



Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**IBRUTINIB - IMBRUVICA<sup>®</sup>**

**Indicazioni in esame:**

- è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC):
- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o
  - in prima linea in presenza della delezione del 17p o la mutazione TP53 per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata.

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Raccomandazione n. 4**

data di redazione: marzo 2016

Documento approvato nella seduta del 24 marzo 2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Membri (votanti)**

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

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

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

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

DONATO Daniele, Direttore Sanitario ff - Azienda Ospedaliera Padova

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale - SIMG

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 9 Treviso

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

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

RODEGHIERO Francesco, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 6 Vicenza

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

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

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

**Supporto metodologico**

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

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

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

**Segreteria**

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

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

---

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

**Riferimenti**

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.farmaci@regione.veneto.it](mailto:cruf.farmaci@regione.veneto.it)

**METODOLOGIA**

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

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

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

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

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

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

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

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

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

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

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

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

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

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

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

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

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

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

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

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

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

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

|  |  |            |
|--|--|------------|
| Nome Commerciale                             | IMBRUVICA  |            |
| Principio Attivo                             | Ibrutinib  |            |
| Ditta Produttrice                            | Janssen Cilag  |            |
| ATC  | L01XE27  |            |
| Formulazione                                 | Capsule rigide   |            |
| Dosaggio                                     | 140 mg   |            |
| Categoria Terapeutica                        | Altri antineoplastici – inibitori della protein-chinasi  |            |
| Innovazione terapeutica                      | Sì   |            |
| Farmaco orfano                               | Sì   |            |
| Indicazioni oggetto di valutazione           | <p><b>Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC), in pazienti adulti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o</li> <li>• come trattamento di prima linea in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia.</li> </ul>   |            |
| Classificazione ai fini della rimborsabilità | <p><b>H</b> - Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>.</p>   |            |
| Classificazione ai fini della fornitura      | Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL), vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo, oncologo)  |            |
| Prezzo SSR                                   | IMBRUVICA 90 CPS 140 mg  | €6.066,15* |
|  | IMBRUVICA 120 CPS 140 mg   | €8.088,20* |
| Registro AIFA                                | <p><b>Si (un registro per ciascuna indicazione).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>criteri di eleggibilità comuni a entrambi i registri:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>-età <math>\geq 18</math>;</li> <li>-diagnosi di LLC confermata istologicamente;</li> <li>-esclusione di altre malattie linfoproliferative</li> <li>-esclusi pazienti con insufficienza epatica severa Child Pugh C</li> <li>-escluso l'uso concomitante di prodotti contenenti Erba di San Giovanni</li> </ul> </li> <li>• <i>criteri di eleggibilità specifici per la LLC recidivata/refrattaria.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>-almeno una precedente terapia</li> </ul> </li> <li>• <i>criteri di eleggibilità specifici per la LLC in prima linea.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>-presenza della delezione 17p e/o mutazione TP53;</li> <li>-non eleggibilità a una chemio-immunoterapia</li> </ul> </li> </ul> |            |

Gazzetta Ufficiale n. 296 del 21-12-2015 \*Prezzo ex factory, al netto dell'IVA 10%

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

E' raccomandato l'uso di ibrutinib in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC) in progressione o in ricaduta entro 24 mesi dal termine dell'ultima linea di terapia ricevuta?

**Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** favorevole

**evidenze considerate di qualità:** moderata

**alternative terapeutiche:** disponibili/disponibili ma meno soddisfacenti

**costo rispetto alle alternative:** superiore

Utilizzo atteso: in riferimento al quesito specifico, ibrutinib ha un *place in therapy* sovrapponibile ad un altro farmaco innovativo di nuova commercializzazione, idelalisib. Il Panel ha ritenuto opportuno definire la prevalenza attesa di utilizzo riferita complessivamente all'insieme dei due nuovi farmaci. Il tasso di utilizzo atteso di ibrutinib e idelalisib è compreso, complessivamente, tra il 30% e il 60% dei pazienti candidabili all'una o all'altra terapia. In presenza di diverse alternative terapeutiche, dovrebbe sempre essere privilegiata quella col rapporto costo-efficacia più vantaggioso.

