REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 110 DEL 12 SET. 2018

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione evidence-based n. 12 su nuovi farmaci ematologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce la Raccomandazione evidence-based n.12, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 12 luglio 2018, relativa al medicinale Obinutuzumab (Gazyvaro-Registered) per l'indicazione trattamento, in associazione a clorambucile, di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena e al medicinale Ofatumumab (Arzerra-Registered) per l'indicazioni trattamento, in associazione a clorambucile o bendamustina, di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) che non sono stati trattati in precedenza e che non sono eleggibili per una terapia a base di fludarabina.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA la D.G.R. n. 425 del 6.4.2017 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci istituita con D.G.R. n. 952 del 18.6.2013. Integrazione delle funzioni della Commissione Tecnica Regionale Farmaci e delle Commissioni Terapeutiche Aziendali. Aggiornamento della composizione della Commissione Tecnica Regionale Farmaci" che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di "esprimere pareri o raccomandazioni su singoli farmaci o categorie terapeutiche" e di "redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici" stabilendo altresì che le determinazioni della CTRF, valutate l'efficacia e la sostenibilità economica delle stesse, siano recepite con provvedimento del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale;

VISTI i propri decreti n. 67 del 21.7.2016, n. 44 del 13.4.2017 e n.7 del 19.01.2018 relativi al "Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi" istituito a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, incaricato dell'elaborazione di raccomandazioni evidence-based sui nuovi farmaci ematologici al fine di definire il ruolo in terapia di tali farmaci e adottare strategie finalizzate a governare l'appropriatezza prescrittiva e l'utilizzo più razionale delle risorse;

ESAMINATA la Raccomandazione evidence-based n.12, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 12.07.2018;

RITENUTO necessario che l'applicazione della stessa venga monitorata, anche attraverso gli indicatori d'uso atteso, per il raggiungimento di un corretto equilibrio tra efficacia terapeutica e compatibilità economica;

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione evidence-based n. 12, su nuovi farmaci ematologici, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A,** parte integrante del presente provvedimento;

2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della raccomandazione di cui al punto 1, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto, con cadenza semestrale, un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;

3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;

4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;

5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale AREA SANITA' E SOCIALE

Fto Dr. Domenico Mantoan

Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI

OBINUTUZUMAB (GAZYVARO®)

Indicazioni in esame:

trattamento, in associazione a clorambucile, di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena

OFATUMUMAB (ARZERRA®)

Indicazioni in esame:

trattamento, in associazione a clorambucile o bendamustina, di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) che non sono stati trattati in precedenza e che non sono eleggibili per una terapia a base di fludarabina

Raccomandazione n. 12
Data di redazione: giugno 2018

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex D.G.R. n. 425/2017, nella seduta del 12 luglio 2018

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Membri (votanti)

SCROCCARO Giovanna, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)
ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
BASSAN Renato, UOC Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima
CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – SIMG
GASPARETTO Teresa, Amministratore delegato Consorzio per la Ricerca Sanitaria CORIS e Ufficio Relazioni Internazionali e Grant Istituto Oncologico Veneto - IOV.
GHERLINZONI Filippo, UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
KRAMPERA Mauro, UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
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
NARNE Elena, UOC Screening e Valutazione di Impatto Sanitario– Azienda Zero
REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova
RUGGERI Marco, UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica
SARTORI Roberto UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
SEMENZATO Gianpietro, UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova
ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

Segreteria Tecnico-Scientifica

Roberta Rampazzo – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici – Regione Veneto

Supporto Metodologico

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero
Chiara Poggiani – UOC HTA, Azienda Zero
Valentina Oberosler – UOC HTA, Azienda Zero

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato licenziato 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
www.cruf.veneto.it email: hta@azero.veneto.it

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

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.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

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^2 (1,7 m^2 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 sono presentati in tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti.

Le tabelle dei costi saranno aggiornate se necessario e gli aggiornamenti saranno pubblicati sui seguenti siti:
http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based
https://www.cruf.veneto.it/

Il GdL potrà completare il *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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009

REGIONE DEL VENETO
giunta regionale
DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA
DISPOSITIVI MEDICI

INDICE

SCHEDA DEI FARMACI **pag. 7**

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI **pag. 8**

A. VALUTAZIONE DEI PARAMETRI NECESSARI ALLA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI **pag. 12**

A.1 Criteri prescrittivi AIFA **pag. 12**

A.2 Valore clinico del farmaco **pag. 12**

A.2.1 Bisogno terapeutico pag. 12

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto pag. 13

Obinutuzumab pag. 13

Ofatumumab pag. 15

A.2.3 Qualità delle evidenze pag. 17

A.3. *Place in therapy* **pag. 17**

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano pag. 18

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano pag. 18

B. STIMA DEL NUNERO DEI PAZIENTI **pag. 21**

Metodologia ed esito della revisione sistematica della letteratura e degli studi clinici **pag. 23**

Bibliografia **pag. 26**

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SCHEDE DEI FARMACI

Principio Attivo	OBINUTUZUMAB	OFATUMUMAB
Nome Commerciale	**GAZYVARO® [1,2]**	**ARZERRA® [3]**
Ditta Produttrice	Roche	Novartis
ATC	L01XC15	L01XC10
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1.000 mg	100 mg – 1.000 mg
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali	Anticorpi monoclonali
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento, in associazione a clorambucile, di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena	Trattamento, in associazione a clorambucile o bendamustina, di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) che non sono stati trattati in precedenza e che non sono eleggibili per una terapia a base di fludarabina
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	Somministrazione ev, in cicli da 28 giorni: -ciclo 1: 300 mg al giorno 1; 1.000 mg il giorno 8 -cicli 2-12: 1.000 mg al giorno 1
Farmaco orfano	Sì	Sì
Innovazione terapeutica	No	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H – Centri individuati dalla Regione	Classe H – Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Prezzo ex-factory al netto IVA 10%	• 1.000 mg, 1 fl 40 ml - € 3.970,00 [2]	• 100 mg, 3 fl 5 mL - € 723,00 • 100 mg, 10 fl 5 mL - € 2.411,00 • 1.000 mg, 1 fl 50 mL - € 2.411,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN obbligatorio [2]	Sconto SSN obbligatorio Cost sharing
Registro AIFA	***Blocchi:*** - età <18 anni; - precedenti linee di terapia sistemica; - paziente in grado di tollerare la tossicità associata ad una terapia a dose piena di fludarabina; - epatite attiva (p.e. HBsAg positivo); - infezione attiva (batterica, virale, fungina) che richiede trattamento sistemico; - somministrazione non in associazione a clorambucile	***Blocchi:*** - età <18 anni; - se non sono state escluse altre malattie linfoproliferative (es. linfoma mantellare, linfoma della zona marginale, leucemia a cellule capellute) in presenza di immunofenotipo atipico o Matutes Score≤3 all'analisi citofluorimetrica, oppure se l'analisi istologica (linfonodo, midollo osseo o tessuto extranodale) non è compatibile con diagnosi di LLC; - il paziente è eleggibile per una terapia a base di Fludarabina; - ofatumumab sarà utilizzato in associazione a farmaci diversi da bendamustina o clorambucile

[1] GU N. 46 del 24.02.2017; **[2]** GU n. 203 del 31.08.2017; **[3]** GU n. 205 del 02.09.2016

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Farmaco: Obinutuzumab (Gazyvaro)

Indicazione oggetto di valutazione: trattamento, in associazione a clorambucile, di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina 1535/2017:
NON PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 10 "Positivo debole".

