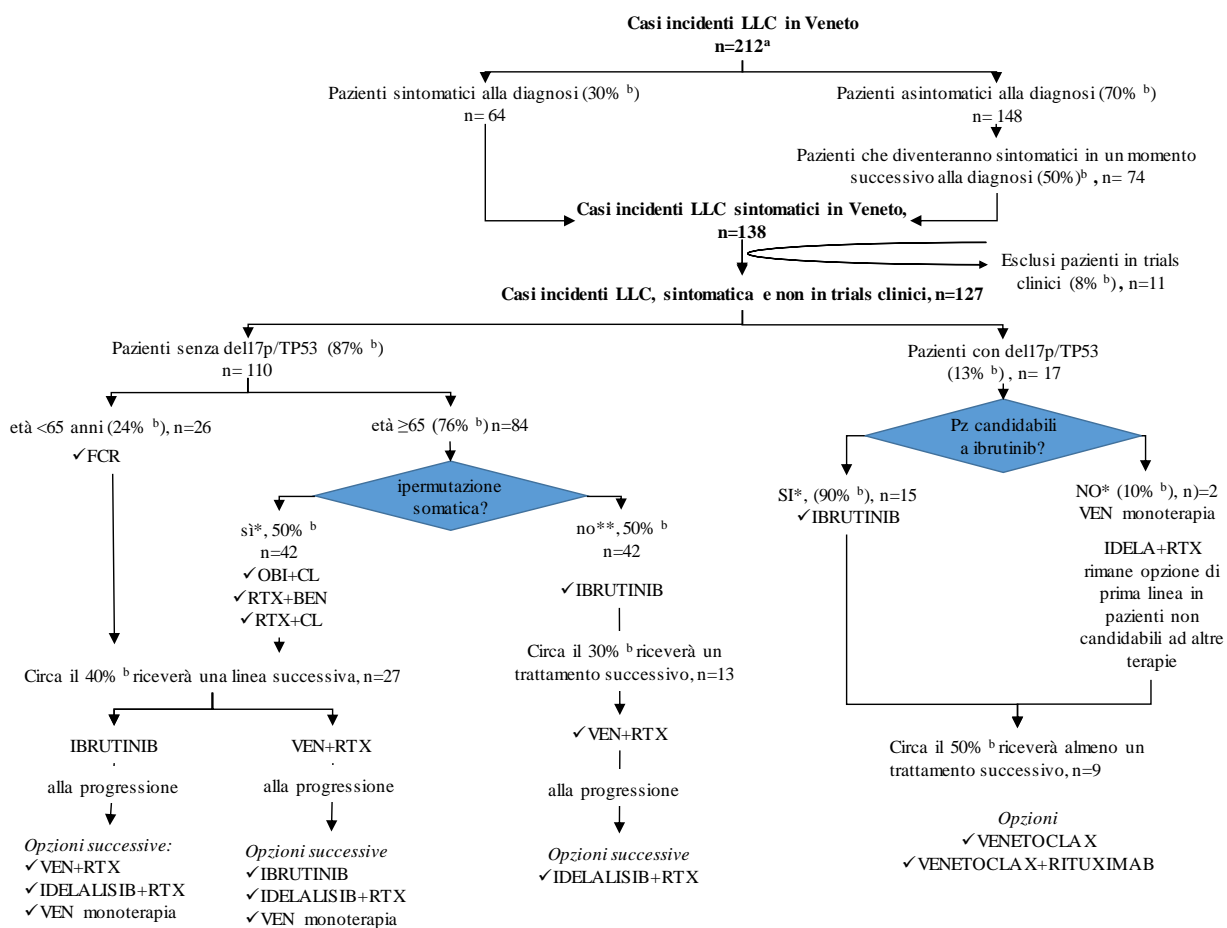
VEN monoterapia ha un costo/ciclo allineato a quello di VEN quando associato a RTX, ma diversamente ha durata fino a progressione; tuttavia la durata mediana prevista è nettamente inferiore in quanto riferita ad un setting più avanzato.

Ibrutinib, VEN e IDELA sono farmaci orali. RTX, associato sia a IDELA che a VEN, è infusivo.

### 3. STIMA NUMERO PAZIENTI

Il modello per la stima del numero di pazienti, unitamente al place in therapy, è illustrata in Figura 1.