Votazione del Gruppo di Lavoro (11 votanti presenti): 1 "Raccomandato", 4 "Moderatamente raccomandato", 6 "Raccomandato in casi selezionati". Dopo discussione il Panel ha ritenuto di esprimere il giudizio "moderatamente raccomandato".

**Rapporto benefici/rischi:** Nell'analisi *ad interim* dello studio di fase III è stata dimostrata la superiorità di ibrutinib vs ofatumumab in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), endpoint primario [HR 0.22,  $p < 0.001$ ]. Dopo un ulteriore follow-up mediano di 16 mesi la PFS mediana non era ancora raggiunta con ibrutinib. La frequenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  è stata 51% vs 39% (i più frequenti con ibrutinib sono stati diarrea e fibrillazione atriale) e quella di eventi avversi seri 42% vs 30%

**Qualità delle evidenze:** i risultati dello studio sono trasferibili ai pazienti non candidabili a chemio-immunoterapie contenenti un derivato purinico, unica popolazione inclusa. Lo stesso trattamento di controllo scelto è adeguato solo a tale sottopopolazione.

**Alternative terapeutiche:** la chemio-immunoterapia dovrebbe essere il trattamento di prima scelta. In caso di malattia refrattaria o in ricaduta entro 24 mesi è raccomandata la scelta di un regime terapeutico alternativo all'ultimo utilizzato.

**Costo rispetto alle alternative:** superiore rispetto a quello delle terapie tradizionali. Rispetto a idelalisib, ibrutinib ha un costo-terapia sovrapponibile nel primo anno di trattamento, durante il quale idelalisib deve essere associato a rituximab e superiore nei mesi successivi in cui idelalisib è somministrato in monoterapia. Sullo stacco di 20 mesi di terapia, il costo complessivo di una terapia a base di ibrutinib è superiore a quello di idelalisib.

Ibrutinib, così come idelalisib, è una nuova opzione terapeutica per i pazienti con malattia in progressione o ricaduta entro 24 mesi dalla precedente terapia. Dovrebbe essere riservato ai pazienti non idonei ai trattamenti chemio-immunoterapici tradizionali, a causa dell'età avanzata, della presenza di comorbidità o di altri fattori ritenuti incompatibili con l'utilizzo di tali trattamenti (pazienti *non fit*).

**Quesito clinico N. 2**

E' raccomandato l'uso di ibrutinib in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC) in progressione o in ricaduta dopo oltre 24 mesi dal termine dell'ultima linea di terapia ricevuta?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** favorevole/incerto

**evidenze considerate di qualità:** moderata/bassa

**alternative terapeutiche:** disponibili

**costo rispetto alle alternative:** superiore

Utilizzo atteso: in riferimento al quesito specifico, ibrutinib ha un *place in therapy* sovrapponibile ad un altro farmaco innovativo di nuova commercializzazione, idelalisib. Il Panel ha ritenuto opportuno definire la prevalenza attesa di utilizzo riferita complessivamente all'insieme dei due nuovi farmaci. Il tasso di utilizzo atteso di idelalisib e ibrutinib è compreso, complessivamente, tra il 10% e il 30% dei pazienti candidabili all'una o all'altra terapia. In presenza di diverse alternative terapeutiche, dovrebbe sempre essere privilegiata quella col rapporto costo-efficacia più vantaggioso.

Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 9 "Raccomandato in casi selezionati", 1 "Non raccomandato".

**Rapporto benefici/rischi:** Nell'analisi *ad interim* dello studio di fase III è stata dimostrata la superiorità di ibrutinib vs ofatumumab in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), endpoint primario [HR 0.22,  $p < 0.001$ ]. Dopo un ulteriore follow-up mediano di 16 mesi la PFS mediana non era ancora raggiunta con ibrutinib. La frequenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  è stata 51% vs 39% (i più frequenti con ibrutinib sono stati diarrea e fibrillazione atriale) e quella di eventi avversi seri 42% vs 30%.