Commento

OBI+CL ha prolungato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto allo standard di trattamento, rituximab (RTX) + CL, pur in presenza di una frequenza tendenzialmente maggiore di eventi avversi di grado ≥ 3. Rappresenta una nuova possibilità di terapia per i pazienti di età avanzata (65-85 anni), in assenza di delezione 17p e/o mutazione TP53, ritenuti non candidabili, oltre a fludarabina, anche a regimi più aggressivi di prima scelta contenenti bendamustina, a causa dell'età (sottogruppo 75-85 anni) o comunque della presenza di comorbidità importanti (CIRS>6).

La Raccomandazione è stata formulata tenendo conto degli elementi riportati di seguito:

A.1 Criteri prescrittivi AIFA

I criteri prescrittivi AIFA prevedono l'utilizzo del farmaco in pazienti di età adulta non candidabili a dose piena di fludarabina, in linea con quanto previsto dall'indicazione EMA. Ai fini dell'eleggibilità, i pazienti non devono presentare infezione attiva (batterica, virale, fungina) che richiede trattamento sistemico o con epatite attiva (p.e. HBsAg positivo). I criteri sono dettagliati nella scheda del farmaco (vedi Scheda farmaci, pag. 7).

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico

Escludendo i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53, per cui esistono terapie specifiche, il bisogno terapeutico è da considerarsi concentrato nel gruppo di pazienti di età 65-85 anni (i pazienti più anziani sono più fragili e pertanto destinati per lo più a trattamenti palliativi), che difficilmente tollerano regimi a base di fludarabina a causa dell'età e/o della presenza di comorbidità. Quando possibile, sono utilizzati i regimi di terapia contenenti bendamustina, ma nei pazienti più anziani (sottogruppo di età 75-85 anni) e/o con significative comorbidità (CIRS>6) anche questi non sono tollerati e pertanto sono utilizzati regimi a base di CL, tra cui RTX+CL, standard di trattamento, e il più recente ofatumumab (OFA) + CL.
Il bisogno terapeutico di tali pazienti rimane comunque aperto, con l'attesa di regimi sempre più aggressivi ma tollerati in tutte le sottopopolazioni.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto

OBI+CL è risultato superiore in termini di PFS, sia vs CL (+18,8 mesi) che vs RTX+CL (+13,8 mesi), con una riduzione del rischio di progressione o morte, rispettivamente, dell'82% e del 60%. Il rischio di morte è stato ridotto in modo statisticamente significativo solo vs CL, tuttavia i valori mediani non sono stati raggiunti.
Il trattamento con OBI+CL è stato associato ad una incidenza maggiore di eventi avversi di grado ≥3.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

A.2.3 Qualità delle evidenze

I limiti principali dello studio derivano dalla scelta del disegno in aperto e contestualmente della valutazione da parte dello sperimentatore dell'*endpoint* primario di PFS. Inoltre, lo studio è stato interrotto, seppure in modo pre-pianificato, in corrispondenza dell'analisi ad interim relativa alla comparazione OBI+CL vs RTX+CL. Il follow-up è limitato e non consente la valutazione della OS.

A.3. *Place in therapy*

OBI+CL rappresenta una nuova terapia per i pazienti di età avanzata (65-85 anni), in assenza di delezione 17p e/o mutazione TP53, ritenuti non candidabili, oltre a fludarabina, anche a regimi più aggressivi di prima scelta contenenti bendamustina, a causa dell'età (sottogruppo 75-85 anni) o comunque della presenza di comorbidità importanti (CIRS>6).

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

Tra i regimi a base di CL, OBI+CL è l'unica terapia che ha dimostrato di prolungare la PFS rispetto allo standard RTX+CL in pazienti *non fit* (vedi Tabella 5 pag. 19).

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

Tra i regimi a base di CL, OBI+CL è la terapia complessivamente più costosa, ma con migliore efficacia, essendo l'unica che ha dimostrato superiorità vs lo standard RTX+CL, e con un rapporto incrementale di costo per mese di PFS guadagnato tra i più bassi (vedi Tabella 6 pag. 20).

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

Il numero massimo stimato di pazienti candidabili ogni anno a OBI associato a CL è 30 (vedi Figura 1, pag. 22).

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Farmaco: Ofatumumab (Arzerra)

Indicazione oggetto di valutazione: ofatumumab (OFA) in combinazione con clorambucile (CL) o bendamustina (BEN) è indicato nel trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) che non sono stati trattati in precedenza e che non sono eleggibili per una terapia a base di fludarabina.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina 1535/2017:
NON PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE: NEGATIVA DEBOLE
Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 10 "Negativo debole".

Commento
OFA+CL e OFA+BEN sono due nuove chemioimmunoterapie per il trattamento di prima linea della LLC in pazienti che non sono eleggibili per una terapia a base di fludarabina. Nessuno dei due regimi è stato confrontato con altre chemioimmunoterapie utilizzabili, rispetto alle quali, ad un confronto indiretto, i vantaggi di efficacia sono relativamente minori.

La Raccomandazione è stata formulata tenendo conto degli elementi riportati di seguito:

A.1 Criteri prescrittivi AIFA
I criteri prescrittivi AIFA prevedono l'utilizzo del farmaco in pazienti di età adulta non candidabili a regimi a base di fludarabina. I criteri sono dettagliati nella scheda del farmaco (vedi pag. 7).

A.2 Valore clinico del farmaco
A.2.1 Bisogno terapeutico
Escludendo i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53, per cui esistono terapie specifiche, il bisogno terapeutico è da considerarsi concentrato nel gruppo di pazienti di età 65-85 anni (i pazienti più anziani sono più fragili e pertanto destinati per lo più a trattamenti palliativi), che difficilmente tollerano regimi a base di fludarabina a causa dell'età e/o della presenza di comorbidità. Quando possibile, sono utilizzati i regimi di terapia contenenti bendamustina, ma nei pazienti più anziani (sottogruppo di età 75-85 anni) e/o con significative comorbidità (CIRS>6) anche questi non sono tollerati e pertanto sono utilizzati regimi a base di CL, tra cui RTX+CL e il più recente obinutuzumab (OBI) + CL, che ha apportato un importante vantaggio di efficacia rispetto allo standard RTX+CL.
Il bisogno terapeutico di tali pazienti rimane comunque aperto, con l'attesa di regimi sempre più aggressivi ma tollerati in tutte le sottopopolazioni.
A.2.2 Valore terapeutico aggiunto
OFA+CL (studio COMPLEMENT-1) ha aumentato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) vs CL (+9,3 mesi), riducendo il rischio di morte o progressione del 43%, senza apportare alcun beneficio di sopravvivenza (dati immaturi). OFA+CL è stato associato ad una frequenza più alta di eventi avversi di grado ≥3.
OFA+BEN è stato oggetto di un unico studio a singolo braccio, pertanto non è stato possibile dimostrare nessun vantaggio rispetto alle terapie esistenti.
A.2.3 Qualità delle evidenze
OFA+CL: la principale criticità dello studio COMPLEMENT-1 deriva dall'aver scelto CL come comparatore, in quanto strategia terapeutica obsoleta e superata dalle chemioimmunoterapie.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

OFA+BEN: è stato oggetto di uno studio non controllato, manca pertanto una valutazione esaustiva del rapporto benefici/rischi.
In entrambi i casi, pertanto, è alto il livello di incertezza relativamente al rapporto benefici/rischi dei regimi contenenti OFA.