Figura 1. Place in therapy e stima del numero pazienti



a.Registro Tumori Veneto (leucemia linfatica cronica/linfomi a piccoli linfociti) b.Stima dei Clinici



**4. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA****1. Criteri PICOM di ricerca:**

<b>P</b> (popolazione)	Adulti con LLC: (1). prima linea in pazienti non candidabili a regimi contenenti fludarabina (a prescindere dalla presenza/assenza del17p/TP53)  (2). RR	Adulti con LLC: (1). con del17p/TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie  (2). RR	Adulti con LLC, in prima linea in pazienti non candidabili a regimi con fludarabina (in assenza di del17p/TP53)	Adulti con LLC, in prima linea in pazienti non candidabili a regimi con fludarabina	Adulti con LLC: (1). con del17p/TP53 in pazienti non idonei o che hanno fallito inibitori di BCR  (2). RR
<b>I</b> (intervento)	<b>IBRUTINIB</b>	<b>IDELALISIB +Rituximab</b>	<b>OBINUTUZUMAB +CL</b>	<b>RITUXIMAB (+CL o +BEN)</b>	<b>VENETOCLAX</b> (1). monoterapia  (2). associato a rituximab oppure in monoterapia
<b>C</b> (controllo)	(1). Rituximab (+CL o +BEN); CL; BEN; OBI+CL; venetoclax; IDELA+RTX  (2). IDELA+RTX; VEN+RTX; VEN monoterapia; rituximab	(1). placebo o altre eventuali terapie (setting privo di opzioni specifiche)  (2). Ibrutinib; VEN+RTX; VEN monoterapia; rituximab	Rituximab (+CL o +BEN); CL; BEN; ibrutinib	Rituximab (+CL o +BEN); CL; BEN; OBI+CL ibrutinib	(1). placebo o altre eventuali terapie (setting privo di opzioni specifiche)  (2). Ibrutinib; IDELA+RTX; rituximab
<b>O</b> (outcome)	Efficacia (PFS, OS), sicurezza e qualità della vita				
<b>D</b> (disegno)	Studi randomizzati e controllati (RCT)				

**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).

**3. Revisione sistematica della letteratura:**

- **banche dati consultate:**  
MEDLINE via 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 che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti rispondenti alla rispettiva indicazione in esame, 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 7.

I codici degli studi selezionati sulla base delle evidenze pubblicate in letteratura 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 5

Data aggiornamento revisione sistematica letteratura: 03/06/2021

Tabella 5. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

Banca dati		Strategia di ricerca	Record totali (n)	Publicazioni selezionate (n)
<b>IBRUTINIB</b>	<b>PubMed</b>	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND (ibrutinib OR "PCI 32765" OR "PCI32765" OR "PCI-32765" OR imbruvica)	1.317	(1) <b>Prima linea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RESONATE-2 (NCT01722487; 2012-003967-23; 2 pubblicazioni<sup>7,8</sup>)</li> <li>• Studio fase I/II PCYC-1102-CA (NCT01105247; 4 pubblicazioni<sup>9,10,11,12</sup>)</li> </ul>
	<b>Embase via Cochrane CENTRAL</b>		209	(1) <b>LLC RR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RESONATE (NCT01578707; 2012-000694-23; 2 pubblicazioni<sup>13,14</sup>)</li> </ul>
<b>IDELALISIB +RTX</b>	<b>PubMed</b>	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND ((idelalisib OR "GS-1101" OR "CAL 101" OR "CAL101" OR "CAL-101" OR zydelig) AND rituximab)	131	(1) <b>con del17p/TP53, non idonei ad altre terapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio fase II 101-08 (NCT01203930; 1 pubblicazione<sup>16</sup>)</li> </ul>
	<b>Embase via Cochrane CENTRAL</b>		72	(1) <b>LLC RR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT GS-US-312-0116 (NCT01539512; 2011-005180-24; 2 pubblicazioni<sup>17,20</sup>)</li> </ul>
<b>OBI+CL</b>	<b>PubMed</b>	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND ((obinutuzumab OR "GA 101" OR "GA-101" OR GA101 OR "Gazyva" OR "R 7159" OR "R-7159" OR "R7159 cpd" OR "RO 5072759" OR "RO-5072759" OR "RO5072759" OR afutuzumab OR gazyvaro) AND chlorambucil)	132	<b>Prima linea:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT CLL11 (NCT02035462 e 2009-012476-28; 2 pubblicazioni<sup>22,23</sup>)</li> </ul>
	<b>Embase via Cochrane CENTRAL</b>		60	
<b>RTX+CL RTX+BEN</b>	<b>PubMed</b>	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND ((rituximab AND chlorambucil) OR (rituximab AND bendamustine))	423	<b>Prima linea:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT MABLE (NCT01056510; 2009-012072-28; 1 pubblicazione<sup>33</sup>)</li> </ul>
	<b>Embase via Cochrane CENTRAL</b>		173	
<b>VENETOCLAX</b>	<b>PubMed</b>	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND (venetoclax OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR venclyxto)	562	(1) <b>con del17p/TP53, non idonei o che hanno fallito inibitori di BCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio a singolo braccio M13-982 (NCT01889186; 2012-004027-20; 2 pubblicazioni<sup>29,30</sup>)</li> </ul>
	<b>Embase via Cochrane CENTRAL</b>		96	(2) <b>LLC RR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio a singolo braccio M13-982 (NCT01889186; 2012-004027-20; 2 pubblicazioni<sup>29,30</sup>)</li> <li>• Studio M14-032 (NCT02141282; 2 pubblicazioni<sup>31,32</sup>)</li> <li>• RCT MURANO (NCT02005471; 2013-002110-12; 3 pubblicazioni<sup>26,27,28</sup>)</li> </ul>

**ALLEGATO - Valutazioni integrali di AIFA****IBRUTINIB, LLC prima linea****• Bisogno terapeutico**

Attualmente la scelta del trattamento di prima linea della LLC si basa sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni cliniche del paziente. In caso di presenza di del(17p) o mutazioni di TP53, l'utilizzo di ibrutinib in prima linea è ormai consolidato. In assenza di fattori prognostici negativi (del 17p, del 11q o mutazioni di TP53), in pazienti in buone condizioni generali, il protocollo chemioterapico di scelta è la combinazione FC-R (fludarabina, cliclofosfamide + rituximab), che permette di ottenere un buon controllo di malattia a lungo termine (mPFS > 50 mesi), a prezzo di una significativa tossicità infettiva e midollare. In pazienti fragili più anziani (p.e. > 70 anni) ma in buone condizioni generali, e comunque considerati idonei a sostenere una immunochemioterapia, la scelta attualmente ricade su trattamenti meno tossici (p.e. bendamustina + rituximab o obinutuzumab + clorambucile). Nei pazienti più fragili, con comorbidità che precludono l'accesso a trattamenti più intensivi, sono solitamente considerati appropriati per la buona tollerabilità e l'efficacia accettabile trattamenti basati su combinazioni di anticorpi monoclonali anti CD20 (p.e. rituximab, obinutuzumab o ofatumumab) e clorambucile. Nei pazienti più delicati (p.e. > 90 anni), è anche possibile considerare trattamenti con rituximab o clorambucile in monoterapia, o l'utilizzo di corticosteroidi ad alto dosaggio ad intermittenza. Si riconosce la presenza di molteplici alternative terapeutiche a disposizione in questo setting caratterizzate però da efficacia moderata o eccessiva tossicità. Per questo motivo il bisogno terapeutico è considerato **moderato**.

**• Valore terapeutico aggiunto**

Il trial clinico registrativo ha confrontato ibrutinib vs clorambucile in pazienti affetti da LLC non pretrattata non candidabili ad immunochemioterapia (FCR). I risultati mostrano un significativo vantaggio in termini di PFS (mediana con ibrutinib ancora non raggiunta) e un iniziale beneficio in termini di OS (analisi largamente immatura) con ibrutinib. Lo studio presenta due criticità: 1) il comparatore (clorambucile in monoterapia), pur se accettabile al momento di iniziare lo studio, non rappresenta più il gold-standard nella popolazione in esame. Sono infatti attualmente autorizzati regimi di combinazioni con clorambucile e (p.e. clorambucile + obinutuzumab, + rituximab o + ofatumumab) che ne potenziano l'efficacia. 2) il trial registrativo ha arruolato pazienti non pretrattati con età >65 anni e almeno una comorbidità o pazienti >70 anni, ovvero pazienti non candidabili ad una terapia con regimi immunochemioterapici contenenti fludarabina. Non esistono dati con imbruvica in pazienti "fit". Per superare queste criticità, e supportare l'ampia indicazione concessa (IMBRUVICA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata) la Ditta ha fornito in aggiunta i risultati di una metanalisi in cui Imbruvica è stato valutato in confronto con i regimi terapeutici attualmente disponibili. Pur riconoscendo la validità della metodologia (NMA) per effettuare confronti indiretti tra multipli studi con comparatori comuni e che le stime puntuali degli outcome riportati sono tendenzialmente a favore di Imbruvica, si osserva che rimangono i limiti di un confronto indiretto con dati storici. Si evidenzia inoltre come gli intervalli di confidenza riportati siano spesso ampi e, nel caso delle combinazioni obinotuzumab + clorambucile e bendamustina + rituximab includano l'unità sia nell'analisi di OS che di PFS. In conclusione, si riconosce che Imbruvica rappresenti una efficace alternativa terapeutica nella popolazione di pazienti in esame, ma si ritiene che la maggiore efficacia o tollerabilità del farmaco rispetto ad alcune delle combinazioni immunochemioterapiche attualmente disponibili in questo setting non siano state dimostrate con ragionevole certezza. Per tale motivo si ritiene che, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, il valore terapeutico aggiunto di Imbruvica debba essere considerato **moderato**.

**• Qualità evidenze**

Evidenza da un singolo studio pivotal con comparator non ottimale e con follow-up non completo ma presenza di un'associazione intervento/esito molto forte (HR 0.16). Per tale motivo la qualità delle prove è considerata **moderata**.

**VEN+RTX, LLC dopo almeno una precedente terapia**

• **Bisogno terapeutico.** La terapia del paziente affetto da CLL recidivata/refrattaria, in assenza di del(17p) o di mutazioni di TP53, dipende in primo luogo dalla durata della risposta precedentemente ottenuta. Nel caso di risposte di lunga durata, in prima opzione è consigliato ripetere il trattamento che in precedenza si è dimostrato efficace. Laddove, invece, la risposta terapeutica precedentemente ottenuta non si fosse rivelata soddisfacente, attualmente non è possibile definire un trattamento che possa assurgere al ruolo di gold-standard. Ibrutinib in monoterapia è frequentemente utilizzato per il buon rapporto efficacia/tollerabilità, mentre venetoclax è attualmente riservato ai pazienti in recidiva dopo trattamento con ibrutinib/idelalisib. Ofatumumab, bendamustina +/- rituximab, chlorambucil e (ormai sempre più raramente) alemtuzumab sono invece utilizzati in linee avanzate di recidiva, cui il paziente va inevitabilmente incontro data la natura cronica e progressiva della CLL. Nei pazienti con del(17p) o con mutazioni di TP53, la chemioterapia convenzionale, e in particolare i regimi contenenti fludarabina, non permettono di ottenere risultati soddisfacenti né in termini di tasso di risposta globale al trattamento, né di durata della risposta. Attualmente i farmaci più utilizzati in questo setting sono ibrutinib, idelalisib, venetoclax in monoterapia e ofatumumab. **Moderato**

• **Valore terapeutico aggiunto.** Le evidenze a supporto dell'efficacia della combinazione venetoclax + rituximab (Ven+R) provengono dallo studio MURANO, un trial di fase III, in aperto, randomizzato che ha confrontato la combinazione Ven+R con bendamustina + rituximab (BR). La combinazione Ven+R si è mostrata significativamente superiore a BR in tutte le misure di controllo a lungo termine di malattia: PFS by Inv HR 0.17 (95%CI 0.11, 0.25; P<0.001), PFS by IRC HR 0.19 (95%CI 0.13, 0.28; P<0.0001), TTNT HR 0.19 (95%CI 0.12, 0.31). Le analisi di sottogruppo hanno inoltre confermato l'entità del vantaggio osservato con Ven+R in tutti i subset di rilevanza clinica (p.e. CLL risk status, numero di terapie precedenti, presenza di del17p o di mutazioni di TP53, stato mutazionale del locus IGHV). I dati di OS non erano maturi al momento del data cutoff, ma le stime fornite favoriscono comunque la combinazione Ven+R (OS a 24 mesi: 91.9% vs 86.6%, HR 0.48; 95% CI 0.25, 0.90). Risultati meno convincenti sono stati osservati in termini di profondità di risposta (CR/CRi 8.2% con Ven+R vs. 3.6% con BR), ma la dissociazione tra durata e profondità di risposta è una caratteristica nota delle target therapy approvate per il trattamento della CLL. I dati di MRD, inoltre, confermano un vantaggio a favore della combinazione Ven+R (tasso di MRD- a 18 mesi pari a 59.8% con Ven+R e 5.1% con BR). Il profilo di sicurezza di venetoclax nella combinazione Ven+R è risultato sovrapponibile a quello già noto in monoterapia, e non sono stati evidenziati "safety concern" aggiuntivi. In conclusione, la superiorità della combinazione Ven+R rispetto a BR in un setting precoce di recidiva (1-3 linee di terapia precedenti) di CLL è considerata dimostrata. In considerazione dei cambiamenti avvenuti negli ultimi anni nel panorama terapeutico della CLL, però, la combinazione BR, per quanto rimanga un'opzione riconosciuta per i pazienti, non può essere considerata il comparator ideale per Ven+R. Da questo punto di vista, altre target therapy caratterizzate da un prolungato controllo di malattia (p.e. ibrutinib, idelalisib + rituximab, venetoclax in monoterapia) avrebbero rappresentato un comparator più adeguato per valutare il reale place in therapy di Ven+R nella CLL r/r. L'efficacia relativa di Ven+R rispetto alle altre target therapy approvate non è purtroppo nota, dal momento che non esistono studi di confronto diretto e che i possibili confronti indiretti sono di difficile interpretazione in considerazione dell'eterogeneità clinica e biologica della CLL e della frequente immaturità dei dati disponibili dagli studi clinici. Pur con questi limiti, se i dati dello studio MURANO sono valutati nel contesto delle evidenze disponibili in questa indicazione, l'efficacia della combinazione Ven+R sembra comunque in linea con quella delle altre target therapy approvate. La combinazione Ven+R si configura, pertanto, come un'ulteriore alternativa terapeutica per pazienti con CLL in un setting precoce di recidiva, con la significativa differenza, rispetto alle altre target therapy, che la terapia non ha una durata indefinita. In una condizione cronica come la CLL, avere degli intervalli liberi da trattamento può essere considerato, di per sé, un vantaggio per i pazienti.

Il valore terapeutico aggiunto è considerato **moderato**.

• **Qualità evidenze.** Le evidenze a supporto dell'efficacia della combinazione Ven+R provengono da un singolo studio pivotal di fase III, in aperto, randomizzato (studio G028667 - MURANO). Si effettua un singolo downgrade per alcune incertezze sulla trasferibilità dei risultati (BR utilizzata è uno dei regimi di immunochemioterapia di più comune utilizzo nelle prime linee di recidiva, ma difficilmente può essere considerato il comparator ideale per venetoclax; ibrutinib, idelalisib + rituximab, o venetoclax in monoterapia avrebbero rappresentato un comparator più adeguato ed in linea con l'attuale panorama terapeutico).

La qualità delle prove è considerata **moderata**.

**BIBLIOGRAFIA**

- 
- <sup>1</sup> Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(1):23-33
  - <sup>2</sup> Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94:1266–1287
  - <sup>3</sup> The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):779-790
  - <sup>4</sup> Fischer K et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127:208-215
  - <sup>5</sup> Eichhorst B et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 928-942
  - <sup>6</sup> Ibrutinib (Imbruvica) Riassunto delle caratteristiche del prodotto
  - <sup>7</sup> Burger JA et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:2425-37.
  - <sup>8</sup> Burger JA et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020; 34:787–798
  - <sup>9</sup> O'Brien S et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):48-58
  - <sup>10</sup> Byrd JC et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125(16):2497-2506
  - <sup>11</sup> O'Brien S et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018;131(17):1910-1919
  - <sup>12</sup> Ahn IE et al. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. *N Engl J Med* 2020; 383:498-500.
  - <sup>13</sup> Byrd JC et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:213-23
  - <sup>14</sup> Munir T et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94:1353–1363
  - <sup>15</sup> Idelalisib (Zydelig) Riassunto delle caratteristiche del prodotto
  - <sup>16</sup> O'Brien SM et al. A phase II study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126(25):2686-2694
  - <sup>17</sup> Furman RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Medicine* 2014; 70:997-1007
  - <sup>18</sup> Idelalisib (Zydelig). European Assessment Report di EMA
  - <sup>19</sup> Idelalisib. FDA clinical review. 06/03/2009. Reference ID: 3517506
  - <sup>20</sup> Sharman JP et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1391-1402
  - <sup>21</sup> Obinutuzumab (Gazyvaro) Riassunto delle caratteristiche del prodotto
  - <sup>22</sup> Goede V. et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2014; 370:1101-10.
  - <sup>23</sup> Goede V et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: update results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015; 29:1602-1604
  - <sup>24</sup> EPAR Obinutuzumab (Gazyvaro) Procedure No. EMEA\H\002799\0000
  - <sup>25</sup> Venetoclax (Venclyxto) Riassunto delle caratteristiche del prodotto
  - <sup>26</sup> Seymour JF et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:1107-20.
  - <sup>27</sup> Kater AP et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2020; 38(34):4042-4054
  - <sup>28</sup> Kater AP et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(4):269-277

- 
- <sup>29</sup> Stilgenbauer S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:768-778.
- <sup>30</sup> Stilgenbauer S et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(19):1973-1980
- <sup>31</sup> Jones JA et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:65-75
- <sup>32</sup> Coutre S et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalsib therapy. *Blood* 2018; 131:1704-1711
- <sup>33</sup> Michallet AS et al.. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018;103(4):698-706