**Qualità delle evidenze:** i risultati dello studio sono trasferibili ai pazienti non candidabili a chemio-immunoterapie contenenti un derivato purinico, unica popolazione inclusa. Lo stesso trattamento di controllo scelto è adeguato solo a tale sottopopolazione.

**Alternative terapeutiche:** le chemio-immunoterapie sono i trattamenti di prima scelta e nei pazienti con LLC in ricaduta o progressione oltre 24 mesi è raccomandato il ritrattamento con l'ultimo regime terapeutico utilizzato.

**Costo rispetto alle alternative terapeutiche:** superiore rispetto a quello delle terapie tradizionali; rispetto a ibrutinib, l'alternativa idelalisib ha un costo-terapia sovrapponibile nel primo anno di trattamento, durante il quale deve essere associato a rituximab, e inferiore nei mesi successivi in cui è somministrato in monoterapia. Sullo stacco di 20 mesi di terapia, il costo complessivo di una terapia a base di idelalisib è inferiore a quello di ibrutinib.

In caso di ricaduta oltre 24 mesi è raccomandabile il ritrattamento con l'ultimo regime utilizzato. Ibrutinib, similmente a idelalisib, è una terapia di salvataggio per i pazienti non idonei a ricevere i trattamenti tradizionali a base di chemio-immunoterapie, a causa dell'età avanzata, della presenza di comorbidità o di altri fattori ritenuti incompatibili con l'utilizzo di tali trattamenti (pazienti *non fit*).

**Quesito clinico N. 3**

E' raccomandato l'uso di ibrutinib come trattamento di prima linea in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC) in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO**

*rapporto benefici/rischi: non valutabile*

*evidenze considerate di qualità: molto bassa*

*alternative terapeutiche: assenti*

*costo rispetto alle alternative: -*

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di ibrutinib è superiore al 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 10 “Raccomandato”.

**Rapporto benefici/rischi:** in uno studio non controllato di fase Ib/II, in cui erano presenti solo due pazienti con LLC e delezione 17p in prima linea (6% del campione generale), la risposta oggettiva a ibrutinib è stata del 72% e la OS a 24 mesi 96,6%.

**Qualità delle evidenze:** le evidenze disponibili non permettono di definire il rapporto rischio-beneficio del farmaco, essendo presente solo uno studio a singolo braccio in cui la popolazione target rappresenta una minoranza del campione sperimentale.

**Alternative terapeutiche:** idelalisib è indicato ma temporaneamente non raccomando da AIFA in prima linea.

**Costo rispetto alle alternative:** -

I pazienti con una delezione 17p o mutazione TP53 hanno una scarsa prognosi e difficilmente rispondono ai trattamenti standard. Ibrutinib ha prodotto risultati di efficacia ritenuti particolarmente rilevanti in questa sottopopolazione. Pertanto, nonostante la scarsa qualità delle evidenze disponibili, il Panel ha assunto la decisione “Raccomandato”, ritenendo il nuovo farmaco una valida opzione terapeutica per questa categoria di pazienti.

**SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI****Inquadramento della patologia e trattamenti standard**

La leucemia linfocitica cronica (LLC) rappresenta il 30% di tutte le forme di leucemia, con un'incidenza annua nel mondo occidentale di 4,2/100.000. 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. Nei pazienti allo stadio avanzato si riduce a 6,5 anni (Binet C; Rai III e IV). La delezione 17p [del(17p)] e la mutazione TP53 sono fattori prognostici negativi (OS mediana di 2-5 anni) presenti nel 5-10% dei pazienti affetti da LLC. Altro fattore prognostico negativo è la presenza di catene IGVH non mutate<sup>1,2,3</sup>.

Il trattamento della LLC è indicato in presenza di malattia sintomatica o comunque allo stadio avanzato<sup>2</sup>.