A.3. *Place in therapy*
OFA+CL è una nuova terapia per i pazienti di età 65-85 anni, non candidabili ad un regime contenente bendamustina a causa di significative comorbidità (CIRS>6) o comunque in quelli più anziani (sottogruppo 75-85 anni) le cui condizioni generali non consentono l'utilizzo di regimi aggressivi.
OFA+BEN è una nuova terapia per i pazienti di età 65-75 anni privi di comorbidità importanti (CIRS≤6), in cui RTX+BEN rimane la terapia di prima scelta.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano
Tra le terapie a base di CL, ad un confronto indiretto, OFA+CL è associato a vantaggi di efficacia più blandi rispetto sia a RTX+CL che a OBI+CL (vedi Tabella 5 pag. 19).
I dati relativi a OFA+BEN non sono maturi e non permettono una valutazione conclusiva sul rapporto benefici/rischi di questa terapia.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano
OFA+CL e OFA+BEN hanno costi di terapia allineati, rispettivamente, a quelli di RTX+CL e RTX+BEN, qualora si consideri il prezzo di RTX biosimilare.
I parametri costo-efficacia sono relativamente bassi: OFA+CL ha il valore di costo/PFS più basso tra le terapie con CL e un costo per mese di PFS guadagnato vs CL allineato a quello di OBI+CL vs RTX+CL.
I dati di OFA+BEN sono troppo immaturi per effettuare valutazioni comparative di costo-efficacia (vedi Tabella 6 pag. 20).

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI
Ci si attende che OFA sarà utilizzato in una minoranza dei pazienti (meno di 5 pazienti/anno; vedi Figura 1, pag. 22).

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

A. VALUTAZIONE DEI PARAMETRI NECESSARI ALLA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

A.1 Criteri prescrittivi di AIFA

Per entrambi i farmaci in valutazione, i criteri prescrittivi del Registro AIFA definiscono il paziente target in modo sovrapponibile all'indicazione EMA, specificando le condizioni di impiego del farmaco per un utilizzo efficace e sicuro, in accordo con quanto definito in scheda tecnica (vedi "Scheda del farmaco", pag. 7).

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico

La leucemia linfatica cronica (LLC) rappresenta il 30% di tutte le forme di leucemia, con un'incidenza annua di 4,2/100.000, nel mondo occidentale. I pazienti, alla diagnosi, hanno un'età mediana di circa 70 anni e nel 70% dei casi sono asintomatici. La sopravvivenza mediana (OS) dei pazienti è di circa dieci anni. Nel corso della patologia, il 10% dei pazienti sono interessati da una trasformazione della LLC in una forma di linfoma aggressivo (sindrome di Richter)[1,2,3].

La stadiazione è effettuata a scopo prognostico e per decidere il trattamento. Esistono due metodi, quello Binet in Europa e quello Rai in US e le categorie individuate sono le seguenti: (i) stadio precoce con sopravvivenza (OS) mediana >10 anni (Binet A; Rai 0); (ii) stadio intermedio con OS mediana >8 anni (Binet B; Rai I e II); (iii) stadio avanzato con OS mediana pari a 6,5 anni (Binet C; Rai III e IV)[2]. La presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 ricorre nel 15% dei casi e rappresenta un fattore prognostico negativo (OS mediana di 2-5 anni).

L'associazione fludarabina+ciclofosfamide+rituximab (FCR) è il trattamento standard di prima linea per la LLC nei pazienti *fit*[2,4,5], ovvero pazienti in buone condizioni generali (indice di comorbidità CIRS[i]≤6 e clearance della creatinina >70 mL/min). Nello studio CLL8[6], FCR ha aumentato la sopravvivenza libera da progressione mediana, portandola a 56,8 mesi, con una sopravvivenza globale mediana non raggiunta dopo un follow-up mediano di quasi sei anni.

I pazienti *non fit* non sono candidabili a regimi contenenti fludarabina a causa delle condizioni fisiche generalmente compromesse che non permetterebbero di tollerare un trattamento così aggressivo. In tali pazienti la terapia standard è rituximab (RTX) associato a bendamustina (BEN), che nello studio MABLE[7] ha dimostrato superiorità vs RTX + clorambucile (CL), aumentando il tasso di risposta completa e la sopravvivenza libera da progressione fino ad una mediana di 39,6 mesi. Il regime RTX+BEN non è sempre tollerato in nei pazienti con significative comorbidità, a cui sono destinati i regimi più blandi contenenti CL.

Ai fini della definizione del bisogno terapeutico, è necessario distinguere tre categorie di pazienti non candidabili a fludarabina:

(1) senza delezione 17p e/o mutazione TP53 e con età ≥65, <85 anni: il trattamento standard di prima scelta nei soggetti più giovani (65-75 anni) e con indice di comorbidità CIRS[i]≤6 è rappresentato da RTX+BEN. Nei soggetti più anziani (75-85) o con comorbidità importanti (CIRS[i]>6), è tradizionalmente utilizzato RTX+CL;

(2) senza delezione 17p e/o mutazione TP53 e con età ≥85 anni: si tratta per lo più pazienti fragili, ritenuti non candidabili ad una chemioimmunoterapia, bensì a sola terapia palliativa (clorambucile associato a prednisone);

(3) con delezione 17p e/o mutazione TP53: per tali pazienti oggi sono presenti sul mercato terapie specificatamente indicate (ibrutinib, idelalisib e venetoclax).

In generale, nei pazienti con LLC, senza delezione 17p e/o mutazione TP53, non candidabili a fludarabina, rimane aperto il bisogno terapeutico di nuovi trattamenti che siano al contempo tollerati, nonostante le

[i] *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.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

condizioni generali compromesse dei pazienti, e in grado di ritardare la progressione e aumentare la sopravvivenza.

In assenza di obinutuzumab (OBI), il bisogno terapeutico è gravato dall'assenza di terapie in grado di apportare vantaggi di efficacia rispetto alla chemioimmunoterapia standard RTX+CL, destinata ai pazienti non candidabili a regimi contenenti bendamustina.

In assenza di ofatumumab (OFA), il bisogno terapeutico è attenuato dall'introduzione di OBI, che ha apportato un vantaggio di efficacia rispetto allo standard RTX+CL.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto

OFA, analogamente a RTX, è un anticorpo monoclonale IgG1 umano (anticorpi tipo I), mentre OBI è un anticorpo monoclonale ricombinante, umanizzato e glicoingegnerizzato (tipo II). Rispetto agli anticorpi monoclonali di tipo I, 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[8,9].

Obinutuzumab

- **Efficacia di obinutuzumab**

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)[10,11] 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[i]>6) e/o compromissione della funzionalità renale (clearance creatinina <70 mL/min, ma ≥30 mL/min).

Il disegno dello studio prevedeva due stadi:

- **stadio 1**, per la dimostrazione della superiorità di OBI+CL vs CL (**stadio 1a**) 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 OBI+CL[ii] (n=238), RTX+CL[iii] (n=233) oppure CL[iv] (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[i] 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.

---

[i] *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.

[ii] 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.

[iii] RTX, ev 375 mg/m^2 al giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m^2 al giorno 1 dei cicli 2-6. CL, os 0,5 mg/kg nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo

[iv] CL, os 0,5 mg/kg nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Per gli stadi 1a 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[i]).
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 1a; 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 1a; 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[10,12].
I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1.

