Report HTA

ACALABRUTINIB (CALQUENCE)

In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza;

in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) recidivata refrattaria dopo almeno una precedente terapia.
[rimborsato AIFA]

VENETOCLAX (VENCLYXTO)

In combinazione con obinutuzumab per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza.
[in negoziazione AIFA]

Data di aggiornamento marzo 2022

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 14.4.2022

Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

Membri (votanti)
KRAMPERA Mauro, Direttore UOC Ematologia – AOUI Verona (coordinatore)
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
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
TOSETTO Alberto, Direttore f.f. UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica
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
URETTINI Miriana – UOC HTA, Azienda Zero
BIZ Samantha – 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

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto
email: hta@azero.veneto.it

ABBREVIAZIONI **4**
1. SCHEDA FARMACI – LLC **5**
2. EFFICACIA/SICUREZZA **6**
2.1 Inquadramento della patologia **6**
2.2 Sintesi di efficacia e sicurezza dei singoli farmaci **6**
2.2.1 ACALABRUTINIB 6
2.2.1.1 LLC I linea 6
2.2.1.2 LLC RR 7
2.2.2 VENETOCLAX 9
2.2.2.1 LLC I linea 9
3. Valutazioni critiche delle evidenze (AIFA/UOC HTA-Az0) **11**
4. PROPOSTA DI PLACE IN THERAPY E ANALISI DEI COSTI **11**
4.1 Definizione dei competitors e analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1) 11
4.2 Commento sintetico alle tabelle di analisi delle evidenze 14
4.3 Stima della popolazione target 14
4.4 Proposta di posizionamento in terapia dei nuovi farmaci 14
4.5 Analisi farmaco-economica (incluse ICER o costo/efficacia; BIA e quote di penetrazione del mercato nei primi tre anni di rimborsabilità) 15
5. IMPATTO DI BUDGET **16**
6. PLACE IN THERAPY (FLOW-CHART CON CASCATA EPIDEMIOLOGICA) **19**
7. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA **20**
8. BIBLIOGRAFIA **22**

ABBREVIAZIONI

Acala:	acalabrutinib
Benda:	bendamustina
BTKi:	inibitori della tirosin-chinasi di Bruton
Clb:	clorambucile
CIRS:	Cumulative Illness Rating Scale
CrCl:	clearance della creatinina
cps:	capsule
FCR:	fludarabina+ciclofosfamide+rituximab
gg:	giorni
HR:	*hazard ratio*
IDELA:	idelalisib
IGHV:	Stato mutazionale dei geni codificanti la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline
IRC:	Comitato di revisione indipendente
ITT:	*intention to treat*
LLC:	leucemia linfatica cronica
MRD:	malattia minima residua
G:	obinutuzumab
G-Clb:	obinutuzumab+clorambucile
OFA:	ofatumumab
ORR:	Risposta complessiva
OS:	sopravvivenza globale
os:	somministrazione orale
PFS:	sopravvivenza libera da progressione
RCT:	studio randomizzato e controllato
RR:	recidivata refrattaria
R:	rituximab
R-Benda:	rituximab + bendamustina
R-Clb:	rituximab + clorambucile
sett:	settimana
VenG:	venetoclax+obinutuzumab

1. SCHEDA FARMACI – LLC

Principio Attivo	**Acalabrutinib**		**Venetoclax**
Nome Commerciale	**Calquence [1]**		**Venclyxto [2]**
Ditta Produttrice	AstraZeneca AB		Abbvie
ATC	L01EL02		L01XX52
Formulazione	Capsule rigide		Compresse rivestite con film
Dosaggio	100 mg		10 mg - 50 mg 100 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, inibitori di proteina chinasi		Agenti antineoplastici
Indicazione oggetto di valutazione	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) recidivata refrattaria dopo almeno una precedente terapia.	In combinazione con obinutuzumab per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza.
Posologia	100 mg bid, fino a progressione o tossicità.		**N. cicli max**: 12 cicli da 28 gg, di cui 6 in associazione con obinutuzumab e 6 in monoterapia. **Venetoclax (os), 12 cicli**: sett 1 (a partire da gg 22 ciclo 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+ (fino a gg 28 ciclo 12): 400 mg/die x 7 gg **Obinutuzumab (ev), 6 cicli**: Ciclo 1 gg 1: 100 mg/die gg 1 o 2: 900 mg/die gg 8, gg 15: 1000 mg/die Cicli 2-6 gg 1: 1000 mg/die
Innovazione terapeutica	No		-
Farmaco orfano	No		No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H		-
Classificazione ai fini della fornitura	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%	100 mg, 56 cps – € 5.661,74		-
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.		-
Registro AIFA	Sì, per acalabrutinib è presente un unico Registro AIFA che include entrambe le indicazioni rimborsate in LLC (I linea + recidivata refrattaria). Di seguito sono esplicitati i criteri in LLC di I linea: **Principali criteri di eleggibilità**: • età ≥18; • paziente non precedentemente trattato con terapia sistemica; • somministrazione di acalabrutinib solo in monoterapia ECOG 0-2.	Di seguito sono esplicitati i criteri in LLC recidivata refrattaria: **Principali criteri di eleggibilità**: • età ≥18; • precedente terapia sistemica; • somministrazione di acalabrutinib solo in monoterapia; • ECOG 0-2.	-
	Principali criteri di esclusione: • precedente trattamento con: - ibrutinib (o altri BTKi); - idelalisib (o altri PI3Ki) +/- rituximab; - venetoclax (o altri inibitori di bcl-2). • compromissione renale grave (ClCr<30 ml/min, senza dialisi) o terminale (ClCr<30 ml/min, con necessità di dialisi); • compromissione epatica grave (classe C di Child Pugh); • pre-esistente cardiopatia grave; • ictus o emorragia intracranica nei 6 mesi precedenti; • uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni; • uso concomitante di farmaci forti inibitori/induttori di CYP3A o inibitori di pompa protonica; • uso concomitante di warfarin o altri antagonisti di vitamina K.		

[1] GU Serie Generale n. 288 del 03.12.2021; [2] in negoziazione Aifa

2. EFFICACIA/SICUREZZA

2.1 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[1].

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, β2-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%).

La presenza di del17p/TP53 è un fattore prognostico negativo, predittivo di non risposta alle chemioimmunoterapie tradizionali (sopravvivenza mediana 2-5 anni1)[2,3].

Storicamente, il trattamento standard di prima linea per la LLC (età<65 anni e 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[4]. Le chemioimmunoterapie utilizzate tradizionalmente in pazienti non candidabili a FCR sono R+CLb e R+Benda. Quest'ultima ha dimostrato non-inferiorità vs FCR[5].

Uno degli obiettivi delle terapie deve essere il ritardo nella recidiva, allo scopo di aumentare la OS.

L'avvento delle nuove terapie, quali BTKi (Acala e ibrutinib) e venetoclax, hanno rivoluzionato la strategia di trattamento dei pazienti, contribuendo ad aumentare la PFS.

2.2 Sintesi di efficacia e sicurezza dei singoli farmaci

2.2.1 ACALABRUTINIB

Acalabrutinib, analogo di ibrutinib, è un inibitore selettivo covalente e irreversibile della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), una molecola coinvolta nelle vie di trasduzione del segnale del recettore dell'antigene dei linfociti B (BCR) e del recettore delle citochine. Nei linfociti B, l'attivazione di BTK contribuisce alla sopravvivenza, alla proliferazione, all'adesione, alla migrazione e alla chemiotassi cellulare. Acala e il suo metabolita attivo, ACP-5862, formano un legame covalente con un residuo cisteinico nel sito attivo della BTK[6].