La terapia standard di prima linea in pazienti *fit* (buone condizioni generali; senza comorbidità importanti e funzionalità renale normale, età ≤ 65 anni) prevede l'utilizzo di una chemio-immunoterapia comprendente analoghi purinici (ad es. fludarabina, pentostatina) e/o agenti alchilanti (ad es. ciclofosfamide, clorambucile, bendamustina) e una immunoterapia anti-CD20 (ad es. rituximab, obinutuzumab). Nei pazienti *non fit* (con comorbidità importanti, alterata funzionalità renale, età avanzata) devono essere utilizzate terapie meno aggressive, quali chemio-immunoterapie non contenenti derivati purinici o la sola immunoterapia. In caso di recidiva oltre 24/36 mesi dalla prima linea è previsto il ritrattamento con l'ultimo regime terapeutico utilizzato, mentre in caso di ricaduta entro 24/36 mesi è previsto l'utilizzo di un nuovo regime terapeutico chemio-immunoterapico, chemioterapico o immunoterapia, scelti sulla base delle condizioni dei pazienti. I pazienti con fattori prognostici negativi, quali la delezione 17p [del(17p)] e la mutazione TP53, difficilmente rispondono ai regimi tradizionali<sup>2</sup>.

Ibrutinib inibisce la tirosin chinasi di Bruton (BTK), coinvolta nelle vie del segnale del recettore per l'antigene dei linfociti B (BCR), inibendo i processi di proliferazione, sopravvivenza e migrazione delle cellule tumorali B<sup>4</sup>.

La dose raccomandata di ibrutinib è di 420 mg (tre capsule) una volta al giorno, fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

**Efficacia**

**(a). LLC recidivata dopo almeno una precedente terapia.** Uno studio di fase III<sup>5</sup>, randomizzato e controllato, è stato condotto in aperto in pazienti con LLC o linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL) con ECOG Performance Status (PS) 0-1<sup>1</sup>. Erano inclusi pazienti non eleggibili a ricevere un nuovo trattamento a base di analoghi purinici, a causa di: comorbidità; età ≥ 70 anni; presenza di del(17p); malattia refrattaria o in rapida progressione dopo un regime con analoghi purinici. Sono stati esclusi pazienti che necessitavano di terapia con warfarin o anticoagulanti.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere ibrutinib (420 mg/die, orale fino a progressione) o ofatumumab<sup>2</sup>. Dopo progressione i pazienti del braccio di controllo potevano ricevere ibrutinib. La randomizzazione è stata stratificata per refrattarietà o non refrattarietà a analoghi purinici e per presenza o assenza della del(17p).

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS: analisi indipendente e in cieco).

Sono stati arruolati 391 pazienti [età mediana 67 anni; 32% con del(17p); 52% con malattia avanzata allo stadio Binet C].

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Ofatumumab: ev, 300 mg alla settimana 1; 2000 mg/settimane per 7 settimane e poi ogni 4 settimane per 16 settimane



Dopo un follow-up mediano di 9,4 mesi (durata mediana di trattamento pari a 8,6 mesi con ibrutinib e 5,3 mesi con ofatumumab), ad una analisi *ad interim* è stata dimostrata la superiorità di ibrutinib vs ofatumumab [HR 0.22 (0.15 ; 0.32),  $p < 0.001$ ]. Il valore mediano di PFS non era raggiunto tra i pazienti trattati con ibrutinib ed era di 8,1 mesi nel braccio di confronto. La ORR è stata del 43% vs 4% e la sopravvivenza globale (OS) a 12 mesi del 90% vs 81% (valori mediani non raggiunti; HR per morte 0.43;  $p = 0.005$ ).

Dopo l'analisi *ad interim* è stato consentito l'accesso dei pazienti del braccio ofatumumab al trattamento sperimentale con ibrutinib. Dopo un successivo follow-up mediano di 16 mesi, la PFS mediana non era ancora raggiunta tra i pazienti del braccio ibrutinib mentre era di 8,1 nel braccio di controllo [HR 0,106, (95% CI: 0,073-0,153);  $p < 0,0001$ ]. La OS a 18 mesi (61% *cross-over*; censorizzazione al *cross-over*) è stata pari a 85% vs 78%<sup>6</sup>.