Tabella 1. Principali risultati di efficacia di obinutuzumab nello studio CLL11

	Stadio 1a			Stadio 1b			Stadio 2		
	OBI +CL	**CL**	**HR (IC95%) p**	**RTX +CL**	**CL**	**HR (IC95%) p**	**OBI +CL**	**RTX +CL**	**HR (IC95%) p**
Randomizzati, n	238	118	/	233	118	/	333	330	/
PFS* mediana, mesi (*endpoint* primario)	29,9	11,1	0,18 (0,14-0,24) p<0,0001	16,3	11,1	0,44 (0,34-0,56) p<0,0001	29,2	15,4	0,40 (0,33-0,50) p<0,001
OS* mediana, mesi	NR	NR	0,47 (0,29-0,76) p=0,0014	NR	NR	0,60 (0,38-0,94) p=0,0242	NR	NR	0,70 (0,47-1,02) p=ns
ORR*, %	77	31	p<0,001	66	31	p<0,001	78	65	p<0,001

*Cut-off aprile 2014. **CL**: clorambucile; **HR:** hazard ratio; **IC95%:** intervallo di confidenza 95%; **NR**: non raggiunto; **ns:** non significativa; **OBI**: obinutuzumab; **ORR**: tasso di risposta globale; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; **RTX**: rituximab

- **Sicurezza di obinutuzumab**

Nello studio CLL11[10], 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 2.

Tabella 2. 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

[i] 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.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Anemia	11	11
Diarrea	10	7

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

La frequenza di eventi avversi di grado ≥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%)[10].
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.

Ofatumumab

- **Efficacia di ofatumumab**

OFA in associazione a CL ha dimostrato di essere superiore vs CL monoterapia, in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), nell'RCT COMPLEMENT-1[13] di fase III, condotto in 447 pazienti con LLC, ritenuti non candidabili ad un regime contenente fludarabina (Tabella 3).
L'efficacia dell'associazione OFA+BEN è stata oggetto di un unico studio a singolo braccio (OMB155991)[14].

OFA+CL. Lo studio COMPLEMENT-1 prevedeva, in origine, l'arruolamento di pazienti con LLC (immunofenotipo CD5, CD19, CD20, CD23, C79b) non precedentemente trattata e sintomatica, con ECOG *performance status* (PS)[i] 0-2. Dopo l'inizio dello studio, il protocollo è stato emendato per prevedere l'inclusione di soli pazienti ritenuti non candidabili ad un regime contenente fludarabina a causa di comorbidità, età o qualsiasi altro criterio[13].
La randomizzazione (1:1) era stratificata per età (<65 vs ≥65 anni), stadio di malattia (Binet A vs Binet B vs Binet C), ECOG PS (0-1 vs 2). I trattamenti previsti erano OFA[ii]+CL[iii] oppure CL[iii] monoterapia ed in entrambi i casi erano somministrati in cicli di 28 giorni, da un minimo tre ad un massimo 12 cicli.
L'*endpoint* primario era la PFS nella popolazione ITT, valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC). Non era previsto cross over tra i bracci.
Sono stati arruolati 447 pazienti con punteggio CIRS[iv] mediano (aggiustato per pazienti anziani) pari a 9 e nell'86% dei casi avevano età ≥65 anni oppure ≥2 comorbidità oppure clearance della creatinina <70 mL/min.
All'analisi primaria, OFA+CL ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS vs CL, riducendo il rischio di morte o progressione del 43% (HR 0,57). Dopo un follow-up mediano di 28,9 mesi i valori mediani di OS non erano ancora raggiunti e non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di OS tra i due bracci (HR 0,91; p=0,666)[13].
Non sono state riportate differenze statisticamente significative in termini di miglioramento della qualità della vita tra i due bracci di trattamento[15].

---

[i] Il punteggio della scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.
[ii] OFA: somministrazione ev in cicli da 28 giorni. Ciclo 1: 300 mg al giorno 1 e 1.000 mg il giorno 8; cicli 2-12: 1.000 mg il giorno 1.
[iii] CL per os: 10 mg/m^2/die nei giorni da 1 a 7 di ciascun ciclo.
[iv] *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.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 3.

Tabella 3. Principali risultati di efficacia di ofatumumab nello studio COMPLEMENT-1

	OFA+CL	CL	HR (IC95%), p
PFS mediana*, mesi	22,4	13,1	0,57 (0,45-0,72) p<0,0001
OS mediana, mesi	NR	NR	HR 0,91; p=ns
ORR (CR+PR), %	82	69	p=0,001

Endpoint* primario. **CL: clorambucile; **HR:** hazard ratio; **IC95%:** intervallo di confidenza 95%; **.ns:** non significativo; **NR**: non raggiunta; **OFA**: ofatumumab; **ORR**: tasso di risposta globale; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione.

OFA+BEN. Nello studio di fase II a singolo braccio[14], multicentrico, sono stati arruolati 97 pazienti con LLC CD20 positiva, di cui 53 erano pazienti con recidiva di malattia e 44 pazienti non avevano ricevuto precedenti trattamenti e sono stati inclusi in quanto ritenuti non candidabili a ricevere un regime contenente fludarabina per età, comorbidità o per specifica richiesta del paziente o del clinico. I pazienti sono stati trattati con OFA+BEN[i]. L'*endpoint* primario dello studio era il tasso di risposta complessiva (ORR), valutata dallo sperimentatore. Nella coorte dei 44 pazienti precedentemente non trattati e non candidabili a fludarabina, la ORR è stata del 95% e la percentuale di risposte complete del 43%. Dopo un follow-up di 29,7 mesi, la PFS mediana e la OS mediana non erano state raggiunte. La PFS stimata a 28 mesi era pari a 72,3%.

- **Sicurezza di ofatumumab**

OFA+CL. Nello studio COMPLEMENT-1[13], la frequenza di eventi avversi di tutti i gradi (OFA+CL vs CL) è stata di 95% vs 89%. I più frequenti eventi avversi del braccio OFA sono illustrati in Tabella 4.

Tabella 4. Principali eventi avversi di tutti i gradi nello studio COMPLEMENT-1

EA*, %	OFA+CL	CL	EA*, %	OFA+CL	CL
Neutropenia	27	18	Tosse	16	11
Rash	25	10	Trombocitopenia	14	26
Nausea	21	25	Vomito	12	11
Piressia	21	10	Prurito	12	5
Diarrea	18	15	Dispnea	12	5
Fatigue	16	18	Urticaria	10	<1

*Eventi avversi con frequenza>10% nel braccio OFA+CL. **EA**: eventi avversi; **CL:** clorambucile; **OFA:** ofatumumab.

La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 (OFA+CL vs CL) è stata 60% vs 45% e quelli con frequenza >3% sono stati: neutropenia (26% vs 15%); polmonite (6% vs 4%); trombocitopenia (5% vs 10%); anemia (5% in entrambi i bracci); leucopenia (3% vs <1%) e rash (3% vs <1%). La frequenza di eventi avversi seri è stata di 39% vs 31% e quella di interruzioni dovute a eventi avversi 13% vs. 14%.