2.2.1.1 LLC I linea

- **Sintesi di efficacia**

RCT di superiorità (AcalaG vs G-Clb - ELEVATE-TN[7,8]), in aperto, fase III, condotto in pazienti con: LLC non precedentemente trattata; età ≥ 65 anni oppure 18-65 anni se in presenza di comorbidità (punteggio CIRS >6 o clearance della creatinina 30-69 mL/min); ECOG 0-2; adeguate funzioni ematologiche, renali ed epatiche. Erano esclusi pazienti con significativa patologia cardiovascolare e in caso di concomitante assunzione di warfarin o antagonisti equivalenti della vitamina K.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere AcalaG[a] oppure Acala[b] oppure G-Clb[c]. La randomizzazione è stata stratificata per presenza/assenza di del17p; ECOG (0-1 vs 2); regione geografica.

L'endpoint primario era la PFS per AcalaG vs G-Clb, determinata da Comitato di revisione indipendente (IRC). Endpoint secondari erano: PFS per Acala vs G-Clb secondo IRC; PFS secondo sperimentatore; risposta secondo IRC e sperimentatore, tempo al successivo trattamento, OS.

---

[a] **AcalaG -** cicli 28gg: acalabrutinib 100 mg bid os, fino a progressione o tossicità + obinutuzumab per 6 cicli, ev dal ciclo 2 di acalabrutinib (ciclo 2: 100 mg g1 + 900 mg g2; 1000 mg gg 8,15; cicli 3-7: 1000 mg g1).

[b] **Acala -** cicli 28gg: acalabrutinib 100 mg bid os, fino a progressione o tossicità

[c] **G-Clb -** 6 cicli: obinutuzumab ev (ciclo 1: 100 mg g1, 900 mg g2, 1000 mg gg 8,15; cicli 2-6: 1000 mg g1) + Clb per os (0,5 mg/kg gg 1 e 15)

Sono stati arruolati 535 pazienti (età mediana 70 anni; 84% ≥65 anni; 9% del17p; 11% TP53; 63% con IGHV non mutato). Sulla base del punteggio CLL-IPI, i pazienti presentavano LLC a rischio alto nel 64,2% (AcalaG); 74,9% (Acala); 67,2% (G-Clb) e a rischio molto alto nel 12,8% vs 11,2% vs 13,0%).
Era prevista una analisi ad interim dopo il raggiungimento del 67% degli eventi primari pianificati oppure, se non raggiunti gli eventi attesi, una analisi ad interim tempo-dipendente, ovvero dopo 24 mesi dalla randomizzazione dell'ultimo paziente.
Lo studio ha incontrato l'endpoint primario di superiorità all'analisi ad interim tempo-dipendente (eventi attesi non raggiunti. Ad un follow-up mediano di 28,3 mesi, il rischio di progressione o morte è stato ridotto con AcalaG vs G-Clb del 90% (HR 0,10; p<0,0001). Acala ha ridotto il rischio di progressione o morte vs G-Clb dell'80% (HR 0,20; p<0,0001). La PFS mediana non è stata raggiunta nei bracci AcalaG e Acala vs 22,6 mesi con G-Clb.
Dopo un follow-up di 4 anni[8], la PFS mediana non era ancora raggiunta nei bracci AcalaG e Acala vs 27,8 mesi con G-Clb e le analisi di efficacia erano sovrapponibili a quella primaria (AcalaG vs G-Clb: HR 0,10; p<0,0001. Acala vs G-Clb: HR 0,19; p<0,0001). PFS a 48 mesi: 87% per AcalaG vs 78% per Acala vs 25% per G-C-lb. Risultati sovrapponibili sono stati raggiunti nei sottogruppi con/senza del17p/TP53.
Il tempo mediano al successivo trattamento non è stato raggiunto in nessun braccio. La necessità di una terapia successiva è stata ridotta con AcalaG vs G-Clb dell'86% (HR 0,14; p<0,0001) e con Acala vs G-Clb del 76% (HR 0,24; p<0,0001); mediana non raggiunta a 36 mesi nei bracci Acala.
La OS mediana non era raggiunta al follow-up di 4 anni (HR: 0,50; p=ns). OS a 4 anni stimata: 92,9% vs 88,0%.

- **Sintesi di sicurezza per Acala vs G-Clb**

Dopo un follow-up mediano di 46,9 mesi, il trattamento con Acala era ancora in corso per il 69,3% dei pazienti (durata mediana terapia 45,7 mesi)[8].
Al tempo dell'analisi ad interim primaria, gli eventi avversi di ogni grado con Acala vs G-Clb si sono verificati nel 95% vs 99% dei pazienti[7].
Dopo il follow-up di 4 anni, gli eventi avversi di ogni grado più frequenti (≥15% con Acala) sono stati: infezioni (73,7% vs 44,4%); emorragie (41,9% vs 11,8%; emorragie maggiori 3,9% vs 1,2%); diarrea (40,2% vs 21,3%); mal di testa (38,0% vs 11,8%); infezione delle alte vie respiratorie (25,7% vs 9,5%); nausea (22,9% vs 31,4%); tosse (22,3% vs 8,9%); affaticamento (21,8% vs 17,8%); eventi cardiaci (19,0 vs 7,7%; fibrillazione atriale nel 6,1% vs 0,6%).
Gli eventi avversi di grado 3+ più frequenti (>5% con Acala) sono stati: neutropenia (11,2% vs 41,4%); infezioni (16,2% vs 8,3%); eventi cardiaci (8,4% vs 1,8%), tra cui fibrillazione atriale (1,1% vs 0%).
La % di interruzioni per eventi avversi è stata 12.3% vs 14.7%.

2.2.1.2 LLC RR

- **Sintesi di efficacia**

RCT di superiorità (Acala vs Idela-R o R-benda – ASCEND[9]), di fase III, in aperto, condotto in adulti con LLC RR (ECOG 0-2 e adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale). Erano esclusi pazienti con patologie cardiovascolari o in trattamento con warfarin o anti-vitamina K o precedentemente trattati con inibitori di BTK, PI3K, SYK, BCL-2.
I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Acala (100 mg bid per os, fino a progressione o tossicità inaccettabile) o trattamento a scelta dello sperimentatore (Idela-R[d] o R-Benda[e]), con stratificazione per presenza/assenza di del17p, ECOG e numero di precedenti linee di trattamento (1-3 vs ≥4).

[d] **Idela-R**: Idelalisib: 150 mg bid per os, fino a progressione o tossicità inaccettabile + rituximab per 6 cicli da 28 gg (ev): ciclo 1: 375 mg/m^2 g1; cicli 2-3: 500 mg/m^2 q2w. Cicli 4-6: 500 mg/m^2 q4w.
[e] **R-Benda:** bendamustina 70 mg/m^2 ev, gg 1, 2, q4w per 6 cicli + rituximab per 6 cicli da 28 gg (ev: ciclo 1: 375 mg/m^2 g1; cicli 2-6: 500 mg/m^2 gg1 q4w.

L'endpoint primario era la PFS determinata da IRC. Gli endpoint secondari erano OS, ORR e durata della risposta secondo IRC e secondo lo sperimentatore, PFS secondo sperimentatore e tempo al successivo trattamento per LLC.
Sono stati randomizzati 310 pazienti (età mediana 67 anni; 78% IGHV non mutati, 16% del17p, 24% TP53+). Il numero mediano di precedenti terapie era pari a 1 nel braccio di Acala e 2 nel gruppo di controllo; I pazienti erano stati trattati in precedenza con agenti alchilanti (86%; bendamustina esclusa), con anticorpi monoclonali anti-CD20 (81%), con analoghi delle purine (69%); bendamustina (30%). Solo un paziente per braccio aveva ricevuto trapianto di cellule staminali.
Ad un follow-up mediano di 16,1 mesi, lo studio ha incontrato l'endpoint primario all'analisi ad interim (67% eventi attesi). Acala ha ridotto il rischio di morte o progressione del 69% vs controllo (HR 0,31; p<0,0001). La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio Acala vs 16,5 mesi in quello di controllo. La PFS a 12 mesi era 88% con Acala; 68% con Idela-R e 69% con R-Benda.
I dati di OS non erano maturi e la mediana non è stata raggiunta in nessun gruppo di trattamento (HR 0,84; p=ns). OS stimata a 12 mesi (Acala vs controllo) era pari a 94% vs 91%.
ORR era simile tra ACALA vs controllo, 81% vs 75% (p=ns).
Il tempo al successivo trattamento mediano non è stato raggiunto in nessuno dei due gruppi.
Il tempo mediano al successivo trattamento non è stato raggiunto in alcun braccio (HR, 0.35; p<0,0001).
RCT di non inferiorità, fase III, in aperto (Acala vs ibrutinib)[10], condotto in adulti con LLC RR (ECOG 0-2). Erano esclusi pazienti con significative patologie cardiovascolari, in terapia con warfarin o antagonisti della vitamina K e se precedentemente trattati con inibitori di BTK e BCL-2.
I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Acala (100 mg bid, os), o ibrutinib (420 mg/die), entrambi fino a progressione o tossicità inaccettabile, con stratificazione per: presenza/assenza di del17p; ECOG e numero di precedenti linee di trattamento (1-3 vs ≥4).
L'endpoint primario era la PFS determinata da IRC (margine di non-inferiorità del 30%). Gli endpoint secondari comprendevano incidenza di fibrillazione atriale di ogni grado, tasso di infezioni di grado ≥ 3, trasformazione di Richter e OS.
Sono stati randomizzati 533 pazienti (età mediana 66 anni; 86% IGHV non mutati; 45,2% del17p; 64% del11q; 40% TP53+). Il numero mediano di precedenti terapie era pari a due in entrambi i bracci di trattamento. I trattamenti utilizzati più frequentemente nelle linee precedenti erano: agenti alchilanti (90%); anticorpi monoclonali anti-CD20 (86%); analoghi delle purine (62%).
Ad un follow-up mediano di 40,9 mesi è stata incontrata la non inferiorità di Acala vs ibrutinib, con una PFS mediana secondo IRC pari a 38,4 mesi in ciascun braccio (HR 1,00; 95% CI 0,79-1,27).
OS mediana non è stata raggiunta in nessun gruppo di trattamento (HR 0,82; 95% CI 0,59-1,15).
ORR era simile tra ACALA vs ibrutinib, 81% vs 75% (p=ns).
A 36 mesi, il 72,2% dei pazienti trattati con ACALA rispetto al 60,7% dei pazienti trattati con ibrutinib non aveva iniziato una successiva terapia antitumorale.

- **Sintesi di sicurezza**

RCT di superiorità (Acala vs Idela-R o R-benda - ASCEND[9]). La durata mediana di trattamento è stata di 15,7 mesi per Acala e 11,5 mesi per idelalisib.
La frequenza di eventi avversi di ogni grado è stata: 94% con Acala vs 99% con Idela-R vs 80% con R-Benda.
La frequenza di eventi avversi di grado 3 (Acala vs Idela-R vs R-Benda) è stata 31% vs 50% e 23% e i più frequenti (≥5% con Acala) sono stati: anemia (10% vs 7% vs 9%); neutropenia (9% vs 20% vs 14%); polmonite (5% vs 8% vs 3%).
La frequenza di eventi avversi di grado 4 (Acala vs Idela-R vs R-Benda) è stata 14% vs 36% vs 20% e i più frequenti (≥3% con Acala): neutropenia (6% vs 19% vs 17%), trombocitopenia (3% vs 2% vs 3%).

La frequenza di eventi avversi seri di ogni grado (Acala vs Idela-R vs R-Benda) è stata 29% vs 56% vs 26% e quella di eventi avversi seri di grado >3 è stata 27% vs 51% vs 26%. I più frequenti eventi avversi seri sono stati polmonite e fibrillazione atriale.
Interruzioni per eventi avversi (Acala vs Idela-R vs R-Benda): 11% vs 47% vs 17%.
RCT di non inferiorità, fase III, in aperto (Acala vs ibrutinib)[10]**.** La durata mediana di trattamento è stata di 38,3 mesi con Acala e 35,5 mesi con ibrutinib.
Gli eventi avversi di ogni grado più comuni (≥ 15%) nei pazienti trattati con Acala vs ibrutinib sono stati: diarrea (34,6% vs 46,0%), mal di testa (34,6% vs 20,2%), tosse (28,9% vs 21,3%), infezione delle alte vie respiratorie (26,7% vs 24,7%), piressia (23,3% vs 19,0%), anemia (21,8% vs 18,6%), neutropenia (21,1% vs 24,7%), affaticamento (20,3% vs 16,7%), artralgia (15,8% vs 22,8%).
Gli eventi avversi di grado ≥3 (Acala vs ibrutinib) più frequenti (≥2% con Acala) sono stati: neutropenia (19,5% vs 22,8%), anemia (11,7% vs 12,9%), polmonite (10,5% vs 8,7%), trombocitopenia (9,8% vs 6,8%), fibrillazione atriale (4,5% vs 3,4%), ipertensione (4,1% vs 8,7%), affaticamento (3,4% vs 0%), piressia (3,0% vs 0,8%), dispnea (2,3% vs 0,4%), infezione delle alte vie respiratorie (1,9% vs 0,4%).
Ibrutinib ha dimostrato un aumento del rischio di fibrillazione atriale (eventi di ogni grado Acala vs ibrutinib: 9% vs 15,6%; eventi di grado ≥ 3: 4,9% vs 3,8%) e ipertensione (eventi di ogni grado Acala vs ibrutinib: 8,6% vs 22,8%; eventi di grado ≥ 3: 4,1% vs 8,7%).
Interruzioni del trattamento per fibrillazione atriale si sono verificate in nessun paziente nel gruppo di trattamento con acalabrutinib e nel 16,7% (fibrillazione atriale di ogni grado) e 20,0% (fibrillazione atriale di grado ≥ 3) dei pazienti trattati con ibrutinib.
Interruzioni per eventi avversi (Acala vs ibrutinib): 14,7% vs 21,3%.

2.2.2 VENETOCLAX

Venetoclax è un potente inibitore selettivo del linfoma a cellule B (B-cell lymphoma, BCL)-2, una proteina anti-apoptotica. È stata dimostrata una sovraespressione di BCL-2 nelle cellule di LMA, dove media la sopravvivenza delle cellule tumorali ed è stata associata a resistenza ai chemioterapici. Venetoclax si lega al dominio di legame BH3 di BCL-2, rimuove il legame di proteine pro-apoptotiche (come BIM) che contengono motivi BH3, determinando permeabilizzazione della membrana mitocondriale esterna (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), attivazione della caspasi e morte cellulare programmata. In studi non clinici venetoclax ha dimostrato attività citotossica in cellule tumorali che sovraesprimono BCL-2[11].

2.2.2.1 LLC I linea

- **Sintesi di efficacia**

RCT in aperto, fase III (CLL14[12,13,14]), condotto in pazienti con LLC CD20+ non precedentemente trattata, con punteggio di comorbidità CIRS > 6 o CrCl < 70 ml/min. Erano esclusi pazienti con: trasformazione in linfoma aggressivo non-Hodgkin (trasformazione di Richter o leucemia pro-linfocitica); con coinvolgimento noto del sistema nervoso centrale; con storia di leucoencefalopatia multifocale progressiva confermata.
I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (1:1) a ricevere VenG[f] o G-Clb[g], entrambi per un massimo di 12 cicli da 28 giorni, con startificazione per stadio Binet e area geografica.
L'endpoint primario era la PFS determinata dallo sperimentatore. Endpoint secondari includevano PFS determinata da IRC, negatività di malattia minima residua nel sangue periferico e midollo osseo, negatività

[f] **VenG -** Obinutuzumab, 6 cicli (ev). ciclo 1: 100 mg g1, 900 mg/die g2 (o in alternativa, 1000 mg g1), 1000 mg/die gg 8,15. Cicli 2-6: 1000 mg g1 + venetoclax, 12 cicli (os): sett 1 (a partire dal g 22 del ciclo 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+ (fino a gg 28 ciclo 12): 400 mg/die x 7 gg

[g] **G-Clb –** Obinutuzumab, 6 cicli (ev). ciclo 1: 100 mg g1, 900 mg/die g2 (o in alternativa, 1000 mg g1), 1000 mg/die gg 8,15. Cicli 2-6: 1000 mg g1 + Clb, 12 cicli, os: 0,5 mg/kg, gg 1 e 15

di malattia minima residua in pazienti con risposta completa nel sangue periferico e midollo osseo, OS, durata della risposta, sopravvivenza libera da eventi e tempo ad un successivo trattamento antileucemico.
Sono stati arruolati 432 pazienti (età mediana 72 anni; 13,8% TP53+; 59,8% IGHV non mutati; 31 pazienti avevano del17p; CIRS mediano 8, CrCl mediano 66,4 mL/min). I pazienti presentavano rischio di sindrome da lisi tumorale basso (13%), medio (66%) e alto (21%).
Lo studio ha incontrato l'endpoint primario di superiorità e i criteri per l'interruzione precoce all'analisi ad interim pre-pianificata (65% eventi primari attesi).
Ad un follow-up mediano di 28,1 mesi, VenG ha ridotto il rischio di morte o progressione vs G-Clb del 65% (HR 0,35; p<0,001). La PFS mediana non è stata raggiunta in alcun braccio.
Dopo un follow-up mediano di 52,4 mesi[14], la PFS mediana nel braccio VenG non era ancora stata raggiunta vs 36,4 mesi con G-Clb (HR 0,33; p<0,0001). La % di PFS a 4 anni (VenG vs controllo) è risultato pari a 74% vs 35,4%[14]. Tra i due bracci non sono state osservate differenze in termini di OS; la % di OS a 4 anni è risultata pari a 85,4% vs 83,1% (HR 0,85; p=ns)[14]. VenG è stato associato ad un prolungamento vs G-Clb del tempo mediano alla conversione della MRD (da livelli$<10^{-4}$ a livelli$\geq 10^{-4}$: 21,0 vs 6,0 mesi) e del tempo mediano al successivo trattamento (mediana non raggiunta; HR 0,46; p<0,0001).

- **Sintesi di sicurezza**

RCT in aperto, fase III (CLL14[12,13,14]). La durata mediana di trattamento è stata: 11,1 vs 10,8 mesi (max previsto 12 mesi circa).
Eventi avversi di grado 3 si sono verificati nel 35% vs 41%[13]. Eventi avversi di grado 3 nei pazienti trattati con VenG vs controllo sono stati: neutropenia (25% vs 26%), trombocitopenia (9% vs 9%), reazioni all'infusione (8% vs 10%), anemia (8% vs 6%), polmonite (5% vs 4%), diarrea (4% vs 1%), riduzione della conta dei neutrofili (3% vs 2%), neutropenia febbrile (3% vs 2%), ipertensione (3% vs 1%), iperglicemia (3% vs 1%), leucopenia (2% vs 4%), aumento di AST (2% vs 3%), sincope (2% vs 2%), astenia (2% vs 1%), dispnea (2% vs 1%), fibrillazione atriale (2% vs 1%), aumento degli enzimi epatici (2% vs 0%), sindrome da lisi tumorale (1% vs 3%), ipotensione (1% vs 2%), iperuricemia (1% vs 1%), piressia (1% vs 1%), granulocitopenia (1% vs 1%), linfopenia (1% vs 1%), sepsi (1% vs 1%), vertigini (1% vs 1%), mal di testa (1% vs 0%), carcinoma basocellulare (1% vs 0%), riduzione della conta piastrinica (1% vs 0%), riduzione della conta delle cellule bianche (1% vs 0%), fallimento cardiaco (1% vs 0%), sindrome di rilascio di citochine (1% vs 0%), infarto miocardico acuto (1% vs 0%)[13].
Eventi avversi di grado 4 nei pazienti trattati con VenG vs G-Clb si sono verificati nel 35% vs 31%, di cui i più comuni sono stati: neutropenia (28% vs 22%) e trombocitopenia (4% vs 6%)[13].
Eventi avversi di grado 5 nei pazienti trattati con VenG vs G-Clb si sono verificati nel 9% vs 5%, di cui i principali sono stati: sepsi (3% vs 1%), polmonite (1% vs 1%), fallimento cardiaco (1% vs 0%), infarto miocardico (1% vs 0%)[13].
Interruzioni per eventi avversi; 16,0% and 15,4%.

3. Valutazioni critiche delle evidenze (AIFA/UOC HTA-Az0)

		Acala – I linea (rimborsato AIFA)	Acala – LLC RR (rimborsato AIFA)	VenG – I linea (negoziazione AIFA in corso)
Innovatività AIFA		Non valutata	Non valutata	/
Presenza Report innovatività AIFA		No	No	/
Accesso al Fondo innovativi		No	No	/
Criteri prescrittivi AIFA		Vedi Scheda Farmaco	Vedi Scheda Farmaco	/
Valore terapeutico aggiunto	**Bisogno terapeutico**	Necessità di trattamenti che ritardino le recidive, prolungando la OS	Necessità di trattamenti che ritardino le recidive, prolungando la OS	Necessità di trattamenti che ritardino le recidive, prolungando la OS
	Valore terapeutico aggiunto (*informazioni da riportare solo se fornite da AIFA, altrimenti vedi punto 4.1)*	Vedi Paragrafo 4.1 (Tabella 1a)	Vedi Paragrafo 4.1 (Tabella 1b)	Vedi Paragrafo 4.1 (Tabella 1a)
	Qualità evidenze	MODERATA (Follow-up non maturo per dati di OS)	MODERATA Follow-up non maturo per dati di OS	MODERATA -Follow-up non maturo per dati di OS -Analisi PFS (endpoint primario) dello sperimentatore in studio in aperto

4. PROPOSTA DI PLACE IN THERAPY E ANALISI DEI COSTI

4.1 Definizione dei competitors e analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)

In I linea, Acala e VenG possono essere considerati uno competitor dell'altro in alcune categorie di pazienti, così come illustrato nel place in therapy (Fig. 1). Nella LLC RR, trova indicazione Acala, ma non VenG.
Considerando il posizionamento in terapia dei farmaci, i criteri di eleggibilità dei rispettivi Registri AIFA, qualora presenti, e i criteri di trattamento condivisi in ambito Clinico, i competitor identificati sono i seguenti:

Setting	Farmaci valutati	Competitor rilevanti	Setting di utilizzo secondo place in therapy (Fig. 1)	
			Senza del17p/TP53	con del17p/TP53
I linea	Acala VenG	FCR	X (solo fit <65 anni)	
		Ibrutinib	X*	X
		Venetoclax		X
		Altre chemioimmunoterapie (G-Clb; R-Benda, R-Clb)	X	
LLC RR	Acala	Ibrutinib	X	
		Venetoclax +/-R	X	X

*Ibrutinib, secondo Registro AIFA, è rimborsato in soli pazienti con età $\geq$ 70 anni e nella fascia di età tra 65-69 anni se in presenza di comorbilità; *attesa estensione rimborsabilità a pazienti con età < 65 anni, (rinegoziazione in corso*).

In Tabella 1 sono illustrate le evidenze relative ai farmaci in valutazione e ai competitors individuati.

Tabella 1. Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano
1a. LLC I linea

Farmaco	Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo		OS, mesi			PFS, mesi			Note/altri risultati
						Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	
Acala monoterapia	**ELEVATE-TN**[7,8] RCT fase III, in aperto a 3 bracci: -AcalaG -Acala -G-Clb	Adulti con LLC di nuova diagnosi, di età ≥65 anni o con comorbidità (CIRS>6 o CrCL30-69 mL/min); - CIRS-G mediano 6 Età mediana circa 70 9% del17p; 11% TP53+ 63% IGHV non mutati	**PFS** per AcalaG vs G-Cllb	**G-Clb**	% 4 anni per Acala vs G-Clb	92,9%	88,0	HR 0,50; p=ns	78%	25% (mediana 27,8 mesi)	HR 0,19; p<0,0001	Principali AEs grado≥3: infezioni, eventi cardiaci, neutropenia
VenG	**CLL14**[12,13,14] RCT fase III, in aperto	LLC CD20+; CIRS>6 o clearance creatinina<70 ml/min; - CIRS mediano 8; - età mediana 72 anni; - 13,8% TP53+; 59,8% IGHV non mutati; 31 pazienti con del17p	**PFS**	**G-Clb**	% a 4 anni	85,4%	83,1%	HR 0,85; p=ns	74,0%	35,4% (mediana 36,4 mesi)	HR 0,33; p<0,0001	Principali AEs grado≥3: neutropenia, trombocitopenia, reazioni all'infusione, anemia
IBRUTINIB	**RESONATE-2**[15,16] RCT fase III, in aperto	Età ≥65 anni (mediana 72-73), senza del17p 44% IGHV non mutati; 32%	**PFS**	**Clb**	% a 5 anni	83%	68%	HR 0,450; 95%CI: 0,266–0,761	70%	12%	HR 0,146; 95% CI: 0.098–0.218	Principali AEs: diarrea, ipertensione, fibrillazione atriale.
	Studio a singolo braccio[18,19,20,21]	34 pazienti con mutazione TP53	ORR	Assente		Pazienti con TP53, in prima linea: OS a 5 anni: 85.3% Pazienti con TP53, in prima linea: PFS a 5 anni: 74.4% Al follow-up mediano di 6,5 anni sono rimasti in studio 17 pazienti. Il tempo mediano alla progressione è stato di 53 mesi						
G-Clb	**Studio CLL11**[24,25] RCT fase III in aperto	LLC CD20+, CIRS>6 e/o insufficienza renale. CIRS mediano 8 N. mediano comorbidità attive 5	**PFS**	**R+Clb**	Mediana	NR	NR	HR 0,70; p=ns	29,2	15,4	+13,8 HR 0,40; p<0,001	Principali AEs: citopenie, reazioni all'infusione, infezioni
				Clb		NR	NR	HR 0,47; p=0,0014	29,9	11,1	+18,8 HR 0,18; p<0,0001	
R-Clb				**Clb**		NR	NR	HR 0,60; p=0,0242	16,3	11,1	+5,2 HR 0,44; p<0,0001	
R-Benda	**Studio MABLE**[26] RCT in aperto	64 pazienti LLC di cui 14% con del17p/TP53 N. mediano comorbidità attive 3	**CR dopo il VI ciclo**	**R+Clb**	Mediana	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)
Ven monoterapia	**Studio M13-982**[17,27] a singolo braccio	158 pazienti con del17p. 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 AEs: citopenie, diarrea, nausea

ACALA: acalabrutinib; **AEs:** eventi avversi; **Benda**: bendamustina; **CIRS**: Cumulative Illness Rating Scale; **CIRS-G**: scala cumulativa di valutazione delle malattie per la geriatria; **Clb**: clorambucile; **CR**: risposta completa; **CRCL:** clearance della creatinina**; G**: obinutuzumab; **HR**: hazard ratio; **IGHV:** Stato mutazionale dei geni codificanti la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline; **LLC**: leucemia linfatica cronica; **NR**: non raggiunta; **ns**: non significativo; **OFA**: ofatumumab; **ORR**: tasso di risposta globale; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; **RCT**: studio randomizzato e controllato; **R**: rituximab

1b. LLC RR

Farmaco	Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo		OS, mesi			PFS, mesi			Note/altri risultati
						Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	Farmaco	Controllo	Delta, HR, p	
ACALA monoterapia	**ASCEND**[9] RCT fase III, in aperto	Età mediana 67 anni; 78% IGHV non mutati; 16% con del(17p); 24% mutazione TP53. Mediana precedenti terapie 1 (acalabrutinib) vs 2 (controllo). Esclusi pz precedentemente trattati con inibitori BTK, PI3K, SYK o BCL-2.	**PFS**	**Idela-R** o **R-Benda** (scelta dell'investigatore)	Mediana	NR	NR	HR 0,84; p=ns	NR	16,5	HR 0,31; <0,0001	Follow-up mediano 16,1 mesi. Principali AEs: neutropenia, anemia, polmonite, trombocitopenia, fibrillazione atriale Interruzioni per AEs: 11% (Acala) vs 47% (Idela-R) vs 17% (R-Benda)
					% a 12 mesi	94%	91%		88%	68% con Idela-R 69 con R-Benda		
	RCT fase III, in aperto, di non inferiorità[10]	LLC con solo con del17p e/o del11q Età mediana 66 anni; Mediana precedenti terapie 2. Esclusi pz precedentemente trattati con inibitori BTK o BCL-2.	**PFS**	**IBRUTINIB**	Mediana	NR	NR	HR 0,82	38,4	38,4	HR 1,00 Incontrata non inferiorità	Principali AEs: neutropenia, anemia, polmonite, trombocitopenia, fibrillazione atriale Interruzioni per fibrillazione atriale: - Acala: nessun paziente -ibrutinib: 16,7% (fibrillazione atriale di ogni grado) e 20,0% (fibrillazione atriale di grado ≥ 3)
IBRUTINIB	**RESONATE**[22,23] RCT fase III, in aperto	Pazienti non candidabili a nuovi analoghi purinici per età/comorbidità, con del(17p); Età mediana 67 anni; 32% CIRS>6 TP53 nel 47-50%. Mediana precedenti terapie 3 (ibrutinib) vs 2 (ofatumumab)	**PFS**	**OFA**	Mediana	67,7	65,1	HR: 0,810 p=ns	44,1	8,1	+36 HR 0,148; p<0.001	Principali AEs: diarrea, ipertensione, fibrillazione atriale.
VEN+R	**MURANO**[30,31,32] RCT in aperto	Età mediana circa 65 anni, di cui circa il 15% refrattari a fludarabina. 25% Del17p e 25% TP53	**PFS**	**Benda +R**	Mediana	NR	NR	HR, 0.41 p <0.0001	NR	17	HR 0,19; p<0,0001	Principali AEs: citopenie, diarrea, nausea
					% a 4 anni	85,3	66,8%		57,3%	4,6%		
VEN	**Studio M14-032**[28,29] Studio a singolo braccio	127 pazienti di cui: - 91 hanno ricevuto IBR come precedente ultimo trattamento; - 36 hanno ricevuto IDELA come precedente ultimo trattamento	**ORR**	**Assente**	/	Nei pazienti con IBR ultimo trattamento: OS a 12 mesi: 91% Nei pazienti con IDELA ultimo trattamento OS a 12 mesi: 94%			Nei pazienti con IBR ultimo trattamento: PFS mediana stimata: 24,7 mesi Nei pazienti con IDELA ultimo trattamento: PFS a 12 mesi: 79%			
VEN monoterapia	**Studio M13-982**[17,27] a singolo braccio	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 AEs: citopenie, diarrea, nausea

ACALA: acalabrutinib; **Benda:** bendamustina; **CIT:** chemioimmunoterapia; **Clb**: clorambucile; **CR:** risposta completa; **HR:** hazard ratio; **IDELA:** idelalisib; **IGHV:** Stato mutazionale dei geni codificanti la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline; **LLC:** leucemia linfatica cronica; **NR**: non raggiunta; **ns:** non significativo; **OFA**: ofatumumab; **ORR**: tasso di risposta globale; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; **RCT:** studio randomizzato e controllato; **R**: rituximab

4.2 Commento sintetico alle tabelle di analisi delle evidenze

- **LLC I linea**

Tutte le terapie in questo setting sono state studiate in pazienti anziani e/o con comorbidità e hanno dimostrato un vantaggio di PFS (endpoint primario). Fa eccezione Ven monoterapia, che è stato studiato in uno studio a singolo braccio, con endpoint primario di risposta.
Acalabrutinib e VenG hanno dimostrato di essere superiori in termini di PFS alla chemioimmunoterapia G-Clb, che, a sua volta, aveva dimostrato superiorità in termini di PFS vs la chemioimmunoterapia storica R-Benda.
Al confronto indiretto, ibrutinib, Acala e VenG, sono le terapie associate ai valori di PFS più alti, rispettivamente pari a 70% a 5 anni (ibrutinib); 78% a 4 anni (Acala); 74% a 4 anni (VenG). La differenza tra le terapie può essere dovuta anche alla diversità dei follow-up disponibili. Per tutti questi farmaci, le mediane non sono state raggiunte, diversamente da G-Clb, la cui PFS mediana nei diversi studi oscilla tra 26,8 e 30,4 mesi e diversamente da R-Benda, la cui PFS è di 39,6 mesi.
I principali eventi avversi con Acala sono infezioni ed eventi cardiaci. Si sottolinea che il rischio di fibrillazione atriale risulta più elevato con ibrutinib rispetto ad Acala (fibrillazione atriale di grado 3+: 5%[16] ibrutinib vs 1,1%[8] Acala).
I principali eventi avversi con VenG sono neutropenia, trombocitopenia, reazioni all'infusione, anemia.

- **LLC RR**

Tutte le terapie di questo setting hanno dimostrato un vantaggio in termini di PFS (endpoint primario), ad eccezione di Ven monoterapia, che è stato studiato in studi a singolo braccio, con endpoint primario di risposta.
Acala ha dimostrato di essere superiore in termini di PFS vs Idela-R o R-Benda (a scelta dello sperimentatore; PFS mediana non raggiunta per Acala vs 16,5 mesi per il controllo) e di essere non-inferiore vs l'analogo ibrutinib, mostrando una PFS mediana di 38,4 mesi.
Considerando tutti gli studi, le terapie tradizionali Idela-R e R-Benda sono associate a valori mediani di PFS di circa 16-17 mesi; Ven-R ha mostrato una PFS a 4 anni del 57,3%.
Nello studio di superiorità su Acala, Idela-R è risultata la terapia associata alle più alte % di eventi avversi e di interruzioni per eventi avversi: 11% (Acala) vs 47% (Idela-R) vs 17% (R-Benda).
I principali eventi avversi con Acala sono stati polmonite, neutropenia, trombocitopenia, fibrillazione atriale. Si sottolinea che il rischio di fibrillazione atriale risulta più elevato con ibrutinib, portando ad interruzioni della terapia in circa il 20%[10] dei casi vs nessuno con Acala.

4.3 Stima della popolazione target

Sulla base del place in therapy (Fig. 1) e delle ripartizioni dei pazienti tra i vari trattamenti ipotizzata nella pratica Clinica (Tabella 3), si stima quanto segue:

	Stime in riferimento agli anni di rimborsabilità di Acala		**Note**
	Anno 1	**Anno 2+**	
Acalabrutinib (I linea + RR)	Circa 60	Circa 30-40	La quota di pazienti è stata derivata ipotizzando che Acala si spartirà le quote di pazienti al 50% con ibrutinib.
VenG	0	Circa 30-40	

4.4 Proposta di posizionamento in terapia dei nuovi farmaci

Il posizionamento dei nuovi farmaci è illustrato in Fig. 1

4.5 Analisi farmaco-economica (incluse ICER o costo/efficacia; BIA e quote di penetrazione del mercato nei primi tre anni di rimborsabilità)

Per la conduzione dell'analisi farmaco – economica sono state predisposte tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti (vedi paragrafo 4.1).
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^2.
Non è stato possibile effettuare analisi farmacoeconomiche (ICER o costo/efficacia) a causa della mancanza di dati maturi per alcune terapie.
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.

- **LLC I linea**

Ibrutinib e Acala sono le terapie nettamente più costose, in quanto devono essere somministrate fino a progressione e sulla base dei dati sperimentali potrebbero durare 4-5 anni. Allo stato attuale, hanno lo stesso costo, che supera i 45.000 euro/anno. È attesa una riduzione dei costi per ibrutinib, per effetto della rinegoziazione in corso (estensione rimborsabilità per età<65 anni). Questi due farmaci hanno il vantaggio di essere orali.
VenG non è ancora rimborsato e attualmente è in corso la negoziazione AIFA. Con il prezzo attuale di venetoclax, il costo/ciclo di questa terapia è tra i più alti. Il costo annuo di VenG è circa il 40% in più del costo annuo di Ibrutinib e Acala, ma presenta il vantaggio di avere una durata limitata a 12 cicli (G somministrato ev solo per i primi 6 cicli e Ven orale per max 12 cicli), per cui si esaurisce in un anno.
Ven monoterapia, opzione di seconda scelta per i soli casi con del17p/TP53, deve essere somministrata fino a progressione, ma secondo i dati da studio ha una durata di poco superiore ad un anno, corrispondente ad un costo complessivo di circa 50% più alto del costo annuo di Ibrutinib e Acala, con la differenza che la terapia con questi ultimi può durare 4-5 anni. L'utilizzo di Ven monoterapia è molto marginale.
Le immunoterapie G-Clb e R-Benda e R-Clb, hanno costi nettamente inferiori, sia per il basso costo/ciclo che per la durata limitata ad un massimo di 6 cicli.

- **LLC RR**

Ibrutinib e Acala sono le terapie nettamente più costose, in quanto devono essere somministrate fino a progressione e sulla base dei dati sperimentali potrebbero durare 3-4 anni. Allo stato attuale, hanno lo stesso costo, che supera i 45.000 euro/anno. È attesa una riduzione dei costi per ibrutinib, per effetto della rinegoziazione in corso (estensione rimborsabilità in I linea per età<65 anni). Questi due farmaci hanno il vantaggio di essere orali.
VenR ha il più alto costo/ciclo, ma presenta il vantaggio di avere una durata limitata a 24 cicli (G somministrato ev solo per i primi 6 cicli e Ven orale), per cui si esaurisce in 2 anni, con un costo anno di circa 30% più alto di quello di Ibrutinib e Acala, con la differenza che la terapia con questi ultimi può durare 3-4 anni.

5. IMPATTO DI BUDGET

È stato calcolato l'impatto massimo a regime di acalabrutinib e VenG nei primi 3 anni di commercializzazione di acalabrutinib, come differenza tra i seguenti scenari:

PRIMA: scenario prima dell'ingresso di acalabrutinib, VenG e di ibrutinib per età<65 anni;
DOPO: scenario dopo l'ingresso di Acala, VenG e di ibrutinib per età<65 anni.

Considerando che Acala è già rimborsato per la nuova indicazione e che è attesa nei prossimi mesi la rimborsabilità per VenG e per l'estensione di ibrutinib ai pazienti di età<65 anni in I linea (entrambi attualmente in negoziazione AIFA), è stato assunto che VenG e l'estensione di ibrutinib avranno impatto a partire dal secondo anno di commercializzazione di Acala, pertanto, in riferimento all'ingresso di Acala, si verificherà il seguente scenario:
I anno: impatterà solo Acala;
II e III anno: impatteranno Acala e VenG e l'estensione di ibrutinib
VenG e ibrutinib sono stati valorizzati secondo il rispettivo prezzo attuale che potrebbe tuttavia diminuire per effetto delle rinegoziazioni.

Assunzioni
Tutti i nuovi trattamenti vanno/andranno a regime dal rispettivo primo anno di commercializzazione.

I linea senza del17p/TP53
Scenario PRIMA
- i farmaci disponibili in I linea sono: ibrutinib (età≥65 anni), chemioimmunoterapia (FCR, G-Clb, Benda-R; nel calcolo dei costi è stata considerata G-Clb);
- la durata di terapia con ibrutinib è >3 anni (dati da studio);
- il 20% dei pazienti che iniziano ibrutinib interromperà la terapia prima dei 3 anni (10% dopo il primo anno e 10% dopo il secondo anno).

Scenario DOPO
- ingresso di Acala che si spartisce il mercato al 50% con ibrutinib per età≥65 anni e si posiziona anche in età<65 anni, dove allo stato attuale ibrutinib non è rimborsato; dal II anno di commercializzazione si ipotizza la rimborsabilità di VenG e l'estensione di rimborsabilità di ibrutinib per età<65 anni;
- la durata di terapia con ibrutinib e Acala è >3 anni (dati da rispettivi studi);
- il 20% dei pazienti che iniziano un BTKi (acalabrutinib o ibrutinib) interromperà la terapia prima dei 3 anni (10% dopo il primo anno e 10% dopo il secondo anno).

LLC RR senza del17p/TP53
Scenario PRIMA
- i farmaci disponibili sono: ibrutinib e venetoclax+/-rituximab (nel calcolo dei costi è stata considerata l'associazione venetoclax+rituximab).

Scenario DOPO
- ingresso di Acala;
- considerando i dati di efficacia, ci si attende che nel setting RR, i pazienti provenienti dalle nuove terapie di prima linea impatteranno dopo il terzo anno, quindi nei primi 3 anni di commercializzazione di Acala, tutti i pazienti in tale setting saranno stati trattati in precedenza con i trattamenti storici, ovvero ibrutinib o CIT (FCR, G-Clb, Benda-R);

- l'impatto di Acala sarà nullo, ipotizzando che si suddividerà i pazienti al 50% con ibrutinib, in quanto: acalabrutinib e ibrutinib hanno lo stesso costo e una durata di trattamento attesa essere analoga (circa 2 anni).

Pazienti con del17p/TP53

L'unico setting in cui i nuovi farmaci impatteranno è la I linea, per cui si riporta quanto segue:

Scenario PRIMA

- i farmaci disponibili in I linea sono: ibrutinib e venetoclax (monoterapia).

Scenario DOPO

- l'impatto di Acala sarà nullo, ipotizzando che si suddividerà i pazienti al 50% con ibrutinib, in quanto: acalabrutinib e ibrutinib hanno lo stesso costo e una durata di trattamento attesa essere analoga;
- VenG sarà l'unica terapia ad impattare in questo setting, in quanto si suddividerà i pazienti con l'attuale venetoclax monoterapia.

Tabella 2. Schema ripartizione pazienti tra i trattamenti, utilizzate per il calcolo dell'impatto:

Trattamento I linea	**PRIMA N=132**		**DOPO (I anno) N=132**		**DOPO (II+III anno) N=132**	
NO del17p/TP53	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**
	87%	**115**	**87%**	**115**	**87%**	**115**
SI mutazione gene IGHV	50%	58	50%	58	50%	58
età < 65	23%	13	23%	13	23%	13
FIT	30%	4	30%	4	30%	4
Acalabrutinib	0	0	0	3		1
Ibrutinib	0	0	0	0		1
FCR	100%	4	0	1		1
Venetoclax+obi	0	0	0	0		1
NON FIT	70%	9	70%	9	70%	9
Obi-clorambucile / benda-rtx	100%	9	0	0	0	0
Acalabrutinib	0	0	100%	9	25%	2
Ibrutinib	0	0	0%	0	25%	2
Venetoclax+obi	0	0	0%	0	50%	5
età > 65	77%	45	77%	45	77%	45
Acalabrutinib	0	0	45%	20	30%	14
Ibrutinib	90%	41	45%	20	30%	14
Venetoclax+obi	0	0	0%	0	30%	14
Obi-clorambucile / benda-rtx	10%	5	10%	5	10%	5
NO mutazione gene IGHV	50%	58	50%	58	50%	58
Acalabrutinib	0	0	50%	29	35%	20
Ibrutinib	100%	58	50%	29	35%	20
Venetoclax+obi	0	0	0%	0	30%	17
SI del17p/TP53	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**
	13%	**17**	**13%**	**17**	**13%**	**17**
NON candidabili a BTKi	10%	2	10%	2	10%	2
Venetoclax	100%	2	100%	2	50%	1
VenG	0	0	0	0	50%	1

Impatto:

incremento atteso di spesa tot	
ANNO 1	c.a. 370.000 €
ANNO 2	c.a. 1.600.000 €
ANNO 3	c.a. 580.000 €

Alcune considerazioni:

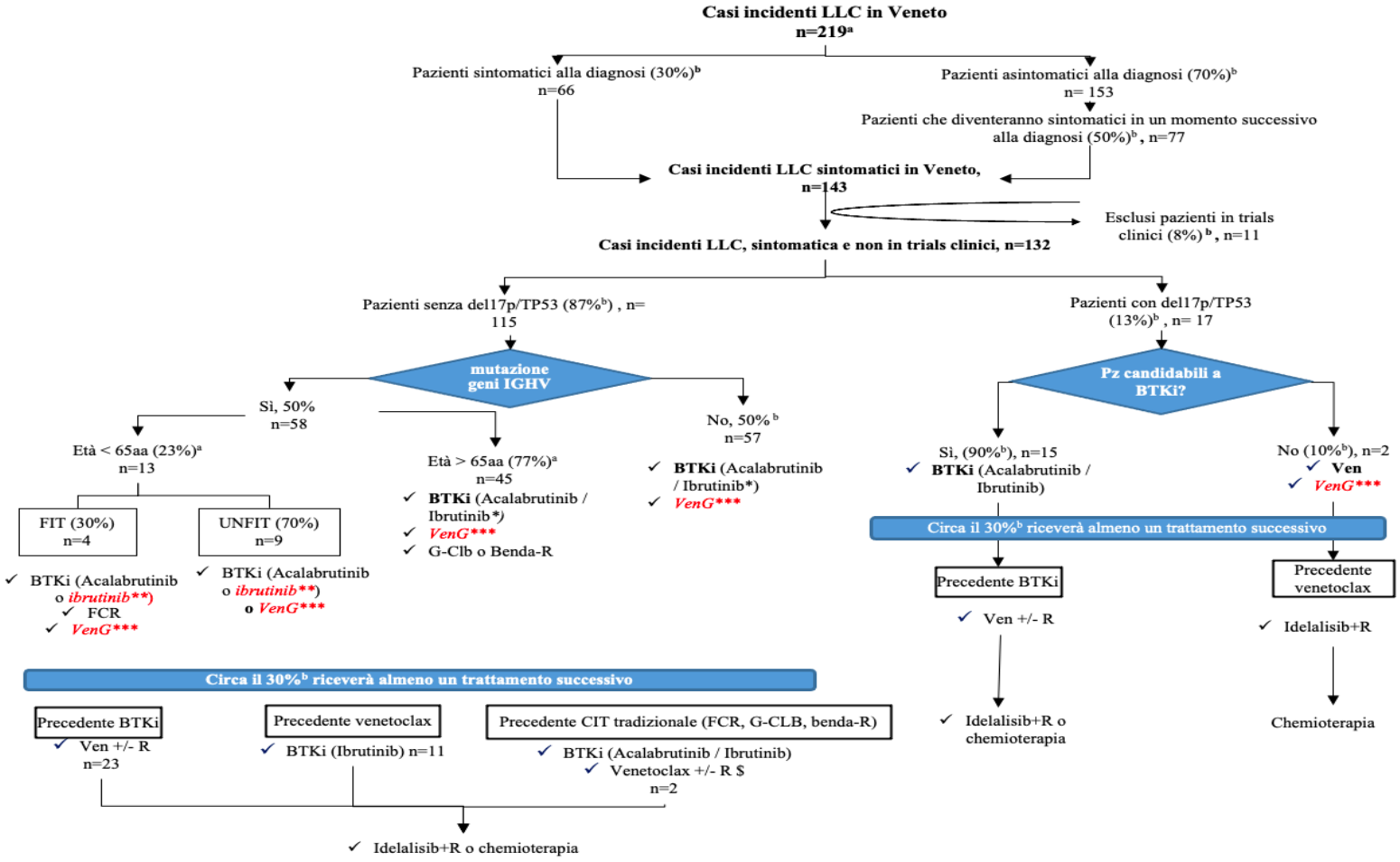
L'impatto è minimo il primo anno, perché deriva dall'ingresso del solo acalabrutinib che si affianca ad ibrutinib. Quest'ultimo per il momento è rimborsato solo in pazienti con età≥65 anni e in tali pazienti l'impatto di acalabrutinib sarà nullo per le assunzioni sopra esposte. L'impatto aggiuntivo di acalabrutinib deriva dalla sostituzione delle chemioimmunoterapie utilizzate storicamente nei pazienti al di sotto dei 65 anni.

L'aumento di impatto nel II anno è dovuto all'ingresso di VenG e di ibrutinib nella fascia di età <65 anni, oltre a quello di acalabrutinib e al fatto che un maggior numero di pazienti dovranno continuare la terapia iniziata l'anno precedente, ovvero i pazienti di età<65 anni che nel I anno hanno iniziato acalabrutinib.

Nel terzo anno, l'impatto diminuirà leggermente, per effetto dell'ingresso di VenG, la cui durata di terapia è di 12 mesi e pertanto si riduce il numero di pazienti che provengono dagli anni precedenti con terapia cronica a base di BTKi (acalabrutinib o ibrutinib).

6. PLACE IN THERAPY (FLOW-CHART CON CASCATA EPIDEMIOLOGICA)

Fig. 1



a. Incidenza da Registro Tumori del Veneto (leucemia linfatica cronica/linfomi a piccoli linfociti) calcolata applicando il tasso di incidenza osservato in Veneto nel periodo 2016-2018 alla popolazione regionale Istat 2021;

b. Stima dei Clinici;

restrizione da Registro AIFA: ibrutinib può essere utilizzato in età ≥70 anni e nella fascia di età tra 65-69 anni se in presenza di almeno una comorbilità;attesa estensione rimborsabilità (rinegoziazione in corso); ***associazione non ancora rimborsata da AIFA, in fase di negoziazione; $Nel paziente IGHV mutato favorire R-Venetoclax*

Benda: bendamustina; **BTKi**: inibitori della tirosin-chinasi di Bruton; **CIT:** chemioimmunoterapia; **Clb**: clorambucile; **FCR:** fludarabina+ciclofosfamide+rituximab: **G**: obinutuzumab; **IGHV:** Stato mutazionale dei geni codificanti la porzione variabile della catena pesante delle immunoglobuline; **LLC:** leucemia linfatica cronica; **R**: ritux

7. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA

Criteri PICOD di ricerca:

	Acalabrutinib	VenG	Ibrutinib	Idela+R	G-Clb	R-Clb o Benda-R	Venetoclax
P (popolazione)	Adulti con LLC: **(1)**. prima linea (a prescindere dalla presenza/assenza del17p/TP53) **(2).** RR	Adulti con LLC, prima linea (a prescindere dalla presenza/assenza del17p/TP53) *Associazione non ancora rimborsata Aifa*	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
I (intervento)	**ACALABRUTINIB**	**VenG**	**IBRUTINIB**	**IDELA +Rituximab**	**G-Clb**	**RITUXIMAB (+Clb o +Benda)**	**VENETOCLAX** **(1).** monoterapia **(2).** associato a rituximab oppure in monoterapia
C (controllo)	**1)**. FCR, Benda-R; G-Clb; venetoclax; ibrutinib; *VenG* **(2).** Ven+R; Ven monoterapia; ibrutinib	FCR, Benda-R; G-Clb; venetoclax; ibrutinib; acalabrutinib	**(1)**. Rituximab (+Clb o +Benda); Clb; Benda; G+Clb; venetoclax; IDELA+R **(2).** IDELA+R; Ven+R; Ven monoterapia; rituximab	**(1)**. placebo o altre eventuali terapie (setting privo di opzioni specifiche) **(2).** Ibrutinib; Ven+R; Ven monoterapia; rituximab	Rituximab (+Clb o +Benda); Clb; Benda; ibrutinib	Rituximab (+Clb o +Benda); Clb; Benda; G-Clb, ibrutinib	**(1)**. placebo o altre eventuali terapie (setting privo di opzioni specifiche) **(2).** Ibrutinib; IDELA+R; rituximab
O (outcome)	Efficacia (PFS, OS), sicurezza e qualità della vita						
D (disegno)	Studi randomizzati e controllati (RCT)						

1.5.2. 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).

1.5.3. Revisione sistematica della letteratura:

- **banche dati consultate:**
  PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/);
  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 4.

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 4.

Data aggiornamento revisione sistematica letteratura: 05/04/2022

Tabella 4. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni selezionate (n)
ACALABRUTINIB	**PubMed**	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND (acalabrutinib OR Calquence OR "ACP-196")	154	**Prima linea:** •**ELEVATE-TN** (NCT02475681; 2 pubblicazioni[7,8]) **LLC RR:** •**ASCEND (**NCT02970318; 1 pubblicazione[9]**)** •**Studio di non inferiorità** (NCT02477696; 1 pubblicazione[10])
	Embase via Cochrane		54	
IBRUTINIB	**PubMed**	((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)	1.511	**Prima linea:** •RESONATE-2 (NCT01722487; 2012-003967-23; 2 pubblicazioni[15,16]) •Studio fase I/II PCYC-1102-CA (NCT01105247; 4 pubblicazioni[18,19,20,21]) **LLC RR:** •RESONATE (NCT01578707; 2012-000694-23; 2 pubblicazioni[22,23])
	Embase via Cochrane		260	
OBI+CL	**PubMed**	((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)	140	**Prima linea:** •RCT CLL11 (NCT02035462 e 2009-012476-28; 2 pubblicazioni[24,25])
	Embase via Cochrane		84	
RTX+CL **RTX+BEN**	**PubMed**	((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))	442	**Prima linea:** •RCT MABLE (NCT01056510; 2009-012072-28; 1 pubblicazione[26])
	Embase via Cochrane		193	
VENETOCLAX +OBI	**PubMed**	((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 OR Venclexta) AND obinutuzumab	123	**Prima linea:** •**Studio CLL14** (NCT02242942; 3 pubblicazioni[12,13,14])
	Embase via Cochrane		60	
VENETOCLAX	**PubMed**	((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)	680	**Con del17p/TP53, non idonei o che hanno fallito inibitori di BCR:** •Studio a singolo braccio M13-982 (NCT01889186; 2012-004027-20; 2 pubblicazioni[17,27]) **LLC RR:** •Studio a singolo braccio M13-982 (NCT01889186; 2012-004027-20; 2 pubblicazioni[17,27]) •Studio M14-032 (NCT02141282; 2 pubblicazioni[28,29]) •RCT MURANO (NCT02005471; 2013-002110-12; 3 pubblicazioni[30,31,32])
	Embase via Cochrane		137	

8. BIBLIOGRAFIA

[1] 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
[2] Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2019; 94:1266–1287
[3] 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
[4] 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
[5] 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
[6] Acalabrutinib (Calquence). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
[7] Jeff P Sharman et. Al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial; Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
[8] Sharman JP et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without Obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2022; https://doi.org/10.1038/s41375-021-01485-x
[9] Paolo Ghia et. Al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 38:2849-2861.
[10] John C. Byrd et. Al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial; J Clin Oncol 39:3441-3452.
[11] Venetoclax (Venclyxto). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
[12] K. Fischer et. Al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions; N Engl J Med 2019;380:2225-36.
[13] Othman Al-Sawaf et. Al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial; Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1188-1200.
[14] Othman Al-Sawaf et. Al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study; J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4049-4060
[15] Burger JA et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015; 373:2425-37.
[16] 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
[17] 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.
[18] 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
[19] 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
[20] 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
[21] Ahn IE et al. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. N Engl J Med 2020; 383:498-500.
[22] Byrd JC et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med 2014; 371:213-23
[23] 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
[24] Goede V. et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014; 370:1101-10.
[25] Goede V et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: update results of the CLL11 study. Leukemia 2015; 29:1602-1604
[26] 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

[27] 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
[28] 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

[29] Coutre S et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalsib therapy. Blood 2018; 131:1704-1711

[30] Seymour JF et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378:1107-20.

[31] 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

[32] 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