**(b).LLC prima linea in pazienti con del(17p) o mutazione TP53.** In uno studio di fase Ib/II non controllato<sup>7</sup> (studio 1102-CA) ha incluso pazienti ultrasessantacinquenni sia naive, sia con LLC recidivata/refrattaria. I pazienti naive erano 31 (29 con LLC; 2 con SLL) e avevano età  $\geq 65$  anni, ECOG PS pari a 0 o 1 e sono stati trattati con ibrutinib 420 o 840 mg/die. I pazienti con del(17p) erano solo due (6% della coorte).

Dopo un follow-up mediano di 22,1 mesi (durata mediana di trattamento di 21 mesi) la PFS e la OS a 24 mesi sono state, rispettivamente, 96,3% e 96,6%. La ORR è stata 71% (tempo mediano alla risposta 1,9 mesi); il tasso di risposta completa è stato 13% (tempo mediano alla risposta completa: 12,4 mesi).

### Tollerabilità

Nel corso dello studio di fase III<sup>5</sup>, gli eventi avversi (ibrutinib vs ofatumumab) sono stati riportati in 99% vs 98% dei pazienti. Gli eventi avversi più frequenti ( $\geq 15\%$ ) con ibrutinib sono illustrati in Tabella 1.

**Tabella 1.** Eventi avversi più frequenti ( $\geq 15\%$ ) con ibrutinib

| Dati espressi come % pz                 | IBRUTINIB | OFATUMUMAB |
|---|-----------|------------|
| Diarrea                                 | 48        | 18         |
| Nausea                                  | 26        | 18         |
| Piressia                                | 24        | 15         |
| Anemia                                  | 23        | 17         |
| Neutropenia                             | 22        | 15         |
| Trombocitopenia                         | 17        | 12         |
| Artralgia                               | 17        | 7          |
| Infezioni tratto respiratorio superiore | 16        | 10         |
| Costipazione                            | 15        | 9          |

Altri eventi avversi, riportati ciascuno con una frequenza del 10-14% nel braccio ibrutinib e non superiore al 10% con ofatumumab, sono stati: vomito; mal di testa; petecchie; spasmi muscolari; dispnea; edema periferico; dolore lombare; sinusite; tremore; contusioni; stomatite; dolore arti; polmonite; infezioni tratto urinario; mialgia; visione oscurata. Gli eventi avversi correlati a emorragie sono stati più frequenti con ibrutinib (44% vs. 12%). Le emorragie maggiori (di grado  $\geq 3$  o necessitanti di trasfusione o ospedalizzazione) sono state riportate in due (1%) pazienti trattati con ibrutinib e tre (2%) con ofatumumab.

La frequenza di eventi avversi di grado 3/4 è stata 51% vs 39% (i più frequenti con ibrutinib sono stati diarrea e fibrillazione atriale) e quella di eventi avversi seri 42% vs 30%. La frequenza di interruzione per eventi avversi è stata pari a 4% in ciascun braccio di trattamento.

### Qualità delle evidenze

**(a) LLC recidivata dopo almeno una precedente terapia.** I risultati basati sull'analisi *ad interim* non possono essere ritenuti conclusivi, mancando la stima della PFS mediana nel braccio sperimentale. Anche

l'analisi della OS non è di fatto matura. La possibilità di *cross-over* dei pazienti dal braccio ofatumumab a quello ibrutinib dopo l'analisi *ad interim* inficia le successive analisi di sopravvivenza.

L'indicazione autorizzata è molto ampia e include tutte le tipologie di pazienti, a prescindere dallo stato di salute e dalla potenziale eleggibilità alle chemio-immunoterapie standard. Tuttavia, i risultati dello studio sono trasferibili solo a pazienti non eleggibili a un trattamento o un ritrattamento con un regime a base di analoghi purinici, per presenza di comorbidità o età avanzata. Sono inoltre stati esclusi i pazienti che potevano richiedere un trattamento a base di warfarin e altri anticoagulanti, a causa del rischio di sanguinamento associato ad ibrutinib.

Il comparatore utilizzato è autorizzato in soli pazienti refrattari a un regime contenente fludarabina e alemtuzumab, pertanto non è adeguato per la valutazione del rapporto benefici-rischi nei pazienti potenzialmente candidabili a regimi di trattamento più aggressivi, quali le chemio-immunoterapie. Studi di confronto con le chemio-immunoterapie sarebbero necessari per definire meglio il *place in therapy* del farmaco nei pazienti candidabili a tali terapie, considerando l'ampiezza dell'indicazione autorizzata.

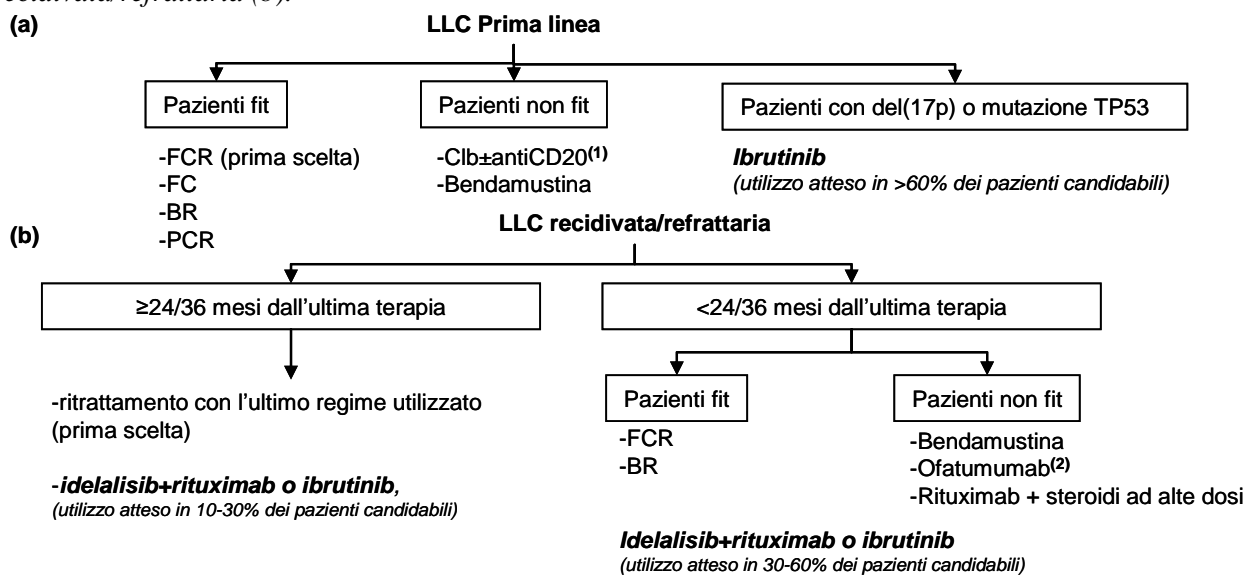
**(b).LLC prima linea in pazienti con del(17p) o mutazione TP53.** Le evidenze sono insufficienti a definire il rapporto benefici-rischi del nuovo farmaco, in quanto è stato condotto un unico studio di fase I/II che ha incluso solo 2 pazienti con del(17p) in prima linea.

**Place in therapy e costi.**

Analogamente a ibrutinib, è stato appena introdotto sul mercato idelalisib, un altro inibitore del recettore delle cellule B con le medesime indicazioni. Nei pazienti con LLC recidivata/refrattaria, idelalisib ha dimostrato un vantaggio di PFS vs placebo, come terapia di associazione a rituximab (PFS mediana 19,4 vs 5,5 mesi)<sup>8,9</sup>. L'utilizzo di idelalisib in prima linea non è raccomandato da AIFA, a fronte di problemi di sicurezza rilevati in studi attualmente in corso in questo setting<sup>10</sup>. Pertanto, ad oggi, ibrutinib può essere considerata l'unica opzione di trattamento nell'indicazione di prima linea.

In linee successive alla prima, dovrebbero essere utilizzati in pazienti non candidabili alle terapie tradizionali. In caso di recidiva oltre 24 mesi dall'ultima terapia, è sempre raccomandato il ritrattamento con quest'ultima<sup>3,2</sup>.

**Figura 1.** Place in therapy di ibrutinib per la leucemia linfocitica cronica in prima linea (a) e recidivata/refrattaria (b).



(1)Possibili antiCD20: rituximab; obinutuzumab (attualmente obinutuzumab è in classe C). (2)Ofatumumab è indicato in pazienti refrattari a fludarabina+alemtuzumab. Poiché alemtuzumab è stato ritirato, l'uso di ofatumumab è molto limitato. **BR:** bendamustina + rituximab; **C1b:** clorambucile; **FC:** fludarabina + ciclofosfamide; **FCR:** fludarabina + ciclofosfamide+ rituximab; **LLC:** leucemia linfocitica cronica

Ibrutinib deve essere somministrato fino a progressione ed è ipotizzabile una durata di almeno 20 mesi di terapia<sup>8</sup>. Anche idelalisib deve essere somministrato fino a progressione e, considerando una durata di terapia pari alla PFS mediana dello studio di fase III (19,4 mesi)<sup>8,9</sup>, è ipotizzabile una terapia di circa 20 mesi in pazienti con LLC recidivata/refrattaria. Analoga è la durata ipotizzabile in prima linea.

Il costo-terapia annuo di idelalisib, rispetto a quello di ibrutinib, è sovrapponibile nel primo anno di trattamento (€52.014 vs €50.955), durante il quale deve essere associato a rituximab per un massimo di otto infusioni secondo studio clinico, e inferiore nell'eventuale secondo anno di trattamento (€33.600 vs €50.952) in cui è somministrato in monoterapia. Sullo stacco di 20 mesi di terapia, il costo complessivo di una terapia a base di idelalisib è inferiore a quello di ibrutinib.

Tutti gli altri regimi standard sono somministrati per un massimo di sei cicli, e potrebbero indurre una PFS a lungo termine, superiore anche ad un anno<sup>11</sup>. I costi di idelalisib e delle alternative sono illustrati in Tabella 2. Il costo di somministrazione per le terapie infusioni è stato valorizzato a 343 euro (costo della prestazione).

**Tabella 2. Costo di ibrutinib e delle alternative terapeutiche disponibili.**

| Regime di trattamento                                    | Schedula§   | Durata terapia (mesi o cicli) | Costo° terapia, € | Costo° terapia, € inclusi costi somministrazione |
|--|---|-------------------------------|-------------------|--|
| <b>Idelalisib +Rituximab</b>                             | 150 mg/bid, os fino a progressione<br>375 mg/m <sup>2</sup> (infusione 1); 500 mg/m <sup>2</sup> (infusione 2-8)  | 20 mesi#                      | <b>74.414</b>     | 77.158   |
| <b>Ibrutinib</b>   | 420 mg/die, os, fino a progressione   | 20 mesi ##                    | <b>84.920</b>     | 84.920   |
| <b>FC<sup>12</sup></b><br>(cicli da 28 giorni)           | Fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorni 1-3<br>Ciclofosfamide <sup>(2)</sup> 250 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorni 1-3   | 6 cicli*                      | <b>291</b>        | 6.465  |
| <b>Bendamustina<sup>13</sup></b><br>(cicli da 28 giorni) | 100 mg/m <sup>2</sup> nei giorni 1 e 2  | 6 cicli*                      | <b>5.054</b>      | 9.170  |
| <b>PCR<sup>14</sup></b><br>(cicli da 21 giorni)          | Pentostatina 4 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorno 1 dal ciclo 2<br>Ciclofosfamide 600 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorno 1<br>Rituximab <sup>(5)</sup> 375 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorno 1   | 6 cicli*                      | <b>12.168</b>     | 14.226   |
| <b>FCR<sup>15</sup></b><br>(cicli da 28 giorni)          | Rituximab<br>Ciclo 1: 375 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorno 0<br>Ciclo 2-5: 500 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorno 1<br>Fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorni 1-3<br>Ciclofosfamide 250 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorni 1-3 | 6 cicli*                      | <b>13.952</b>     | 20.126   |
| <b>ClbR<sup>16</sup></b><br>(cicli da 28 giorni)         | Clorambucile 10 mg/m <sup>2</sup> , os, giorni da 1 a 7<br>Rituximab<br>Ciclo 1: 375 mg/m <sup>2</sup> , ev giorno 0<br>Ciclo 2-5: 500 mg/m <sup>2</sup> , giorno 1   | 6 cicli*                      | <b>14.488</b>     | 16.546   |
| <b>BR<sup>17</sup></b><br>(cicli da 28 giorni)           | Bendamustina 70 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorni 1 e 2<br>Rituximab<br>Ciclo 1: 375 mg/m <sup>2</sup> , ev giorno 0<br>Ciclo 2-5: 500 mg/m <sup>2</sup> , giorno 1  | 6 cicli*                      | <b>17.202</b>     | 21.318   |
| <b>BR<sup>18</sup></b><br>(cicli da 28 giorni)           | Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorni 1 e 2<br>Rituximab<br>Ciclo 1: 375 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorno 0<br>Ciclo 2-5: 500 mg/m <sup>2</sup> , ev, giorno 1   | 6 cicli*                      | <b>18.210</b>     | 22.326   |
| <b>RM<sup>19</sup></b><br>(cicli da 28 giorni)           | Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /sett<br>Metilprednisolone 1g/m <sup>2</sup> /die, ev, per 5 giorni   | 3 cicli*                      | <b>21.565</b>     | 26.710   |
| <b>Ofatumumab</b><br>(da scheda tecnica)                 | 300 mg/sett (prima infusione); 2.000 mg/sett (infusione 2-12)   | 12 infusioni*                 | <b>28.678</b>     | 32.794   |

°Costi calcolati considerando i prezzi di massima cessione SSN o da gara regionale, al netto di IVA 10%, per pazienti con superficie corporea di 1,8 m<sup>2</sup> o peso corporeo di 70 kg. #Durata di terapia desunta dalla PFS mediana (19,4 mesi) dello studio di fase III; ##Durata di terapia desunta dai dati del relativo studio di fase III (dati non maturi). \*Numero massimo di cicli previsti da scheda tecnica o dagli studi disponibili. **B:** bendamustina; **BR:** bendamustina + rituximab; **ClbR:** clorambucile + rituximab; **FCR:** fludarabina+ciclofosfamide+rituximab; **PCR:** pentostatina + ciclofosfamide + rituximab; **RM:** rituximab + metilprednisolone

**BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Watson L et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*, 2008. 81: 253-258
- <sup>2</sup> 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
- <sup>3</sup> Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi50–vi54, 2011
- <sup>4</sup> Ibrutinib (Imbruvica). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- <sup>5</sup> Byrd JC et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23
- <sup>6</sup> Brown JR et al. 56th ASH Annual Meeting and Exposition 2014. Abstract 3331
- <sup>7</sup> O'Brien S et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014, 15:48-58
- <sup>8</sup> Furman RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Medicine* 2014, 70:997-1007
- <sup>9</sup> <http://ashclinicalnews.org/hematology-pipeline-update-update-on-idelalisib-rituximab-in-relapsed-and-elderly-ctl-patients-2/>
- <sup>10</sup> Nota Informativa Importante su Zydelig (idelalisib). Limitazioni all'uso di Zydelig (idelalisib) per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) e del linfoma follicolare (LF) recidivato in seguito ai nuovi risultati delle sperimentazioni cliniche, 23 marzo 2016.
- <sup>11</sup> Tait D et al. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *Journal of Oncology Practice* 2015: 11:252-258
- <sup>12</sup> Catovsky MH et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–74
- <sup>13</sup> Knauf WU. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:4378-4384
- <sup>14</sup> Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. Lamanna N et al. *J Clin Oncol* 2006; 24:1575-1581
- <sup>15</sup> Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:1756-1765
- <sup>16</sup> Hillmen P et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32:1236-1241
- <sup>17</sup> Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase ii trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:3559-3566
- <sup>18</sup> Fischer K et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase ii trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:3209-3216.
- <sup>19</sup> Castro JE et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22, 2048–2053