[i] OFA: somministrazione ev in cicli da 28 giorni. Ciclo1: 300 mg nel giorno 1 e 1000 mg nel giorno 8; cicli 2-12: 1000 mg nel giorno 1 di tutti i successivi cicli. BEN, ev, 90 mg/m2 nei giorni 1-2 di ciascun ciclo

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

OFA+BEN. Nei pazienti con LLC non precedentemente trattata dello studio a singolo braccio, la frequenza di eventi avversi di tutti i gradi è stata pari a 98% e quelli con frequenza ≥10% sono stati: neutropenia (48%); nausea (43%); rash (27%); piressia (25%); trombocitopenia (18%); fatigue (16%), prurito (16%); anemia (16%); mal di testa (14%); orticaria (14%); insonnia (14%); costipazione (14%); riduzione dell'appetito (14%); diarrea (11%); vomito (11%); dispnea (11%); brividi (11%); astenia (11%); mal di schiena (11%); vertigini (11%); dolore dell'addome superiore (11%)[16].
La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata pari al 57% e i più frequenti sono neutropenia (36%) e rash (5%)[16].

A.2.3 Qualità delle evidenze

- **Qualità delle evidenze di obinutuzumab**

I principali limiti dello studio CL11, di qualità moderata, sono: (i) la conduzione in aperto e la valutazione dell'*endpoint* primario, PFS, da parte dello sperimentatore; (ii) l'interruzione precoce dopo l'analisi ad interim pre-pianificata per la comparazione OBI+CL vs RTX+CL; (iii) il cross-over che permetteva ai pazienti del braccio CL in progressione di essere trattati con OBI+CL: ciò è sempre un fattore limitante per la rilevazione di differenze in termini di OS tra i trattamenti in studio.
In linea generale deve essere notato che il *follow up* dello studio è insufficiente per la misurazione dell'OS.

- **Qualità delle evidenze di obinutuzumab**

La qualità dello studio COMPLEMENT-1 è compromessa per la scarsa trasferibilità dei risultati dovuti alla scelta di un comparatore obsoleto, ovvero CL, trattamento che oggi è riservato ai soli pazienti non candidabili ad un trattamento attivo con chemioimmunoterapia. Altri limiti dello studio COMPLEMENT-1 sono: (i) il disegno in aperto, anche se la PFS è stata correttamente determinata in modo indipendente; (ii) il follow-up non adeguato a determinare risultati maturi di OS. Altra criticità è la scelta di modificare *in itinere* i criteri di inclusione, prevedendo solo in un secondo momento l'arruolamento di pazienti non candidabili a fludarabina.
La qualità delle evidenze relative all'associazione OFA+BEN è compromessa dall'assenza di studi randomizzati e controllati.

A.3 *Place in therapy*

I pazienti ritenuti non candidabili a regimi contenenti fludarabina sono quelli più anziani (età≥65 anni) o comunque *non fit*, ovvero con comorbidità importanti (generalmente definite da punteggio sulla scala CIRS[i]>6) e/o che presentino clearance della creatinina <70 mL/min, la fludarabina non è tollerata[2,4,5].
Sulla scorta delle evidenze e delle linee guida, il Panel ritiene che il *place in therapy* dei nuovi farmaci possa essere definito nei pazienti privi di delezione 17p e/o mutazione TP53, come di seguito indicato (Figura 1):

(a) pazienti con età <65:

questi pazienti sono generalmente in grado di tollerare i regimi più aggressivi e il trattamento standard prevede l'utilizzo di FCR. In pazienti non idonei ad un regime a base di fludarabina a dose piena, il trattamento di prima scelta dovrebbe essere l'associazione RTX+BEN, non inferiore a FCR, ma con una migliore tollerabilità[17]. In questi pazienti, pertanto, non ci si attende l'utilizzo di regimi a base di OBI e OFA.

(b) pazienti con età ≥65 e <85 anni:

b.1 in pazienti con età 65-75 e in assenza di significative comorbidità (CIRS[i]≤6), è raccomandato un regime a base di BEN in associazione a RTX oppure a OFA;

[i] *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.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

b.2 in pazienti con età 75-85 o comunque in presenza di significative comorbidità (CIRS>6), è raccomandato un regime a base di CL in associazione ad un anti CD20 (RTX, OBI oppure OFA);

(c) pazienti fragili:

in questa categoria ricadono i pazienti molto anziani (il Panel concorda nell'includere i pazienti di età ≥85 anni) che presentano condizioni generali tali da non tollerare un trattamento attivo con chemioimmunoterapia. Tali soggetti ricevono normalmente CL e prednisone.

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

L'analisi delle evidenze è illustrata in Tabella 5.

Considerando le terapie a base di CL, gli studi su OBI+CL e OFA+CL sono abbastanza confrontabili, considerando che in entrambi i pazienti erano prevalentemente ultrasessantacinquenni e avevano significative comorbidità, con indice CIRS mediano pari a 8 e 9, rispettivamente[10,11,13]. Lo studio su OBI+CL ha valutato anche RTX+CL vs CL. OBI+CL è la terapia che ha apportato il maggior vantaggio di efficacia, risultando superiore, in termini di PFS, all'attuale standard RTX+CL. Il regime a base di OFA+CL[13] ha dimostrato di prolungare la PFS vs solo CL[10,11], con una riduzione del rischio di progressione o morte del 43%, inferiore, ad un confronto indiretto, rispetto alla riduzione del rischio di progressione o morte apportata da OBI+CL vs CL (riduzione dell'82%) e da RTX+CL vs CL (riduzione del 56%). Inoltre, nonostante i dati siano preliminari e non maturi, è stata rilevata una riduzione del rischio di morte statisticamente significativo vs solo CL sia con OBI+CL che con RTX+CL, ma non con OFA+CL.

Tra i regimi a base di BEN, RTX+BEN è quello con i risultati di efficacia più maturi e più vantaggiosi, avendo dimostrato, nello studio MABLE[7], di aumentare il tasso di risposta complessiva vs RTX+CL, con un vantaggio di PFS. Il regime OFA+BEN è stato oggetto di un solo studio a singolo braccio, i cui risultati sono immaturi per definire il rapporto benefici-rischi della terapia e per effettuare confronti indiretti con l'attuale standard RTX+BEN.

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

L'analisi dei costi è presentata in Tabella 6.

Tutte le terapie prevedono la somministrazione di un numero massimo di cicli definito ed esplicitato in scheda tecnica, ovvero: sei cicli per le associazioni OBI+CL, RTX+CL, RTX+BEN e 12 cicli per OFA+CL e OFA+BEN. I costi sono stati pertanto calcolati considerando la durata massima prevista.

I costi delle terapie a base di RTX sono stati calcolati considerando sia il prezzo del farmaco originator (Mabthera®) che quello del biosimilare, utilizzando il prezzo più favorevole tra quello di massima cessione SSN e il prezzo di aggiudicazione della gara regionale più recente (aggiornamento giugno 2018).

Tra le terapie a base di CL, OBI+CL è quella con il costo per mese di terapia più alto. Tuttavia, OBI+CL è anche associata ad un migliore risultato in termini di PFS, il che rende il costo per mese di PFS in linea con quello dello standard, RTX+CL. Anche il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) di OBI+CL è relativamente vantaggioso: il costo per mese di PFS guadagnato rispetto a CL è più basso rispetto a quello di RTX+CL (sia con RTX originator che biosimilare), ma maggiore rispetto a quello di OFA+CL. Tuttavia, considerando il costo per mese di PFS guadagnato rispetto al controllo attivo RTX+CL, l'ICER di OBI si abbassa nettamente, allineandosi a quello di OFA+CL.

In conclusione, OBI+CL è il regime a base di CL più costoso, ma con migliore efficacia, essendo l'unica terapia che ha dimostrato di essere superiore allo standard RTX+CL, e con parametri costo-efficacia relativamente bassi.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

OFA+CL e OFA+BEN hanno costi di terapia allineati, rispettivamente, a quelli di RTX+CL e RTX+BEN, qualora si consideri il prezzo di RTX biosimilare. Un confronto indiretto dei parametri farmacoeconomici tra i regimi a base di BEN è difficile per l'assenza di dati maturi su OFA.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Tabella 5. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Farmaco		Indicazione AIFA	Innovatività	Evidenze					
				Studio	*Endpoint* primario	Controllo	OS	PFS	Note/Altri risultati
Regimi a base di CL	**OBI+CL**	LLC non precedentemente trattata in pazienti con comorbidità che rendono non idonei a terapia con fludarabina a dose piena	No	**Studio CLL11**[10,11] RCT fase III in aperto in pazienti con LLC CD20+, indice CIRS>6 e/o compromissione della funzionalità renale. [CIRS mediano 8; numero mediano comorbidità attive 5]	PFS	RTX+CL	NR vs NR HR 0,70 p=ns	29,2 vs 15,4 mesi, HR 0,40 p<0,001	
						CL	NR vs NR; HR 0,47 p=0,0014	29,9 vs 11,1 mesi HR 0,18 p<0,0001	
	RTX+CL	LLC precedentemente non trattata	No			CL	NR vs NR; HR 0,60 p=0,0242	16,3 vs 11,1 HR 0,44 p<0,0001	
	OFA+CL	LLC precedentemente non trattata in pazienti non eleggibili a terapia a base di fludarabina	No	**Studio COMPLEMENT-1**[13] RCT fase III, in aperto in pazienti con LLC e non candidabile a fludarabina. [87% dei pazienti con età≥65 or ≥2 comorbidità o clearance della creatinina <70 mL/min; CIRS mediano 9]	PFS	CL	NR vs NR HR 0,91 p=ns	22,4 vs 13,1 mesi HR 0,57 p<0.0001	
Regimi a base di BEN	**RTX+BEN**	LLC precedentemente non trattata	No	**Studio MABLE**[7] RCT in aperto condotto in 241 pazienti con LLC non precedentemente trattata e non candidabili a regimi di a base di fludarabina. [numero mediano comorbidità attive 3]	CR dopo il VI ciclo	RTX+CL	43,8 vs NR HR 0,975 p=ns	39,6 vs 29,9 HR 0,523 P=0,003	CR dopo VI ciclo: 24% vs 9% (p=0,002)
	OFA + BEN	LLC precedentemente non trattata in pazienti non eleggibili a terapia a base di fludarabina	No	Studio di fase II a singolo braccio[14]	ORR	/	Mediana non raggiunta dopo un follow-up di 29,7	Mediana non raggiunta dopo un follow-up di 29,7 PFS a 28 mesi: 72,3%.	ORR: 95%; Risposte complete: 43%
	CL	Gli studi di più alta qualità in cui CL è stato studiato nella popolazione di interesse, sono lo studio CLL11, in cui è stata dimostrata la superiorità vs CL di OBI+CL e RTX+CL, e lo studio COMPLEMENT-1, in cui è stata dimostrata la superiorità di OFA+CL vs CL (vedi sopra).							

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



Tabella 6. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.
I costi sono considerati al netto di riduzioni di legge, di sconti SSN e di sconti derivanti dall'applicazione di eventuali MEA. Qualora presenti i MEA, sono illustrati in parentesi anche i costi al lordo dei MEA.

Farmaci			N° cicli massimo	Durata terapia, mesi	OS, mesi	PFS, mesi	Costo* per mese di terapia, €	Costo* totale terapia, €	Costo/efficacia, €		Analisi ICER (al netto di sconti e di eventuali MEA)			Note
									Costo*/OS,	Costo*/PFS,	Controllo	Δ PFS, mesi	ICER per PFS, €	
Regimi a base di CL	OBI+CL		6	5,5	NR	29,9	4.678	**25.729**	NR	860	CL	+18,8	**1.342**	
											RTX+CL	+13,8	**898**	
	RTX°+CL	Con RTX originator°	6	5,5	NR	16,3	2.414	**13.338**	NR	818	CL	+5,2	**2.468**	Per omogeneità di confronto tra le terapie a base di CL, come dato di riferimento è stato scelto quello dello studio CLL11 su OBI.
		Con RTX biosimilare°					1.805	**9.973**	NR	612			**1.821**	
	OFA+CL		12	11	NR	22,4	915 (1.629§)	**10.111** (18.010§)	NR	451	CL	+9,3	**892**	
Regimi a base di BEN	RTX+BEN	Con RTX originator°	6	5,5	43,8	39,6	2.607	**14.391**	329	363	RTX+CL	+9,7	**363**	
		Con RTX biosimilare°					1.995	**11.026**	252	278			**66**	
	OFA+BEN		12	11	NR	NR	1.032 (1.747§)	**11.410** (19.309§)	NR	NR	Assenza di studi di confronto			
	CL		15 giorni°	/	NR	/	361	**361**	NR	/	/	/	/	

*I costi sono stati calcolati utilizzando i prezzi *ex factory*, al netto di eventuali riduzioni di legge e sconti/accordi negoziati, ma al lordo di IVA 10%, considerando soggetti adulti di peso corporeo pari a 70 kg e superficie corporea pari a 1,8 m^2. °I costi di RTX originator (Mabthera®) e del biosimilare sono stati calcolati utilizzando il prezzo più favorevole tra quello di massima cessione SSN e il prezzo di aggiudicazione della gara regionale più recente (aggiornamento giugno 2018). §Ofatumumab è soggetto ad accordo negoziale di cost sharing. Il costo tra parentesi non tiene conto dello sconto stimato per effetto dell'applicazione del cost sharing. Tutte le successive elaborazioni dei costi sono state effettuate considerando il costo terapia al netto di tutti gli sconti, incluso quello derivante dal cost sharing. °Durata della terapia stimata dai clinici, secondo lo schema utilizzato in pratica clinica. **BEN:** bendamustina; **CL:** clorambucile; **ICER:** rapporto incrementale costo-efficacia; **MEA:** managed entry agreements; **NR:** non raggiunto; **OFA:** ofatumumab; **OBI:** obinutuzumab; **RTX:** rituximab.



B. Stima del numero di pazienti

Nella Regione del Veneto, sulla base dei dati contenuti nel registro Tumori regionale riferiti al 2016, l'incidenza della LLC è pari a 250 nuovi casi/anno.

Per il calcolo dei pazienti incidenti potenzialmente candidabili ad una terapia di prima linea sono stati considerati solo i pazienti sintomatici, che secondo i clinici del Gruppo di Lavoro corrispondono a circa il 40% dei pazienti alla diagnosi, in aggiunta ad una minoranza di quelli diagnosticati negli anni precedenti e che diventano sintomatici in un secondo momento.

I pazienti sono stati suddivisi poi in tre fasce di età: <65 anni; ≥65 e <85 anni; ≥85 anni. I dati di letteratura confermano che nella fascia di età <65 anni è preferenziale l'utilizzo di regimi a base di fludarabina; in quella ≥65 e <85 anni si concentra l'utilizzo delle chemioimmunoterapie a base di BEN oppure a base di CL.

I regimi a base di BEN sono più frequentemente utilizzati in pazienti di età ≥65 e <75 anni (63% BEN; 19% CL) e quelli a base di CL in pazienti di età ≥75 anni (29% BEN; 67% CL)[18].

La Figura 1 mostra la metodologia di calcolo della stima del numero di pazienti candidabili ai diversi trattamenti di prima linea per la LLC e il *place in therapy* dei singoli farmaci.

E' possibile stimare che ogni anno, in Regione Veneto, circa 94 pazienti in prima linea di trattamento non siano candidabili a regimi contenenti fludarabina, di cui:

-38 pazienti sono potenzialmente candidabili ad un anti CD20 (RTX o OFA) associato a BEN: tali pazienti dovrebbero essere di età ≥65 e <75 anni e con coefficiente di comorbidità CIRS≤6;

-30 pazienti sono potenzialmente candidabili ad un anti CD20 (RTX, OBI o OFA) associato a CL; regimi a base di CL dovrebbero essere utilizzati in pazienti di età ≥75 e <85 anni e/o con CIRS>6

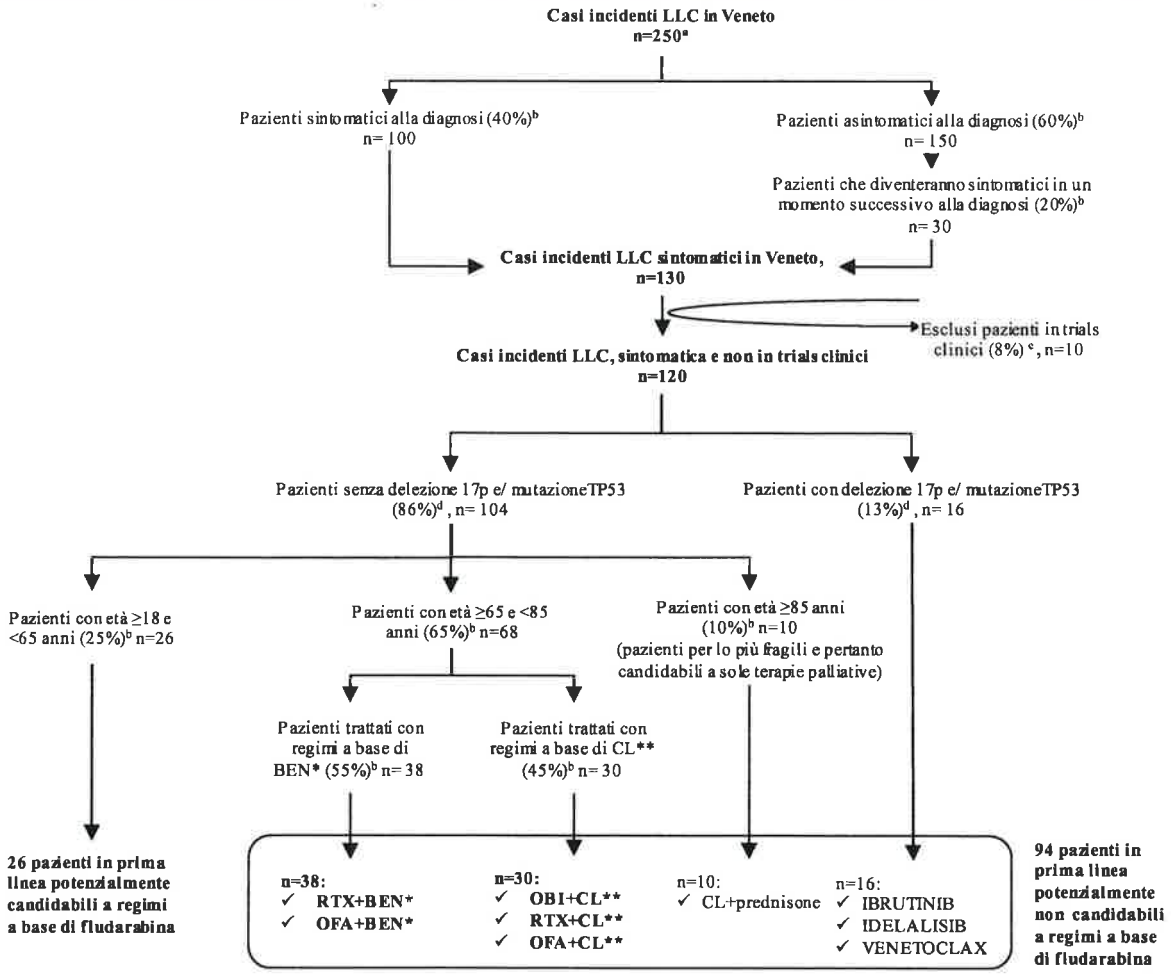
-10 pazienti di età ≥85 anni, che sono considerati fragili e non candidabili ad un trattamento attivo e pertanto trattati con solo clorambucile + prednisone;

-16 pazienti presentano mutazione TP53 o delezione 17p alla diagnosi e in tale sottogruppo è previsto l'utilizzo di uno dei farmaci specificatamente indicati, ovvero ibrutinib, idelalisib o venetoclax.

Poiché ci si attende che nei pazienti candidabili a regimi contenenti CL siano utilizzati per lo più OBI e RTX e in quelli candidabili a regimi a base di BEN sia utilizzato principalmente RTX, si stima che OBI sarà utilizzato in un numero massimo di circa 30 pazienti e OFA solo in una minoranza di tutti quelli potenzialmente candidabili (meno di 5 pazienti/anno).

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Figura 1. Place in therapy di obinutuzumab e ofatumumab e stima del numero di pazienti potenzialmente candidabili ogni anno in Regione Veneto.



Stima pazienti trattati con OBI: fino ad un massimo di 30 pazienti/anno
Stima pazienti trattati con OFA: meno di 5 pazienti/anno

a.Registro Tumori del Veneto (stima per l'anno 2016); b.Stima dei Clinici; c.Mediterr J Hematol Infect Dis 2015, 7(1):e2015056; d.Blood 2013;122:865; *Regimi a base di BEN dovrebbero essere utilizzati in pazienti di età ≥65 e <75 anni e con coefficiente di comorbidità CIRS≤6; **Regimi a base di CL dovrebbero essere utilizzati in pazienti di età ≥75 e <85 anni e/o con CIRS>6. **BEN:** bendamustina; **CL:** clorambucile; **LLC:** leucemia linfatica cronica; **OBI:** obinutuzumab; **OFA:** ofatumumab; **RTX:** rituximab

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO, PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Metodologia ed esito della revisione sistematica della letteratura e degli studi clinici

1. Criteri PICOM di ricerca:

P (popolazione)	Pazienti con leucemia linfatica cronica non precedentemente trattata in pazienti non candidabili a fludarabina		
I (intervento)	OBI+CL	OFA+CL, OFA+BEN	RTX+CL, RTX+BEN
C (trattamento di controllo)	Chemioimmunoterapia a base di CL o BEN, che non includa fludarabina; CL; BEN		
O (outcome)	Efficacia; Sicurezza		
M (metodo)	Studio interventistico prospettico, studio randomizzato e controllato (RCT)		

2. Ricerca dei sinonimi e codici associati a ciascun farmaco:
i sinonimi e i codici associati a ciascun farmaco in esame sono stati individuati consultando i rispettivi "entry term(s)" nel dizionario Medical Subject Headings (MESH) 2018, effettuando una ricerca per principio attivo al seguente link: https://meshb.nlm.nih.gov/search. La ricerca è stata condotta selezionando "Exatct Match" e la sezione "All terms".

3. Revisione sistematica della letteratura:
- **banche dati consultate:**
  MEDLINE via PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);
  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.

4. Revisione sistematica degli studi clinici:
- **banche dati interrogate per la ricerca degli studi clinici:**
  ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/home);
  EU Clinical Trials Register - EudraCT (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search).
- **criteri di selezione degli studi:**
  per ciascun farmaco, è stato incluso nella presente analisi lo studio di più alta qualità di cui fossero disponibili risultati pubblicati;
- **strategia di ricerca ed esiti:**
  vedi Tabella 8.

Per ciascun farmaco, sono inoltre stati elencati e descritti sinteticamente tutti gli studi reperiti (Tabella 9), indicando per ciascuno le eventuali pubblicazioni esistenti e se lo studio sia poi stato incluso nell'analisi oggetto del documento.



Tabella 7. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Record eleggibili (n)	Pubblicazioni complessive (n)
OBI+CL	MEDLINE	((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)	84	2	2
	Cochrane CENTRAL	#1: chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia) #2: 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 #3: chlorambucil #4: #1 AND (#2 AND #3)	42	1	
OFA+CL OFA+BEN	MEDLINE	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND ((ofatumumab OR C527517 OR arzerra) AND (chlorambucil OR bendamustine))	68	4	4
	Cochrane CENTRAL	#1: chronic and (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia) #2: (ofatumumab OR C527517 OR arzerra) AND (chlorambucil OR bendamustine) #1 AND #2	49	3	
RTX+CL RTX+BEN	MEDLINE	((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))	319	3	3
	Cochrane CENTRAL	#1: chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia or leukaemia) #2: (rituximab and chlorambucil) OR (rituximab and bendamustine) #3: #1 AND #2	168	2	

Tabella 8. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

	Banca dati	Strategia di ricerca (link)	Record totali (n)	Record eleggibili (n)	Studi totali
OBI+CL	ClinicalTrials.gov	Condition: chronic lymphocytic leukemia Intervention: (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 Study type: Interventional studies	13	2	2
	EudraCT	(chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR 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)	7	1	
OFA+CL OFA+BEN	ClinicalTrials.gov	Condition: chronic lymphocytic leukemia Intervention: (ofatumumab OR C527517 OR arzerra) AND (chlorambucil OR bendamustine) Study type: Interventional Studies	12	5	5
	EudraCT	(chronic and (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND ((ofatumumab OR C527517 OR arzerra) AND (chlorambucil OR bendamustine))	13	3	
RTX+CL RTX+BEN	ClinicalTrials.gov	Condition: chronic lymphocytic leukemia Intervention: (rituximab AND chlorambucil) OR (rituximab AND bendamustine) Study type: Interventional Studies	58	2	2
	EudraCT	(chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND ((rituximab AND chlorambucil) OR (rituximab AND bendamustine))	26	2	



Tabella 9. Elenco di tutti gli studi disponibili sui farmaci valutati

	Codici studio: ClinicalTrials.gov (EudraCT)	Altri codici o acronimi	Disegno	Popolazione	Controllo	*Endpoint* primario	Stato	Pubblicazioni risultati	Incluso sì/no	Note
OBI+CL	NCT01010061 2009-012476-28	CLL11 BO21004	RCT in aperto	LLC non precedentemente trattata, pazienti *non fit*	RTX+CL CL	PFS	Completato	NEJM 2014, 370:1101-1110 Leukemia 2015, 29:1602-1604	**sì**	Questo studio ha valutato anche RTX+CL vs CL
OFA+CL	NCT00748189 (2008-004932-19)	COMPLEMENT-1	RCT in aperto	LLC non precedentemente trattata, pazienti non candidabili a fludarabina	CL	PFS	In corso (reclutamento finito)	Lancet 2005; 385:1873-1883 Acta Oncol 2016, 55:1115-1120	**sì**	
	NCT01678430 2011-000919-22	RIAltO	RCT in aperto	LLC non precedentemente trattata, pazienti *non fit*	OFA+BEN	PFS	Non noto	no	no	
	NCT01563055	115601	Studio a singolo braccio	LLC non precedentemente trattata	/			Int J Hematol. 2017; 106(2):240-247	no	Studio condotto in Giappone
OFA+BEN	NCT01520922 (2011-005178-43)	115991	Studio a singolo braccio	LLC non precedentemente trattata o recidivata	/	ORR	Completato	Am. J. Hematol. 2016; 91:900–906	**sì**	
	NCT01125787	NVCI 09-14|C18083/6264	Studio a singolo braccio	LLC non precedentemente trattata	/	ORR	Interrotto	no	no	
RTX+CL	NCT02053610 (2009-012476-28)	CLL11	RCT in aperto	LLC non precedentemente trattata, pazienti *non fit*	CL	PFS	Completato	NEJM 2014, 370:1101-1110 Leukemia 2015, 29:1602-1604	**sì**	
RTX+BEN	NCT01056510 (2009-012072-28)	MABLE MO22468	RCT in aperto	LLC non precedentemente trattata in pazienti non candidabili a fludarabina	RTX+CL	CR	Completato	Haematologica 2018; 103:698-706	**sì**	

BEN: bendamustina; **CL:** clorambucile; **CR:** risposta completa; **OBI:** obinutuzumab; **OFA:** ofatumumab; **ORR:** tasso di risposta globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione; **RCT:** studio randomizzato e controllato; **RTX:** rituximab;



BIBLIOGRAFIA

[1] Watson L et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union European Journal of Haematology 2008; 81: 253-258
[2] Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015, 26(Suppl5):v78-v84
[3] Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. Annals of Oncology 2008; 19 (Suppl.7): vii320-vii325
[4] Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol 2017; 92:946–965
[5] Società Italiana di Ematologia. Terapia di prima linea per la leucemia linfatica cronica: raccomandazioni per i pazienti di età >665 anni. Versione 2.3 del 26.03.2017. Disponibile al link http://www.siematologia.it/leucemia1-1.html.
[6] 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
[7] 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
[8] Ofatumumab (Arzerra) Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
[9] Obinutuzumab (Gazyvaro) Riassunto delle caratteristiche del prodotto
[10] Goede V. et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014; 370:1101-10.
[11] Goede V et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: update results of the CLL11 study. Leukemia 2015; 29:1602-1604
[12] EPAR Obinutuzumab (Gazyvaro) Procedure No. EMEA\H\C\002799\0000
[13] Hillmen P et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT-1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet 2005; 385:1873-83
[14] Flinn IW et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. Am J Hematol 2016; 91:900–906.
[15] Hilmmen P et al. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus chlorambucil versus chlorambucil monotherapy in the COMPLEMENT-1 trial of patients with previously untreated CLL. Acta Oncologica, 2016; 55:1115–1120.
[16] EPAR Ofatumumab (Arzerra). Procedure No. EMEA\H\C\001131\II\0023
[17] 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 Oncology 2016; 17:928-942
[18] Salvi G et al. Chronic lymphocytic leukemia: census of patients treated in Italian haematology units. Mediterr J Hamatol Infect Dis 2015, 7(1): e2015056.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI