REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 145 DEL 21 DIC. 2020

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 18 su nuovi farmaci ematologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.18, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 19.11.2020, relativa ai medicinali blinatumomab (Blincyto - Registered) e inotuzumab ozogamicina (Besponsa - Registered) per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) negli adulti.

---

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA la deliberazione della Giunta Regionale 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifiche e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;

VISTO il decreto Area Sanità e Sociale n. 147 del 18.12.2018 "Istituzione del Gruppo di lavoro sui farmaci onco-ematologici a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci. Biennio 2019-2020", dedicato alla predisposizione e all'aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci onco-ematologici da sottoporsi alla valutazione finale della Commissione Tecnica Regionale Farmaci stessa;

ESAMINATA la Raccomandazione *evidence-based* n.18, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 19.11.2020.

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 18, relativa ai farmaci ematologici blinatumomab (Blincyto – Registered) e inotuzumab ozogamicina (Besponsa – Registered), 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 suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;

3. di incaricare Azienda Zero – UOC HTA di mantenere aggiornate le tabelle di confronto-costi - contenute nella suddetta raccomandazione di cui all'**Allegato A** del presente atto – da pubblicarsi nel sito della Regione del Veneto https://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based a cura della Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici;

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

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

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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale AREA SANITA' E SOCIALE

F.to dott. Gianluigi Masullo

Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

# *RACCOMANDAZIONI*

## *Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) in adulti*

## BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

Leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia (Ph-), CD19+

Leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B, Ph-, CD19+, in prima o seconda remissione completa con malattia minima residua (MRD+) > 0,1%

## INOTUZUMAB OZOGAMICINA (BEPONSA®)

Leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B, CD22+, recidivante o refrattaria. I pazienti positivi per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosin-chinasi (TKI)

**Raccomandazione n. 18**
Data di aggiornamento novembre 2020

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici**
Documento approvato nella seduta del 19/11/2020 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019

**Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici**

**Membri (votanti)**
SCROCCARO Giovanna, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)
ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – AOUI Verona
BASSAN Renato, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima
CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia – AOUI Verona
FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – AULSS 6 Euganea
GASPARETTO Teresa, Amministratore delegato Consorzio per la Ricerca Sanitaria CORIS e Ufficio Relazioni Internazionali e Grant Istituto Oncologico Veneto - IOV
GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
KRAMPERA Mauro, UOC Ematologia – AOUI Verona
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
REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova
RUGGERI Marco, Direttore ff UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica
SARTORI Roberto, UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova
VENTURINI Francesca, UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda Ospedaliera Padova
ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

**Segreteria Tecnico-Scientifica**
RAMPAZZO Roberta - Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto

**Supporto Metodologico**
CAVAZZANA Anna – UOC HTA, Azienda Zero
POGGIANI Chiara – UOC HTA, Azienda Zero

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti
Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

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

## INTRODUZIONE

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

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

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

## METODOLOGIA

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

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

### A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:
(i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);
(ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.
Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

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

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

### A.1 Criteri prescrittivi AIFA

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

apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

**A.2 Valore clinico del farmaco**

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

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

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

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

**A.2.1. bisogno terapeutico**, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.
Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

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

**A.2.3. qualità delle evidenze**, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*). Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.
Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.
Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

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

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

**A.3 *Place in therapy***

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

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

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

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

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

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

-indicazione rimborsata AIFA;

-tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;

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

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

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

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

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

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 $m^2$ (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 GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009

**INDICE**

**ABBREVIAZIONI** ..... 7
**SCHEDA DEI FARMACI** ..... 8
**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI** ..... 9
Farmaco: Blinatumomab (Blincyto®) – LLA in remissione, MRD+ ..... 10
Farmaco: Blinatumomab (Blincyto®) – LLA recidivante/refrattaria ..... 11
Farmaco: InO (Besponsa®) – LLA recidivante/refrattaria ..... 12
**1. ANALISI DELLE EVIDENZE** ..... 15
1.1 Inquadramento della patologia ..... 15
1.1 Analisi delle evidenze sui farmaci in valutazione ..... 15
BLINATUMOMAB ..... 15
INOTUZUMAB OZOGAMICINA ..... 17
**2. PLACE IN THERAPY** ..... 19
2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano ..... 19
2.1.1. Evidenze LLA in remissione in adulti (Tabella 1a) ..... 19
2.1.2. Evidenze LLA recidivante refrattaria in adulti (Tabella 1b) ..... 19
2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano ..... 21
2.2.1 Costi LLA in remissione in adulti (Tabella 2a) ..... 21
2.2.1 Costi LLA recidivata refrattaria in adulti (Tabella 2b) ..... 21
**3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI** ..... 25
**METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI** ..... 26
**BIBLIOGRAFIA** ..... 28

**ABBREVIAZIONI**

| | |
|---|---|
| **BLINA:** | blinatumomab |
| **CCyR:** | risposta citogenetica completa |
| **CR:** | remissione completa |
| **CRi:** | remissione completa con recupero ematologico incompleto |
| **CRp:** | remissione completa con recupero ematologico parziale |
| **HR:** | *hazard ratio* |
| **InO:** | Inotuzumab Ozogamicina |
| **ITT:** | *intention to treat* |
| **LLA:** | leucemia linfoblastica acuta |
| **MaHR:** | risposta ematologica maggiore |
| **MCyR:** | risposta citogenetica maggiore |
| **MRD:** | malattia minima residua |
| **OS:** | sopravvivenza globale |
| **PFS:** | sopravvivenza libera da progressione |
| **Ph** | cromosoma Philadelphia |
| **RCT:** | studio randomizzato e controllato |
| **TKI:** | inibitore delle tirosin-chinasi |

REGIONE DEL VENETO giunta regionale

## SCHEDA DEI FARMACI

| Principio Attivo | BLINATUMOMAB | | INOTUZUMAB OZOGAMICINA |
|---|---|---|---|
| Nome Commerciale | BLINCYTO® [1] | | BESPONSA® [2] |
| Ditta Produttrice | Amgen | | Pfizer Limited |
| ATC | L01XC19 | | L01XC26 |
| Formulazione | Polvere per concentrato e soluzione per infusione | | Concentrato per soluzione per infusione |
| Dosaggio | 38,5 µg | | 1 mg |
| Categoria Terapeutica | Agenti antineoplastici - anticorpi monoclonali | | Agenti antineoplastici – anticorpi monoclonali |
| Indicazioni oggetto di valutazione | LLA da precursori delle cellule B, Ph-, recidivante o refrattaria, CD19+, in adulti | LLA da precursori delle cellule B, Ph-, CD19+, in prima o seconda remissione completa con malattia minima residua (MRD+) ≥ 0,1%, in adulti | LLA da precursori delle cellule B CD22+, recidivante o refrattaria<br>Nei casi Ph+, i pazienti devono aver fallito il trattamento con almeno un TKI |
| Posologia | I pazienti possono ricevere 2 cicli di trattamento. I pazienti che ottengono CR o CRp dopo 2 cicli possono essere sottoposti fino a 3 cicli aggiuntivi di terapia di consolidamento, sulla base di una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale.<br><br>La dose raccomandata (per pazienti di almeno 45 kg di peso) è la seguente:<br>• ciclo 1: 9 µg/die nei giorni 1-7; 28µg/die nei giorni 8-28 + 14 giorni di pausa;<br>• ciclo ≥2: 28 µg/die nei giorni 1-28 + 14 giorni di pausa.<br><br>BLINA è somministrato come infusione endovenosa continua a velocità costante mediante pompa per infusione. Il medico curante può decidere la velocità di infusione (10; 5; 3,3 e 2,5 mL/h). L'intervallo di cambio sacca potrà pertanto essere ogni 24, 48, 72 o 96 ore.<br><br>**Vedi Figura 1b** | Blinatumomab deve essere somministrato in infusione continua in cicli di 6 settimane (42 giorni), durante le quali deve essere somministrato in infusione continua per 28 giorni, seguiti da 14 giorni di stop, come segue:<br>•**Induzione, ciclo 1:** 28 µg/die in infusione continua gg 1-28 +pausa di 14 giorni<br><br>•**Consolidamento, max 3 cicli:** per ogni ciclo: 28 µg/die in infusione continua gg 1-28 +pausa di 14 giorni<br><br>Il medico deve valutare i possibili benefici e rischi associati a continuare la terapia in pazienti che non mostrano miglioramento ematologico e/o clinico dopo 1 ciclo di trattamento (vedi sotto criteri Registro AIFA nella Rivalutazione obbligatoria per stabilire se continuare il trattamento dopo il primo ciclo)<br><br>**Vedi Figura 1a** | Somministrazione ev.<br><br>Numero cicli previsti:<br>- 2, se il paziente è candidato a successivo ASCT (fino a max 3 cicli se il paziente non raggiunge CR o CRi e assenza di MRD nei primi 2 cicli)<br>- massimo 6, se il paziente non è candidato ad un successivo ASCT<br><br>Schema cicli:<br>• ciclo 1 (3 sett + 1 eventuale sett di riposo in caso di CR/Cri o di recupero da tossicità al trattamento):<br>0,8 mg/m² al giorno 1;<br>0,5 mg/m² nei giorni 8 e 15<br>• cicli ≥2 (4 settimane), definiti in base alla risposta::<br>– se è già stata incontrata CR*/Cri**:<br>0,5 mg/m² al giorno 1, 8 e 15<br>– se non è già stata incontrata CR*/Cri**:<br>0,8 mg/m² al giorno 1;<br>0,5 mg/m² nei giorni 8 e 15<br><br>**Vedi Figura 2** |
| Farmaco orfano | Sì | | Sì |
| Innovazione terapeutica | Innovatività potenziale (fino al 23/02/2020) | No | Innovatività condizionata per 18 mesi (fino al 07/11/2019) |
| Classificazione ai fini della rimborsabilità | H | H | H |
| Classificazione ai fini della fornitura | Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile. Uso riservato agli ospedali, alle cliniche e alle case di cura. Vietata la vendita al pubblico (OSP). | | Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP) |
| Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10% | 38,5 µg, 1 fl - € 2.826,08 | | 1mg, 1fl - € 11.590,03 |
| Ulteriori condizioni negoziali | Sconto SSN<br>Eliminato Payment by Results da settembre 2020 | | Sconto SSN |
| Registro AIFA | **Criteri di eleggibilità:**<br>- età ≥18;<br>- LLA CD19+, Ph-;<br>- blasti midollari ≥5%;<br><br>**Criteri di esclusione**<br>- riarrangiamento BCR-ABL1;<br>- leucemia bifenotipica/biclonale, leucemia linfoblastica B a cellule mature (linfoma/leucemia di Burkitt);<br>- infiltrazione leucemica a livello del SNC;<br>- vaccinazione con vaccini virali vivi nelle due settimane precedenti l'inizio della terapia con blinatumomab<br>- non è stato eseguito esame neurologico per valutare clinicamente la presenza di segni o sintomi di eventi neurologici | **Criteri di eleggibilità**<br>– età ≥18;<br>– LLA Ph-, CD19+, in prima o seconda remissione completa;<br>– blasti nel midollo osseo <5%;<br>– MRD ≥0,1, quantificata con una metodica validata con una sensibilità minima di almeno $10^{-4}$;<br>– performance status Karnofsky ≥50<br><br>**Criteri di esclusione:**<br>– riarrangiamento BCR-ABL1;<br>– non è stata esclusa la presenza di una leucemia bifenotipica/biclonale;<br>– non è stata esclusa la presenza di una leucemia linfoblastica B a cellule mature (linfoma/leucemia di Burkitt);<br>– vaccinazione con vaccini virali vivi nelle 2 settimane precedenti l'inizio della terapia;<br>– non è stato eseguito un esame neurologico per valutare clinicamente la presenza di segni o sintomi di eventi neurologici. | **Criteri di eleggibilità:**<br>- età ≥18;<br>- LLA CD22+<br>- blasti midollari ≥ 5%;<br>- assenza riarrangiamento BCR-ABL1;<br>- CD22 positivo;<br>- Precedente terapia con almeno un inibitore della tirosinchinasi;<br>- ECOG PS tra 0 e 2<br><br>**Criteri di esclusione:**<br>- leucemia acuta mixed phenotype, leucemia linfoblastica B a cellule mature (linfoma/leucemia di Burkitt);<br>- recidiva extramidollare testicolare o SCN isolata o infiltrazione leucemica del SNC in fase attiva;<br>- trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche nei 4 mesi precedenti alla terapia;<br>- presenza di malattia veno-occlusiva del fegato/sindrome da ostruzione sinusoidale (VOD/SOS) precedentemente confermata grave o in corso<br>- grave malattia epatica in corso |

[1].GU n. 45 del 23/02/2017 e n. 299 del 15/09/2020. [2].GU n.130 del 07-06-2018

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

| Farmaco | Indicazione | Livello di raccomandazione | Nuovi pazienti/anno stimati in Regione Veneto (Figura 3) |
|---|---|---|---|
| **BLINATUMOMAB** | LLA CD19+, Ph- in I o II remissione completa, MRD+ | POSITIVA FORTE | 6 |
| | LLA CD19+, Ph- recidivante refrattaria | POSITIVA DEBOLE | <5 |
| **INOTUZUMAB OZOGAMICINA** | LLA CD22+, recidivante refrattaria | POSITIVA DEBOLE | max 10 |

**LLA in remissione MRD+**

BLINA è la prima e unica terapia specificatamente indicata, che ha indotto una % remissione completa di MRD nel 78% dei pazienti. La negativizzazione della MRD è importante per minimizzare il rischio di recidiva del paziente. Non sono disponibili confronti diretti o indiretti con altre strategie.

**LLA recidivante refrattaria:**

BLINA, nella LLA Ph- e CD19+, ha dimostrato un vantaggio di OS vs chemioterapia standard, con risultati tendenzialmente migliori se usato come prima terapia di salvataggio.

InO ha dimostrato efficacia in soli termini di aumento della % di remissione completa (CR/CRi), in uno studio in cui è stato utilizzato come I o II terapia di salvataggio in pazienti con LLA in maggioranza Ph-.

Nella LLA Ph- con CD19+/CD22+ InO compete con BLINA, mentre nei casi CD19+/CD22- può essere usato solo BLINA. BLINA può essere utilizzato qualora non già impiegato in precedenza (Figura 3).

Nella LLA Ph+, può essere usato anche ponatinib, con una indicazione molto ristretta; nei casi Ph+ CD22+, è suggerito l'utilizzo di InO, nonostante i limitati dati di efficacia, considerando l'assenza di alternative terapeutiche.

Le evidenze e le caratteristiche dei pazienti oggetto degli studi sono sintetizzate in Tabella 1a e 1b e i costi in Tabella 2a e 2b.

**Modalità di utilizzo (Figura 1a, 1b e 2)**

Sia BLINA (entrambe le indicazioni) che InO prevedono una fase di induzione e una opzionale di consolidamento. Qualora il paziente raggiunga remissione completa durante la fase di consolidamento, subito dopo tale fase deve essere presa in considerazione la possibilità di candidare il paziente a trapianto allogenico di cellule staminali, senza continuare con il consolidamento.

**Farmaco: Blinatumomab (Blincyto®) – LLA in remissione, MRD+**

**Indicazione oggetto di valutazione:** LLA da precursori delle cellule B, Ph-, CD19+, in prima o seconda remissione completa e con malattia minima residua (MRD+) > 0,1%, in adulti

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

**A. RACCOMANDAZIONE**
*Votazione del GdL:* **POSITIVA FORTE**

***Commento***
BLINA è stato oggetto di uno studio di fase II a singolo braccio, in cui ha prodotto una risposta MRD completa nel 78% dei pazienti, mostrando una OS mediana di circa 36,5 mesi dopo un follow-up mediano di 59,8 mesi. Dopo la fase di induzione, qualora raggiunta la remissione completa, il paziente dovrebbe essere candidato a trapianto allogenico di cellule staminali.
La modalità di utilizzo di BLINA è illustrata in Figura 1a.

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

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**
I pazienti eleggibili al trattamento sono adulti, con LLA Ph-, CD19+, in prima o seconda remissione completa, con blasti nel midollo osseo <5%; MRD >0,1, quantificata con una metodica validata con una sensibilità minima di almeno $10^{-4}$; performance status Karnofsky >50 (vedi "Scheda del farmaco", pag. 7).

**A.2 Valore clinico del farmaco**
**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del GdL)**
La LLA è una patologia a prognosi scarsa. L'obiettivo della chemioterapia standard è il raggiungimento della remissione completa. La presenza di MRD pone il paziente a maggior rischio di progressione di malattia. Non esistono terapie specifiche per il trattamento di LLA in remissione MRD+.
**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del GdL)**
In uno studio di fase II a singolo braccio, BLINA ha indotto remissione (CR/CRi) nel 78% dei pazienti. Dopo un follow-up mediano di 59,8 mesi, la OS mediana è stata: 36,5 mesi nella popolazione generale; 41,2 mesi in pazienti trattati in prima terapia di salvataggio; 23,1 mesi in pazienti in II o successiva terapia di salvataggio. Nello studio, la MRD poteva essere determinata tramite indagine molecolare o citometria a flusso.
**A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del GdL)**
La qualità delle evidenze è inficiata dall'assenza di RCT. Inoltre, l'unico studio a singolo braccio ha testato un dosaggio aggiustato per area di superficie corporea, anziché la dose fissa, autorizzata già in precedenza sulla base degli studi sulla LLA recidivante refrattaria.

**A.3. *Place in therapy*:**
BLINA è l'unica terapia ad oggi specificatamente indicata nel trattare la LLA in remissione di malattia MRD+.
**A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1a)**
Non è possibile effettuare confronti, per assenza di competitor.
**A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2a)**
BLINA deve essere somministrato in infusione continua e le sacche di infusione possono essere cambiate ad intervalli di 24, 48, 72 o 96 ore. Il numero di fiale richieste per allestire una singola sacca varia al variare della

durata dell'infusione (24, 48, 72, 96 ore). Siccome però, il numero di sacche diminuisce proporzionalmente all'aumentare dell'intervallo di cambio sacca (24, 48, 72, 96 ore), il numero di fiale consumate complessivamente per ogni ciclo (28 giorni di infusione continua a 28 µg/die) è sempre costante.

**Farmaco: Blinatumomab (Blincyto®) – LLA recidivante/refrattaria**

**Indicazione oggetto di valutazione:** LLA da precursori delle cellule B, Ph-, recidivante o refrattaria, CD19+, in adulti

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

**A. RACCOMANDAZIONE**
*Votazione del GdL:* **POSITIVA DEBOLE**

***Commento***
BLINA ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza globale (OS) vs chemioterapia standard, a fronte di un aumentato rischio di eventi avversi importanti. Il vantaggio di efficacia è tendenzialmente maggiore se BLINA è utilizzato come prima terapia di salvataggio. Qualora si raggiunta la remissione completa di malattia durante l'induzione, dopo questa fase dovrebbe essere preso in considerazione il trapianto allogenico di cellule staminali (allo-HSCT).
Al fine di minimizzare il consumo di farmaco e i costi di gestione, è raccomandato di effettuare il cambio sacca ogni 72-96 h.
La modalità di utilizzo di BLINA è illustrata in Figura 1b.

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

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**
I pazienti eleggibili al trattamento sono adulti, con LLA CD19+, negativa per il cromosoma Philadelphia (Ph-), in presenza di riarrangiamento BCR-ABL1 e di livelli di blasti nel midollo osseo ≥5%. Deve essere esclusa la presenza linfoma/leucemia di Burkitt e di infiltrazione leucemica a livello del sistema nervoso centrale (vedi "Scheda del farmaco", pag. 7).

**A.2 Valore clinico del farmaco**
**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del GdL)**
I pazienti con LLA recidivante o refrattaria hanno una prognosi scarsa; le terapie tradizionali producono una OS mediana di circa 4-6,7 mesi (OS rilevata nei bracci di controllo degli studi su BLINA e InO). Nessun trattamento diverso da BLINA ha dimostrato un vantaggio di OS vs chemioterapia standard tradizionale.
**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del GdL)**
Nell'RCT di fase III TOWER, BLINA ha aumentato in modo statisticamente significativo, rispetto alla chemioterapia standard, la OS di 3,7 mesi (7,7 vs 4,0 mesi), riducendo il rischio di morte di circa il 30% (p=0,01). Analisi per sottogruppo pre-pianificate mostrano un vantaggio tendenzialmente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto BLINA come prima terapia di salvataggio.
Sulla base dei criteri di inclusione dello studio, i risultati relativi a BLINA sono trasferibili a pazienti adulti con LLA (blasti midollari >5%) in uno dei seguenti stadi: refrattaria a terapia di induzione primaria o a chemioterapia intensiva di salvataggio; in prima recidiva (solo se durata prima remissione <12 mesi); in seconda o successiva recidiva; recidiva dopo qualunque intervallo di tempo dopo il trapianto allo-HSCT.

Nello studio registrativo di fase II, il 40% dei pazienti con CR/CRh durante l'induzione è stato sottoposto ad allo-HSCT e la mortalità a 100 giorni dopo trapianto è stata dell'11%.
BLINA presenta un'aumentata incidenza di eventi avversi di grado ≥3 (neutropenia ed infezioni sono i più frequenti), di eventi avversi che causano interruzione ed eventi avversi fatali.

**A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del GdL)**

Le principali criticità dello studio TOWER sono: interruzione precoce, sebbene pre-pianificata (limite rilevazione *endpoint* primario; scarso follow-up); sbilanciamento nel numero di pazienti trattati rispetto quelli arruolati (99% con blinatumomab; 81% controllo); utilizzo di uno schema di trattamento che prevedeva, oltre alle fasi di induzione e consolidamento, anche una fase di mantenimento, non prevista da scheda tecnica (limite di trasferibilità per tutti gli *endpoint*). Il regime di trattamento indicato è stato autorizzato sulla base di uno studio di fase II.

**A.3. *Place in therapy*:**

BLINA è una opzione di trattamento per la LLA recidivante refrattaria CD19+, Ph-. Nella stessa popolazione può essere utilizzato anche InO, indicato solo nei casi CD22+.

**A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1b)**

BLINA è l'unica terapia ad avere dimostrato un vantaggio di OS (*endpoint* primario) vs chemioterapia standard. Il suo utilizzo sembra tendenzialmente più vantaggioso se usato come terapia di I salvataggio.
InO ha dimostrato un vantaggio in termini di % di remissione vs chemioterapia nello studio ino-VATE sulla LLA CD22+, in cui la maggioranza dei pazienti (85%) era Ph-.
Al confronto indiretto, i valori assoluti di OS mediana prodotti da BLINA e InO nei rispettivi studi sono sovrapponibili (7,7 mesi).

**A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2b)**

BLINA deve essere somministrato in infusione continua e le sacche di infusione possono essere cambiate ad intervalli di 24, 48, 72 o 96 ore. Sulla base della posologia autorizzata, lo schema di trattamento più vantaggioso è quello che prevede il cambio sacca ogni 72-96 ore, cui corrisponde un minore consumo di farmaco e un minor numero di accessi ambulatoriali. Il cambio sacca ogni 96 ore non tiene conto dell'organizzazione ambulatoriale (almeno due accessi cadrebbero di sabato o domenica). Alternando sacca da 96 ore con sacca da 72 ore il numero di fiale consumato rimane uguale (24), il numero di accessi aumenta di 1, ma non abbiamo accessi il sabato o la domenica.

**Farmaco: InO (Besponsa®) – LLA recidivante/refrattaria**

**Indicazione oggetto di valutazione:** LLA da precursori delle cellule B CD22+, recidivante o refrattaria. Nei casi Ph+, i pazienti devono aver fallito il trattamento con almeno un TKI

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

**A. RACCOMANDAZIONE:**

*Votazione del GdL:* **POSITIVA DEBOLE**

***Commento***

InO è stato studiato come I o II terapia di salvataggio, nello studio Ino-VATE sulla LLA CD22+ (85% Ph+; 15% Ph-), in cui ha aumentato vs chemioterapia standard la % di remissione completa, ma non la OS.
Nei pazienti Ph-, InO condivide il place in therapy con BLINA.

Nel subset di pazienti con ALL Ph positivi, intolleranti o refrattari a TKI, il panel suggerisce l'uso di INO, se CD 22 +. Nel trial Ino-VATE, CR era stata raggiunta nel 78.6 % dei 14 casi trattati verso 44.4% di 18 casi del gruppo "standard of care". La significatività non veniva raggiunta (p=0.008) verosimilmente per insufficiente numerosità. Il suggerimento tiene conto della assenza di alternative terapeutiche.
In ogni caso, qualora il paziente in terapia con InO raggiunga la remissione completa di malattia durante la fase di induzione (entro il 2 o 3 ciclo di trattamento), dovrebbe essere considerata la possibilità di procedere a trapianto di cellule staminali dopo l'induzione.
La modalità di utilizzo di InO è illustrata in Figura 2.

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

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**
InO può essere prescritto in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria (i.e. blasti ≥ 5%) ed assenza riarrangiamento BCR-ABL1. Nei pazienti Ph+ deve essere fallito il trattamento con almeno un TKI. I pazienti devono presentare un perfomance status ECOG 0-2. per ulteriori criteri vedere Scheda farmaci a pag. 7.

**A.2 Valore clinico del farmaco**
**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione AIFA riportata nel Report sull'innovatività)**
*Le alternative terapeutiche attualmente disponibili nell'indicazione in esame sono:*
*- protocolli polichemioterapici intensivi (+/- TKI in LLA-B R/R Ph+)*
*- TKI in monoterapia (solo LLA-B Ph+)*
*- blinatumomab (solo LLA-B Ph-)*
*Il trapianto di cellule staminali allogeniche è l'unica strategia potenzialmente curativa, ma il suo beneficio clinico è in gran parte condizionato dalla possibilità di ottenere risposte complete (preferibilmente MRD negative) con i trattamenti precedenti.*
*I dati disponibili in letteratura mostrano che, con i trattamenti attualmente disponibili, la possibilità di ottenere una remissione completa in questo setting è inferiore al 50%, con una possibilità di accedere al trapianto di circa il 24% (studio TOWER). Per tali ragioni, si ritiene che gli standard terapeutici attuali abbiano un impatto limitato sugli esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti per la LLA-B R/R e quindi il bisogno terapeutico è considerato moderato.*
**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione AIFA riportata nel Report sull'innovatività)**
*Con i limiti intrinseci dei confronti indiretti (p.e. vs. blinatuomab), i dati dello studio registrativo INOVATE ALL supportano una maggiore efficacia di Besponsa rispetto alle alternative terapeutiche attualmente disponibili in termini di:*
*- Percentuale di remissioni complete (CR+CRi 81% con Besponsa vs. max 50% con chemioterapia o blinatumomab)*
*- Incremento della percentuale di pazienti potenzialmente candidabile a trapianto di cellule staminali allogeniche (unico approccio curativo): 43.3% con Besponsa vs. 11-24% con chemioterapia o blinatumomab.*
*Nonostante i dati attualmente disponibili depongano a favore di un incremento della percentuale di pazienti vivi a 24 mesi rispetto a chemioterapia (23% vs. 10%), si sottolinea che i dati di OS a lungo termine forniti dalla Azienda non sono sufficientemente robusti (code delle curve di OS scarsamente informative per il limitato numero di soggetti a rischio). Inoltre, l'OS mediana con Besponsa (7.7 mesi) non è distante da quella ottenibile con chemioterapia (4.4-6.7 mesi) e globalmente sovrapponibile a quella osservata con blinatumomab (7.7 mesi).*
*Si sottolinea inoltre che i pazienti trattati con Besponsa e successivamente sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche hanno presentato un incremento della mortalità nei primi 100 giorni post-trapianto (aumentata incidenza di VOD/SOS) che comporta una riduzione del valore aggiunto del farmaco. Per tale motivo il valore aggiunto di Besponsa è considerato moderato.*

**A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione AIFA riportata nel Report sull'innovatività)**

*Le prove a supporto dell'indicazione in esame sono derivate da un singolo studio di fase III, randomizzato, controllato in aperto, multicentrico.*

*È stato osservato un serio difetto di precisione nell'analisi di OS cha ha comportato un downgrade del livello di qualità delle prove: l'HR dell'analisi di sopravvivenza è stato calcolato tramite modello di Cox, ma l'andamento delle curve di OS nell'analisi primaria e nelle analisi di sottogruppo (p.e. in pazienti sottoposti a trapianto allogenico) suggerisce che l'assunto della proporzionalità del rischio potrebbe non essere stato rispettato. Per tale motivo, la qualità delle prove è considerata moderata.*

***A.3. Place in therapy:***

InO è una opzione per la LLA recidivante refrattaria CD22+ Ph-, oppure Ph+ (quest'ultima in pazienti intolleranti o resistenti a TKI). Altre opzioni di trattamento sono: BLINA, indicato nei soli pazienti Ph-, se CD19+; ponatinib, indicato nei soli pazienti Ph+.

**A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1b)**

InO è stato studiato come I o II terapia di salvataggio nello studio Ino-VATE (85% dei pazienti Ph-; 15% Ph+), in cui ha dimostrato efficacia vs chemioterapia standard in soli termini aumento della % di remissione (CR/CRi; *endpoint* primario), ma non in termini di OS (*endpoint* co-primario). Nel sottogruppo dei pazienti con LLA Ph-, la differenza in termini di remissione completa non era statisticamente significativa, probabilmente a causa della scarsa numerosità, anche se il trend di efficacia era a favore del farmaco.

Al confronto indiretto, i valori mediani di OS dei tre farmaci, InO, BLINA e ponatinib, sono sovrapponibili (circa 7-8 mesi).

**A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2b)**

InO ha un costo terapia complessivo inferiore rispetto a di BLINA, ma un costo molto maggiore rispetto a quello di ponatinib. Ponatinib è l'unico farmaco orale.

## 1. ANALISI DELLE EVIDENZE

### 1.1 Inquadramento della patologia

L'incidenza complessiva stimata della leucemia linfoblastica acuta (LLA) linfoma linfoblastico in Europa è 1,28 per 100.000 individui ogni anno.
In Europa, la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è migliorata dal 29,8% negli anni 1997-1999 al 41,1% nel 2006-2008 ($p<0,0001$), sempre in funzione dell'età. Rispetto al gruppo di riferimento (età 15-54 anni: OS >50%), la OS era <30% nel gruppo di età 55-64 anni (HR 2,05) e <20% nel gruppo di età ≥65 anni (HR 2.71 e 3.75).
L'obiettivo della chemioterapia primaria è l'induzione della remissione completa di malattia, prevedendo il successivo trapianto allogenico di cellule staminali in pazienti ad alto rischio o con malattia minima residua (MRD+). In caso di recidive, sono storicamente utilizzate diverse chemioterapie. Nei casi di LLA Ph+, il trattamento standard deve includere anche gli inibitori tirosin-chinasici (imatinib, dasatinib, ponatinib) sia in prima linea in associazione a chemioterapia, sia in fase di recidiva[1].

### 1.1 Analisi delle evidenze sui farmaci in valutazione

**BLINATUMOMAB**
BLINA è un anticorpo ingegnerizzato bispecifico delle cellule T (BiTE, Bispecific T-cell Engager) che si lega in maniera specifica all'antigene CD19 espresso sulla superficie delle cellule della linea B e all'antigene CD3 espresso sulla superficie delle cellule T. Attraverso tali interazioni, BLINA funge da mediatore per la formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T e la cellula tumorale, rilasciando enzimi proteolitici che vanno ad uccidere sia le cellule tumorali proliferanti sia quelle a riposo[2].

**BLINA nella LLA in remissione**

- **Efficacia.** Uno studio in aperto, a singolo braccio[3] è stato condotto in 116 pazienti adulti con LLA da precursori di cellule B in prima o successiva remissione completa e con persistente o ricorrente malattia minima residua $\geq 10^{-3}$ (MRD+), nonostante almeno 3 cicli di chemioterapia intensiva.

La MRD poteva essere determinata tramite indagine molecolare (rt-PCR di riarrangiamenti genetici dell'immunoglobulina riarrangiata clonalmente e / o del recettore delle cellule T) o citometria a flusso.
I pazienti ricevevano BLINA secondo un dosaggio aggiustato per superficie corporea (15 mg/m$^2$)[i].
I pazienti arruolati (età mediana 45; 66% età<55 anni) erano nel 99% dei casi in prima (65%) o seconda remissione (34%) e oltre l'80% dei pazienti aveva MRD da $\geq 10^{-2}$ a $<10^{-1}$ o da $\geq 10^{-3}$ a $<10^{-2}$.
L'*endpoint* primario di riposta completa della MRD è stato raggiunto dal 78% (IC95%: 69%-85%) dei pazienti, incontrando il limite di significatività pre-definito (limite inferiore dell'IC 95% >44%).
Dopo un follow-up mediano di 59,8 mesi[4], la OS mediana è stata: 36,5 mesi nella popolazione generale; 41,2 mesi in pazienti trattati in prima terapia di salvataggio; 23,1 mesi in pazienti in II o successiva terapia di salvataggio. La OS mediana non è stata raggiunta i pazienti MRD-responders vs 14,4 mesi for MRD non-responders (p=0.002).

- **Sicurezza.** Nello studio in aperto a singolo braccio, gli eventi avversi di tutti i gradi sono stati: piressia (89%); mal di testa (38%); neutropenia (16%); leucopenia (7%); anemia (6%); innalzamento ALT (6%); trombocitopenia (5%); innalzamento AST (4%). Eventi avversi neurologici si sono verificati nel 53% dei pazienti e i più frequenti sono stati tremori e afasia. L'evento avverso di grado 3 più frequente è stato la piressia (8%) e quello più frequente di grado 4 la neutropenia (14%)[3].

---

[i] Blinatumomab 15 mg/m$^2$ al giorno per infusione endovenosa continua fino a 4 cicli. Ogni ciclo comprendeva 4 settimane di infusione di blinatumomab seguite da un periodo senza trattamento di 2 settimane. I pazienti possono essere sottoposti a HSCT in qualsiasi momento dopo il ciclo 1 a discrezione dello sperimentatore. La profilassi della LLA del sistema nervoso centrale è stata raccomandata prima del ciclo 1 e dopo i cicli 2 e 4.

**BLINA nella LLA recidivante / refrattaria**

- **Efficacia. L'RCT di fase III TOWER**[5], multicentrico, condotto in aperto in pazienti con LLA Ph-, con blasti midollari >5%, con malattia refrattaria a terapia di induzione primaria o a chemioterapia intensiva di salvataggio, oppure in prima recidiva (solo se la prima remissione era durata <12 mesi), oppure in seconda o successiva recidiva. Qualora i pazienti avessero ricevuto in precedenza allo-HSTC, potevano presentare recidiva dopo qualunque intervallo di tempo dopo il trapianto.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere BLINA (induzione: fino a due cicli, per un totale di massimo 12 settimane; per i pazienti in remissione morfologica, ovvero con livelli di blasti midollari ≥5%, erano possibili fino a 3 cicli di consolidamento e una successiva fase di mantenimento della durata massima di 12 mesi[i]), oppure uno tra quattro differenti regimi chemioterapici[ii]. La randomizzazione è stata stratificata per età, numero di terapie di salvataggio già ricevute e per presenza/assenza di precedente trapianto.

L'*endpoint* primario dello studio era la OS nella popolazione ITT.

Sono stati inclusi 405 pazienti (età media 40-41 anni, range 18-80), di cui la maggioranza aveva malattia refrattaria alla terapia primaria o ad una terapia di salvataggio (41%) o era in prima recidiva con remissione < 12 mesi (28%); complessivamente, circa il 45% ha ricevuto BLINA come prima terapia di salvataggio.

Lo studio è stato interrotto precocemente alla seconda analisi ad interim (75% degli eventi primari attesi) su raccomandazione della *Indipendent Data and Safety Monitoring Commitee*.

Il numero mediano di cicli di trattamento ricevuti dai pazienti è stato pari a due nel braccio BLINA e uno in quello di controllo. La percentuale di pazienti entrati nella fase di consolidamento è stata pari a 32% nel braccio BLINA e 3% in quello di controllo. Solo tre pazienti nel braccio BLINA hanno completato la fase di mantenimento. Il 24% dei pazienti di ciascun braccio ha ricevuto un successivo allo-HSCT.

Dopo un *follow up* mediano di circa 12 mesi, BLINA ha aumentato vs chemioterapia la OS mediana di 3,7 mesi, riducendo il rischio di morte di circa il 30%; (p=0,01; analisi ad interim a cui è stato interrotto lo studio).

BLINA ha inoltre aumentato vs chemioterapia la frequenza di remissione completa con pieno recupero ematologico durante la fase di induzione (CR[iii]: 33,6% vs 15,7%, p<0,001).

Le analisi pre-specificate per sottogruppi hanno evidenziato che il vantaggio di sopravvivenza ottenuto con BLINA era più marcato e statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti in prima recidiva[6].

BLINA è stato associato a più alta frequenza di remissione (a recupero ematologico pieno, parziale o incompleto) e nei pazienti che hanno raggiunto tale remissione, la frequenza di azzeramento di malattia minima residua è stata più alta nel braccio BLINA.

Nell'analisi della qualità di vita, il tempo mediano al deterioramento di 10 punti nella scala della qualità di vita globale o al decesso è stato di 1,7 mesi nel braccio blinatumomab vs 1,0 in quello di controllo (HR, 0,66 p=0.009)[7]

I principali risultati di efficacia sono sintetizzati in Tabella 1.

**Lo studio registrativo di fase II**[8], a singolo braccio, è stato condotto in 189 pazienti con malattia refrattaria alla terapia di induzione primaria, oppure recidivante entro 12 mesi dalla prima remissione o da allo-HSCT, oppure con malattia recidivante (entro 12 mesi) o refrattaria dopo una qualsiasi terapia di salvataggio. I pazienti dovevano avere una percentuale di blasti nel midollo osseo ≥10%. Nello studio erano previste solo la fase di induzione (due cicli) e quella di consolidamento (tre cicli) per i pazienti che raggiungevano la CR[iv]/CRh[v] durante l'induzione[vi], esattamente come da schema di trattamento autorizzato in scheda tecnica. La durata

---

[i] Nello studio TOWER, BLINA è stato somministrato in infusione continua secondo il seguente schema di dosaggio: ciclo 1 - 9 µg/die nei giorni 1-7 + 28 µg/die nei giorni 8-28; cicli ≥2: 28 µg/die nei giorni 1-28. Nelle fasi di induzione e consolidamento, l'intervallo tra due cicli di trattamento era pari a 14 giorni. Nella fase di mantenimento, BLINA era somministrato in infusione continua per 4 settimane ogni 12 settimane.

[ii] Possibili regimi chemioterapici, a scelta dallo sperimentatore, utilizzati nel braccio di controllo dello studio TOWER: FLAG (fludarabina, citosina arabinoside, G-CSF) ± antracicline; regime a base di HiDAC (alte dosi intermittenti di citosina arabinoside); regime a base di alte dosi di metotressato; regime a base di clofarabina.

[iii] CR: blasti midollari≤5%; piastrine >100.000 cell/µL e conta assoluta eutrofili >1.000 cell/µL e nessuna evidenza di malattia

[iv] CR: blasti midollari≤5%; piastrine >100.000 cell/µL e conta assoluta neutrofili >1.000 cell/µL

[v] CRh: blasti midollari≤5%; piastrine >50.000 cell/µL, e conta assoluta neutrofili >500 cell/µL

[vi] Ogni ciclo di blinatumomab ha una durata di 28 giorni, seguiti da 14 giorni senza trattamento. Al ciclo 1 i pazienti ricevevano 9 µg/die nei giorni 1-7 e 28µg/die nei giorni 8-28; a partire dal ciclo 2 e successivi i pazienti ricevevano 28µg/die nei giorni 1-28.

mediana del trattamento è stata pari a 42,1 giorni (corrispondenti a circa un ciclo di trattamento). La CR/CRh durante l'induzione (*endpoint* primario) è stata raggiunta nel 43% dei pazienti totali, con maggior frequenza tra quelli che ricevevano BLINA come prima o seconda terapia di salvataggio (50% e 47% rispettivamente) rispetto a quelli che lo ricevevano come terza o quarta e successiva terapia di salvataggio (36% e 34% rispettivamente). Dopo un follow up mediano di 9,8 mesi, l'OS mediana è stata di 6,1 mesi.
Il 40% dei pazienti con CR/CRh durante l'induzione è stato sottoposto ad allo-HSCT e la mortalità a 100 giorni dopo trapianto è stata dell'11%.

- **Sicurezza.** Nello studio TOWER[5], gli eventi avversi di tutti i gradi più frequenti (>15% con BLINA) sono stati (BLINA vs controllo): piressia (59,5% vs 45,0%), cefalea (28,8% vs 29,4%), anemia (25,8% vs 42,2%), neutropenia febbrile (24,0% vs 39,4%), diarrea (21,7% vs 34,9%), neutropenia (19,9% vs 30,3%), nausea (19,1% vs 42,2%), trombocitopenia (17,6% vs 29,4%), ipokaliemia (16,9% vs 27,5%).

La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata 87% vs 92% e i più frequenti sono stati neutropenia (37,8% vs 57,8%); infezioni (34,1% vs 52,3%); innalzamento degli enzimi epatici (12,7% vs 14,7%) ed eventi neurologici (9,4% vs 8,3%).
La frequenza di eventi avversi che hanno causato interruzione del trattamento è stata maggiore con BLINA vs controllo (12,4% vs 8,3%), così come quella di eventi avversi seri (61,8% vs 45,0%) e quelli fatali (19,1% vs 17,4%).
Il profilo di eventi avversi nello studio di fase II è stato simile a quello riscontrato nello studio di fase III.

- **Qualità delle evidenze.** Lo studio di più alta qualità disponibile è lo studio TOWER, unico RCT. Un limite dello studio riguarda la trasferibilità, in quanto lo schema di trattamento con BLINA nello studio TOWER prevedeva fasi di induzione, consolidamento e mantenimento, diversamente dal regime autorizzato (solo induzione + consolidamento, max 5 cicli). L'esatto schema di terapia autorizzato è stato registrato sulla base dello studio di fase II che prevedeva solo induzione e consolidamento. Si fa presente comunque che solo una minoranza dei pazienti nel braccio BLINA sono entrati nella fase di consolidamento.

Si segnala poi l'interruzione precoce sulla base dei risultati di efficacia (rischio sovrastima effetto), sebbene programmata da piano statistico, il disegno in aperto e uno sbilanciamento nel numero di pazienti trattati (99% nel braccio blinatumomab e 81% in quello di controllo.
Il disegno in aperto può essere penalizzante per la rilevazione degli *endpoint* di riposta e della sicurezza.

## INOTUZUMAB OZOGAMICINA

InO è un coniugato farmaco-anticorpo composto da un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD22 (inotuzumab) legato in modo covalente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide. Dati preclinici suggeriscono che l'attività antitumorale del farmaco sia dovuta al legame del coniugato farmaco-anticorpo con le cellule tumorali che esprimono il CD22, formando un complesso farmaco-anticorpo-CD22 che viene internalizzato nelle cellule CD22+, dove viene liberata, mediante scissione idrolitica, la molecola citotossica N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide, che determina rotture nel DNA a doppio filamento, inducendo successivamente l'arresto del ciclo cellulare e la morte cellulare per apoptosi[9].

### InO nella LLA recidivante / refrattaria

- **Efficacia di InO**

L'RCT di fase III InO-VATE[10,11], multicentrico, è stato condotto in aperto in pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B CD22+, Ph- o Ph+, recidivante o refrattaria, con blasti midollari ≥5% e candidati a ricevere terapia di primo o secondo salvataggio. Nei pazienti con LLA Ph+ era necessaria assenza di risposta ad almeno un TKI di seconda o terza generazione e a chemioterapia standard.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere InO[i] oppure chemioterapia standard[ii], con stratificazione per età (<55 vs ≥55 anni), fase della terapia (I vs II terapia di salvataggio) e durata della prima remissione (<12 mesi vs ≥ 12 mesi). I pazienti che raggiungevano remissione completa potevano accedere a trapianto di cellule staminali, a discrezione dello sperimentatore.

Gli *endpoint* primari erano CR[iii]/CRi e OS. L'analisi primaria di CR/CRi e negatività della MRD è stata condotta nei primi 218 pazienti randomizzati e l'analisi di OS è stata condotta in tutti i pazienti randomizzati (popolazione ITT).

Sono stati inclusi 326 pazienti (età mediana 47 anni; 63% <55 anni; circa 15% Ph+), di cui il 65% ha ricevuto il trattamento in studio come prima terapia di salvataggio e i restanti come seconda terapia di salvataggio. Il numero mediano di cicli di trattamento ricevuti dai pazienti è stato pari a 3 nel braccio InO e 1 in quello di controllo.

All'analisi primaria finale, InO ha incontrato l'*endpoint* di remissione, aumentando la frequenza di CR/CRi. Ha inoltre aumentato la frequenza di negativizzazione di MRD. L'analisi primaria finale di OS, invece, non ha incontrato l'*endpoint* primario. La OS mediana è stata di 7,7 mesi nel braccio InO vs 6,7 nel braccio di controllo (p=ns).

- **Sicurezza.** Nello studio InO-VATE, gli eventi avversi di tutti i gradi più frequenti (>20% con InO) sono stati (InO vs controllo): trombocitopenia (45% vs 61%), neutropenia (48% vs 44%), anemia (30% vs 53%), nausea (32% vs 47%), neutropenia febbrile (27% vs 52%), piressia (27% vs 43%), leucopenia (27% vs 39%), mal di testa (28% vs 28%), fatigue (22% vs 14%), Aumento AST (20% vs 10%). Inoltre si segnalano i seguenti eventi avversi: aumento GGT (17% vs 8%), iperbilirubinemia (15% vs 10%), epistassi (15% vs 9%), aumento delle ALT (14% vs 11%), aumento delle ALP (12% vs 6%), VOD (11% vs 1%), aumento delle lipasi (10% vs 0%).

La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata 91% vs 95% e i più frequenti sono stati: trombocitopenia (37% vs 59%), neutropenia (46% vs 42%), anemia (19% vs 40%), neutropenia febbrile (24% vs 49%), leucopenia (25% vs 39%), linfopenia (16% vs 28%), aumento GGT (9% vs 4%) e VOD (9% vs 1%).

La frequenza di riduzione della dose è stata maggiore con InO vs SoC (3,0% vs 2,1%), come le sospensioni temporanee dovute a eventi avversi (43,9% vs l'11,9%) e interruzioni permanenti a causa di eventi avversi (18,9% vs 7,7%).

- **Qualità delle evidenze di InO**

L'analisi di OS difetta in precisione: la proporzionalità del rischio non sembra rispettata nonostante l'analisi della sopravvivenza con in modello di Cox.

---

[i] Il trattamento con InO prevedeva un iniziale dosaggio di 1,8 mg/m$^2$ a ciclo suddiviso in 0.8 mg/m$^2$ al giorno 1 di ogni ciclo e 0.5 mg/m$^2$ nei giorni 8 e 15. Il primo Ciclo di 21 giorni ed i successi cicli di 28 giorni, per un massimo di 6 cicli complessivi. Una volta raggiunta la CR/CRi il paziente ha ricevuto un dosaggio di 0,5 mg/m$^2$ il giorno 1 di ogni ciclo per la durata dello studio.

[ii] FLAG (fludarabina, citarabinae e fattore stimolante colonie di granulociti); citarabina + mitoxantrone o citarabina ad alte dosi.

[iii] CR: blasti midollari<5%; piastrine ≥100.000 cell/μL e conta assoluta eutrofili ≥1.000 cell/μL e nessuna evidenza di malattia.

## 2. PLACE IN THERAPY

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

#### 2.1.1. Evidenze LLA in remissione in adulti (Tabella 1a)

BLINA è la prima e unica terapia specificatamente indicata in fase di remissione. L'unico studio di fase II aveva come *endpoint* primario la risposta MRD e ha mostrato secondariamente che dati di OS sono tendenzialmente migliori se BLINA è utilizzato in prima remissione, sebbene senza significatività statistica.

#### 2.1.2. Evidenze LLA recidivante refrattaria in adulti (Tabella 1b)

In questo setting, BLINA è specificatamente indicato in pazienti con LLA CD19+ se Ph-; InO è indicato nella LLA se CD22+ a prescindere dallo stato Ph (se Ph+, solo in caso di fallimento/intolleranza/controindicazione a terapia con TKI). Nella sola LLA Ph+, una ulteriore opzione potrebbe essere ponatinib, con specifica indicazione in caso di resistenza o intolleranza a dasatinib, qualora non sia utilizzabile imatinib.

BLINA è indicato in adulti, in cui ha dimostrato di aumentare in modo statisticamente significativo la OS (*endpoint* primario) rispetto alle chemioterapie tradizionali (+3,7 mesi; riduzione del rischio di morte del 29%). L'effetto del farmaco è stato particolarmente vantaggioso nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto BLINA come prima terapia di salvataggio, in cui la riduzione del rischio di morte è stata del 41% (aumento di OS di +5,6 mesi). BLINA ha aumentato la frequenza di remissione e di negativizzazione di MRD.
Considerando i criteri di inclusione dello studio, i risultati sono trasferibili a pazienti con LLA in uno dei seguenti stadi:

- refrattaria a terapia di induzione primaria o a chemioterapia intensiva di salvataggio (41%);
- in prima recidiva (solo se durata prima remissione <12 mesi) (28%);
- in seconda o successiva recidiva (12%);
- recidiva dopo qualunque intervallo di tempo dopo il trapianto allo-HSCT (18%).

InO è stato studiato come terapia di I o II salvataggio in pazienti con LLA in maggioranza Ph- (85%) e solo in minoranza (15%) Ph+ dopo fallimento/intolleranza/controindicazione a TKI e chemioterapia. Nell'intera popolazione ITT (Ph+ o Ph-), InO ha dimostrato superiorità in termini di risposta completa (CR/CRi; *endpoint* primario), ma non di OS (*endpoint* co-primario). Nel sottogruppo Ph+ è stata riscontrata una più alta frequenza di risposte nel braccio InO rispetto a quello controllo, sebbene tale differenza non sia risultata statisticamente significativa, probabilmente a causa della scarsa numerosità di tale sottopopolazione.

Al confronto indiretto, si può notare che tutti e tre i trattamenti valutati producono una OS mediana di circa 7-8 mesi. Né InO, né ponatinib[12,13] hanno dimostrato vantaggi rispetto alle terapie standard e BLINA ha mostrato un vantaggio di OS, che tuttavia deve tenere conto dei limiti della qualità dello studio.

Nelle indicazioni in adulti, il GdL non ha ritenuto necessario valutare altre terapie, quali ad esempio la CAR-T, in quanto ritenuta una terapia di nicchia, riservata ai soli giovani adulti.

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

*1a. LLA in remissione*

| Farmaco | Indicazione | Innovatività | Studio | Popolazione in studio (principali caratteristiche) | Endpoint primario | Controllo (C) | OS | Risposta MRD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **BLINA** | LLA recidivante refrattaria CD19+, Ph-<br><br>(Registro AIFA) | No | Studio fase II singolo braccio[3,4] | Pazienti adulti con LLA da precursori di cellule B in prima o successiva remissione completa e con persistente o ricorrente malattia minima residua $\geq 10^{-3}$ (MRD+), nonostante almeno 3 cicli di chemioterapia intensiva.<br>La MRD poteva essere determinata tramite indagine molecolare o citometria a flusso | **Risposta MRD dopo ciclo 1** | / | Dopo un follow-up mediano di 59,8 mesi, la OS mediana è stata: 36,5 mesi nella popolazione generale; 41,2 mesi in pazienti trattati in prima terapia di salvataggio; 23,1 mesi in pazienti in II o successiva terapia di salvataggio. | 78% |

*1b. LLA recidivante / refrattaria*

| Farmaco | Indicazione specifica | Studio | Popolazione in studio (principali caratteristiche) | Endpoint primario | Controllo | OS mediana, mesi | | | Remissione | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Farmaco | Controllo | delta HR, p | | Farmaco | Controllo | p |
| **BLINA** | CD19+, Ph- | **TOWER**[5,6,7] RCT in aperto | Adulti (età mediana 40-41 anni)<br>LLA (blasti midollari >5%) in uno dei seguenti stadi:<br>• refrattaria a chemioterapia primaria o a chemioterapia intensiva di salvataggio (41%);<br>• I recidiva (solo se durata prima remissione <12 mesi) (28%);<br>• ≥II recidiva (12%);<br>• qualunque recidiva dopo allo-HSCT (18%). | **OS** | Chemioterapia tradizionale | **ITT** (interim, interruzione precoce, pre-pianificata) | **7,7** | **4,0** | **+3,7 mesi; HR 0,71 p=0,01** | **CR*** a 12 sett | 33,6% | 15,7% | p<0.001 |
| | | | | | | | | | | **CR/CRp/CRi*** a 12 sett | 43,9% | 24,6 | p<0.001 |
| | | | | | | | | | | **MRD- in pz con CR/CRp/CRi** | 76% | 48% | / |
| | | | | | | **mediana pazienti in prima terapia di salvataggio** | 11,1 mesi | 5,5 mesi | +5,6 mesi HR= 0,59 p=0,016 | / | / | / | / |
| | | | | | | **mediana pazienti in ≥II terapia di salvataggio** | 5,1 mesi | 3,0 mesi | HR 0,72 p=ns | / | / | / | / |
| **InO** | CD22+<br><br>Ph-<br>o Ph+ se dopo TKI | **InO-VATE**[10,11] RCT in aperto | Adulti (età mediana 47 anni);<br>LLA da precursori delle cellule B CD22+, recidivante o refrattaria, blasti midollari ≥5%:<br>• in terapia di I (65%) o II (35%) salvataggio;<br>• Ph- (85%);<br>• Ph+ (15%): solo se assenza di risposta ad almeno un precedente TKI di II o III generazione e a chemioterapia standard | **CR/CRi**<br><br>**OS** | Chemioterapia tradizionale | **ITT** (finale) | **7,7** | **6,7** | **HR 0.77 p=ns** | **CR/CRi**** | **80,7%** | **29,4%** | **p<0.001** |
| | | | | | | | | | | **MRD- in pz con CR/CRi** | 78,4% | 28,1% | p<0.001 |
| | | | | | | **Ph+ (15%)** | / | / | / | **CR/CRi** | 78,6% | 44,4% | p=ns |
| **Ponatinib** | Ph+, se resistenza o intolleranza a dasatinib e se non è utilizzabile imatinib | Studio a singolo braccio[12,13] | Pazienti con leucemia mieloide cronica o con LLA Ph+ | **MaHR in 6 mesi MCyR in 12 mesi** | | ITT | **8** | / | / | **MaHR***** | 41% | / | / |
| | | | | | | | | | | **MCyR***** | 47% | / | / |
| | | | | | | | | | | **CCyR***** | 38% | / | / |

**BLINA:** blinatumomab; **CCyR:** risposta citogenetica completa; **CR:** remissione completa; **CRp:** remissione completa a parziale recupero ematologico; **CRi:** remissione completa a recupero ematologico incompleto; **HR:** hazard ratio; **InO:** InO; **ITT:** intention to treat; **LLA**: leucemia linfoblastica acuta; **MaHR:** risposta ematologica maggiore; **MCyR:** risposta citogenetica maggiore; **OS:** sopravvivenza globale; **RCT:** studio randomizzato e controllato; TKI: inibitore di tirosin-chinasi

*CR: blasti midollari ≤5%, piastrine>100.000/μL e conta assoluta neutrofili >1000/μL; CRi: blasti≤5%, piastrine >100.000/μL o conta assoluta neutrofili >1000/μL; CRp: blasti≤5%; piastrine>50.000/μL e conta assoluta neutrofili >500/μL;

**CR: blasti midollari <5%; piastrine≥100.000/μL e conta assoluta neutrofili ≥1000/μL; CRi: blasti<5%; piastrine <100.000/μL e/o conta assoluta neutrofili <1000/μL.

***MaHR: assenza di leucemia oppure risposta ematologica completa (globuli bianchi >limite normale, piastrine≥100.000/μL, conta assoluta neutrofili ≥1000/μL, assenza di blasti e promielociti nel sangue, blasti midollari ≤5%, assenza di coinvolgimento extramidollare); MCyR: assenza di cellule Ph+ in almeno 20 metafasi oppure presenza di cellule Ph+ in proporzione 1%-35%; CCyR: assenza di cellule Ph+ in almeno 20 metafasi

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

**2.2.1 Costi LLA in remissione in adulti (Tabella 2a)**

Il numero di fiale richieste per allestire una singola sacca varia al variare della durata dell'infusione (24, 48, 72, 96 ore). Siccome però, il numero di sacche diminuisce proporzionalmente all'aumentare dell'intervallo di cambio sacca (24, 48, 72, 96 ore), il numero di fiale consumate complessivamente per ogni ciclo (28 giorni di infusione continua a 28 µg/die) è sempre costante, così come i rispettivi costi farmaco, come di seguito illustrati.

Non essendo presenti competitor specifici contro cui effettuare confronti indiretti, non sono state effettuate analisi farmacoeconomiche.

**2.2.1 Costi LLA recidivata refrattaria in adulti (Tabella 2b)**

Sono state considerate le schedule per pazienti di peso corporeo pari o superiore a 45 kg, in quanto l'indicazione in studio è quella in adulti. Considerando gli intervalli di cambio sacca, c'è un leggero risparmio nella quantità di farmaco utilizzato nel primo ciclo di induzione se si allestiscono sacche della durata di 72 o 96 ore.

BLINA è più costoso di InO, rispetto al quale ha anche una gestione della terapia più complicata dal fatto che la somministrazione viene effettuata in infusione continua.

Non essendo stata riscontrata una differenza statisticamente significativa di OS in InO, ed essendo stata riscontrato un valore assoluto di OS sovrapponibile tra InO e BLINA, non è stata effettuata una analisi di confronto del rapporto incrementale costo-efficacia.

*Tabella 2. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano*

*2a. costi LLA in remissione*

| | Posologia per ciclo | n. fiale per ciclo | Costo* farmaco per ciclo, € | n. max cicli |
|---|---|---|---|---|
| **Induzione** | 28 µg/die in infusione continua gg 1-28 +pausa di 14 giorni | 28 | **62.845** | 1 |
| **Consolidamento** | 28 µg/die in infusione continua gg 1-28 +pausa di 14 giorni | 28 | **62.845** | 3 |
| | | **n. fiale TOTALE max** | **Costo* farmaco TOTALE max, €** | |
| **Totale costi induzione+consolidamento** ipotizzando che il paziente riceva tutti i 4 cicli possibili | | 112 | **251.381** | Induzione: 1 ciclo<br>Consolidamento: 3 cicli |

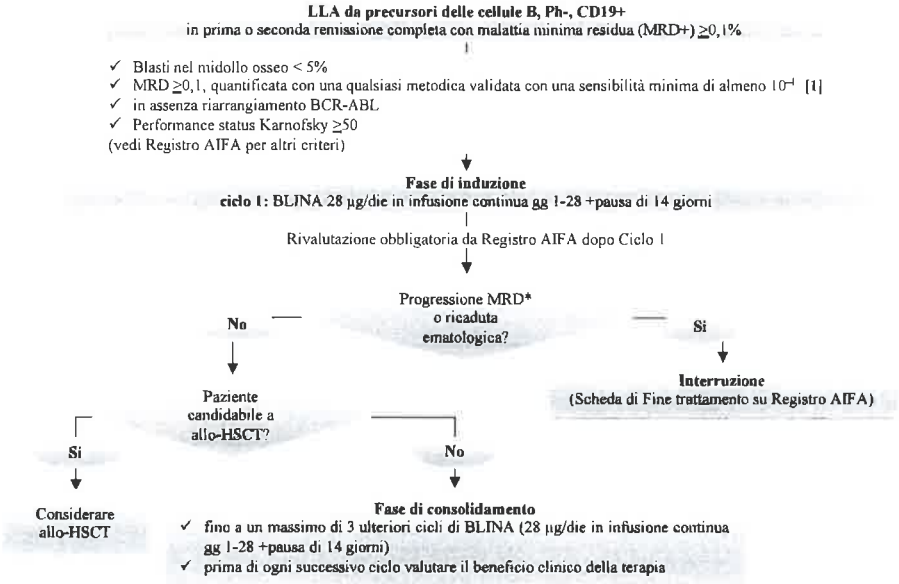
*2b. costi LLA recidivante refrattaria*

| | Intervallo di cambio sacca | INDUZIONE | | | CONSOLIDAMENTO | | | INDUZIONE + CONSOLIDAMENTO ipotizzando il numero max di cicli previsti | | | Note |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N. flaconcini per ciclo | Costo* farmaco per ciclo, € | n. max cicli | N. flaconcini per ciclo | Costo* farmaco per ciclo, € | n. max cicli | n.- flaconcini tot | Costo* farmaco, € | n max cicli tot | |
| **BLINA** | **Ogni 24 ore** | ciclo 1: 28<br>ciclo 2: 28 | 62.845 | 2 | 28 | 62.845 | 3 | 140 | 314.226 | 5 | |
| | **Ogni 48 ore** | ciclo 1: 25<br>ciclo 2: 28 | 56.112<br>62.845 | 2 | | | 3 | 137 | 307.493 | 5 | |
| | **Ogni 72 ore** | ciclo 1: 24<br>ciclo 2: 28 | 53.867<br>62.845 | 2 | | | 3 | 136 | 305.248 | 5 | |
| | **Ogni 96 ore** | ciclo 1: 24<br>ciclo 2: 28 | 53.867<br>62.845 | 2 | | | 3 | 136 | 305.248 | 5 | |
| **InO** | / | ciclo 1: 4<br>ciclo 2+: 3 o 4 | 35.697<br>26.773° o 35.697°° | 2-3 | ciclo 2+: 3 o 4 | 26.773° o 35.697°° | 3-4 | 24 | 214.184 | 6 | Il totale è calcolato nell'ipotesi che il paziente riceva le dosi più alte. |
| **Ponatinib 45 mg/die fino a progressione: costo/ciclo 30 gg:** € 3.544,12 (n. mediano cicli 30 gg: 2,8)[14] | | | | | | | | | | | |

*I costi del farmaco sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di eventuali riduzioni di legge, di sconti negoziati e di eventuali sconti derivanti dall'applicazione degli accordi negoziali, ma al lordo di IVA 10%. Sono stati considerati pazienti adulti con area superficie corporea di 1,8 $m^2$.

*Figura 1. Modalità di trattamento con blinatumomab, in accordo con i criteri del Registro AIFA*

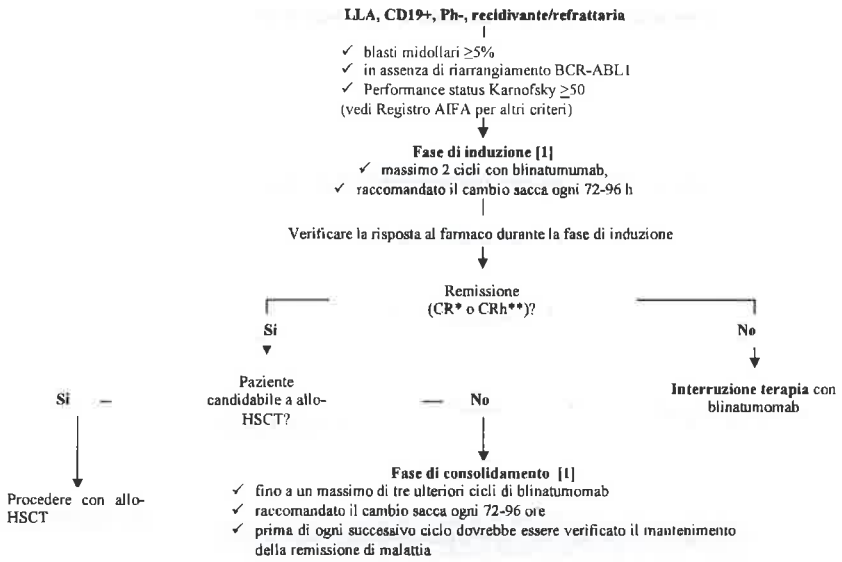
*1a. BLINA nella LLA in remissione, MRD+*




*incremento del livello di MRD di >1 log vs basale; **allo-HSCT:** trapianto allogenico di cellule staminali; **BLINA:** blinatumomab; **Ph:** Philadelphia; **LLA:** leucemia linfoblastica acuta.

**[1]. I test clinici della MRD**, indipendentemente dalla tecnica scelta, devono essere eseguiti da un laboratorio qualificato che abbia familiarità con la tecnica usata, seguendo le linee guida tecniche stabilite. Attualmente la rilevazione della MRD viene effettuata preferenzialmente per via molecolare, appoggiandosi ai laboratori EuroMRD certificati o per via immunofenotipica. Gli unici laboratori italiani qualificati nella determinazione per via molecolare di MRD nella LLA dell'adulto e riconosciuti a livello internazionale dal Consorzio EuroMRD sono i Laboratori dei seguenti Centri Hub: Roma - Università Sapienza di Roma; Bergamo - Papa Giovanni XXIII; Palermo - Ospedali Riuniti Villa Cervello.
I campioni in cui rilevare MRD per via molecolare possono essere inviati ad uno di questi laboratori [Riferimento web: https://www.gimema.it/ricerca/mrd-itallab/].

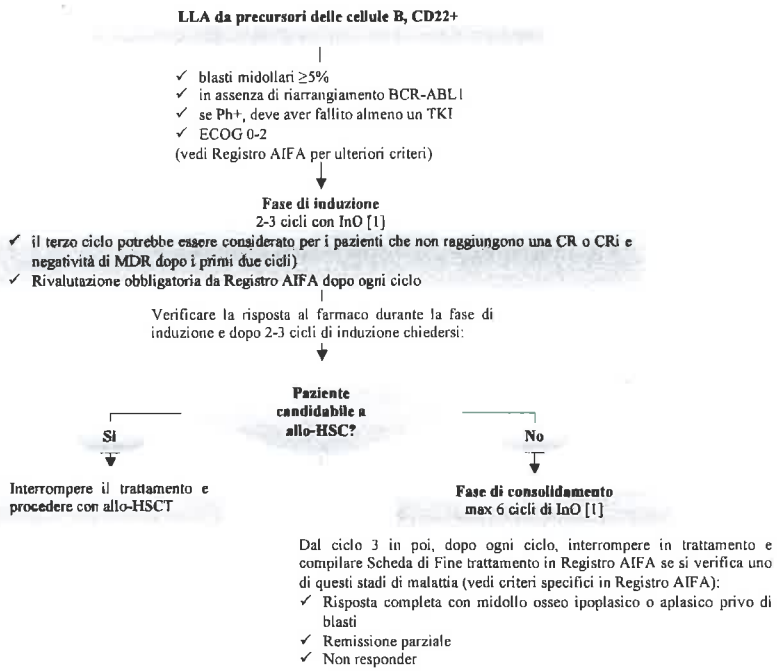
*1b. BLINA nella LLA recidivante refrattaria*




**CR**: remissione completa con recupero ematologico completo, definita in presenza di tutti i seguenti parametri: blasti midollari ≤5%; nessuna evidenza di malattia; piastrine >100.000/µL; conta assoluta neutrofili>1.000/µL. ****CRh**: remissione completa con recupero ematologico parziale, definita in presenza di tutti i seguenti parametri: blasti midollari ≤ 5%; nessuna evidenza di malattia; piastrine >50.000/µL; conta assoluta neutrofili >500/µL. **allo-HSCT:** trapianto allogenico di cellule staminali; **Ph:** Philadelphia; **LLA:** leucemia linfoblastica acuta

**[1]. Schedula.** Per adulti (almeno 45 kg di peso): ciclo 1: 9 µg/die nei giorni 1-7 (infusione continua); 28µg/die nei giorni 8-28 (infusione continua) + 14 giorni di pausa; **ciclo ≥2:** 28 µg/die nei giorni 1-28 (infusione continua) + 14 giorni di pausa. BLINA è somministrato come infusione endovenosa continua a velocità costante mediante pompa per infusione. Il medico curante può decidere la velocità di infusione (10; 5; 3,3 e 2,5 mL/h). L'intervallo di cambio sacca potrà pertanto essere ogni 24, 48, 72 o 96 ore.

*Figura 2. Modalità di trattamento con InO, in accordo con i criteri del Registro AIFA*



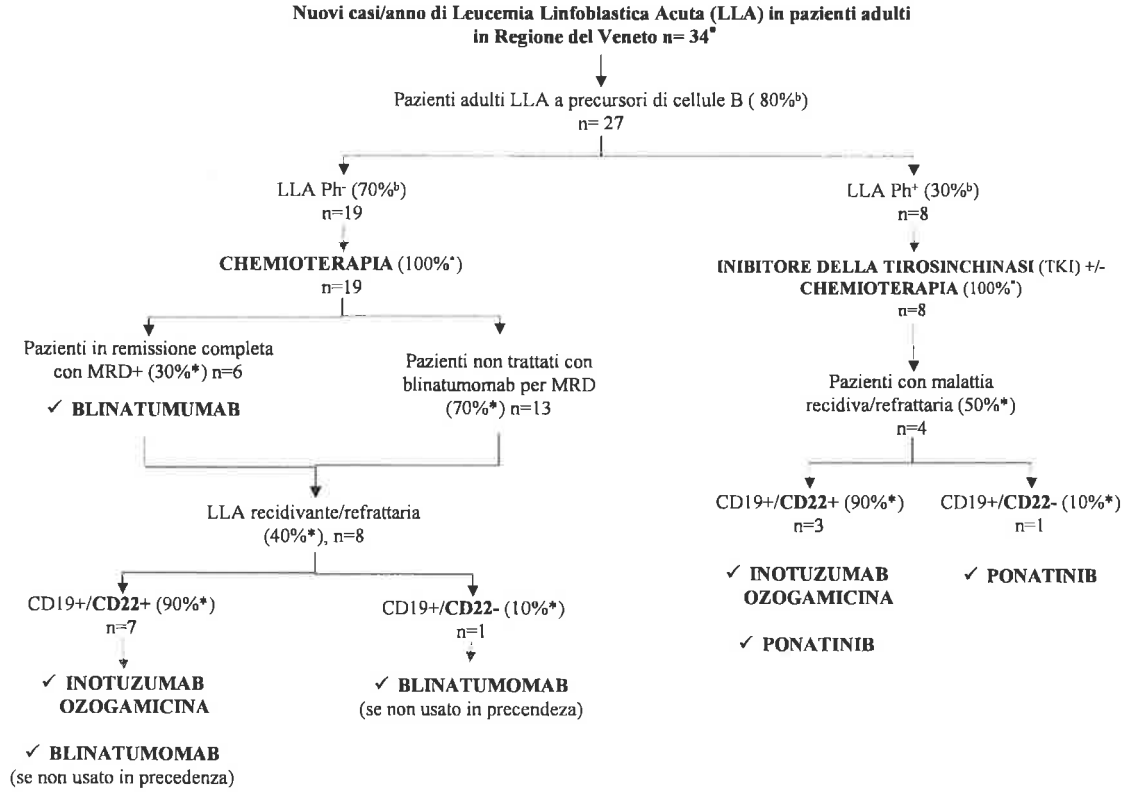

*** CR**: < 5% di blasti nel midollo osseo e assenza di blasti leucemici nel sangue periferico, pieno recupero della conta ematica periferica (piastrine ≥ $100x10^9$/L e ANC ≥ $1x10^9$/L) e risoluzione di eventuale malattia extra-midollare. ****CRi**: < 5% di blasti nel midollo osseo e assenza di blasti leucemici nel sangue periferico, parziale recupero della conta ematica periferica (piastrine <$100x10^9$/L e/o ANC < $1x10^9$/L) e risoluzione di eventuale malattia extra-midollare. **allo-HSCT**: trapianto allogenico di cellule staminali; **InO**: inotuzumab ozogamicin; **Ph**: Philadelphia; **LLA**: leucemia linfoblastica acuta

**[1] Schedula: ciclo 1:** la dose totale raccomandata di InO per tutti i pazienti è 1,8 mg/m² per ciclo, somministrata in 3 dosi separate nei Giorni 1 (0,8 mg/m 2 ), 8 (0,5 mg/m 2 ) e 15 (0,5 mg/m 2 ). Il Ciclo 1 dura 3 settimane, ma può essere esteso a 4 settimane se il paziente raggiunge una CR o una CRi e/o per consentire il recupero dalla tossicità.
**cicli 2+**: la dose totale raccomandata di InO è 1,5 mg/m² per ciclo, somministrata in 3 dosi separate nei Giorni 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²), per i pazienti che raggiungono una CR/CRi oppure 1,8 mg/m² per ciclo, somministrata in 3 dosi separate nei Giorni 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²), per i pazienti che non raggiungono una CR/CRi. I cicli successivi durano 4 settimane.

## 3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima del numero di pazienti, unitamente al place in therapy dei farmaci, è illustrata in Figura 3.

*Figura 3. Stima del numero di pazienti e place in therapy dei farmaci*




° Registro Tumori Veneto; *Stima dei Clinici del Gruppo di Lavoro

## METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

### 1. Criteri PICOD di ricerca:

| | BLINA | BLINA | InO | Ponatinib |
|---|---|---|---|---|
| **P** (popolazione) | Adulti LLA da precursori cellule B, Ph-, CD19+, in remissione, MRD+ | Adulti con LLA da precursori cellule B, Ph-, CD19+, recidivata/refrattaria | Adulti con LLA da precursori cellule B, CD22+ recidivata/refrattaria | Adulti con LLA Ph+ recidivata/refrattaria |
| **I** (intervento) | Blinatumomab monoterapia | Blinatumomab monoterapia | Inotuzumab ozogamicina monoterapia | Ponatinib monoterapia |
| **C** (controllo) | Placebo, terapia di supporto | Placebo; terapia di supporto; InO nei casi CD22+ | Placebo; terapia di supporto; BLINA nei casi Ph- | Placebo; terapia di supporto |
| **O** (outcome) | Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita | | | |
| **D** (disegno dello studio) | Studio randomizzato e controllato (RCT) | | | |

### 2. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere:

Per ciascun farmaco, sono stati selezionati gli studi di cui fossero disponibili risultati pubblicati, ritenendo eleggibili solo pubblicazioni *in extenso* redatte in lingua inglese.

### 3. Banche dati interrogate:

- Per la revisione degli studi clinici registrati:
  ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/home);
  EU Clinical Trials Register - EudraCT (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search);
- Per la revisione della letteratura:
  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);

### 4. Strategia di ricerca ed esiti:

La ricerca è stata condotta come ricerca libera, considerando, per i farmaci più nuovi oggetto dell'analisi, il nome del principio attivo e, in alternativa, tutti gli eventuali codici o sigle reperibili nell'elenco degli *entry terms* reperibili nel dizionario Medical Subject Headings (MeSH).
I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 3.

Data ultimo aggiornamento: novembre 2020

*Tabella 3. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici*

| | Banca dati | Strategia di ricerca | Record totali (n) | Pubblicazioni in extenso da Medline o Cochrane CENTRAL | Studi selezionati (n) | Note |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Blinatumomab** | ClinicalTrials.gov | Condition or disease: (acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)<br>Study type: interventional studies (clinical trials)<br>Intervention/treatment: (Blinatumomab OR "MT-103" OR "MEDI-538" OR Blincyto) | 54 | 6 | BLAST (2010-018314-75; MT103-203; NCT01207388)[3,4]<br>TOWER (NCT02013167; 2013-000536-10)[5,6,7]<br>MT103-211 (NCT01466179; 2011-002257-61)[8] | |
| | EudraCT | (Blinatumomab OR "MT-103" OR "MEDI-538" OR Blincyto) AND ((acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)) | 30 | | | |
| | PubMed | (Blinatumomab OR "MT-103" OR "MEDI-538" OR Blincyto) AND ((acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)) AND (study OR trial) | 224 | | | |
| | Embase via Cochrane CENTRAL | | 47 | | | |
| **Inotuzumab ozogamicina** | ClinicalTrials.gov | Condition or disease: (acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)<br>Study type: interventional studies (clinical trials)<br>Intervention/treatment: (Inotuzumab OR "CMC544" OR "CMC-544" OR "CMC 544" OR Besponsa) | 27 | 2 | Ino-VATE (NCT01564784; 2011-005491-41)[10,11] | |
| | EudraCT | (Inotuzumab OR "CMC544" OR "CMC-544" OR "CMC 544" OR Besponsa) AND ((acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)) | 8 | | | |
| | PubMed | (Inotuzumab OR "CMC544" OR "CMC-544" OR "CMC 544" OR Besponsa) AND ((acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)) AND (study OR trial) | 115 | | | |
| | Embase via Cochrane CENTRAL | | 60 | | | |
| **Ponatinib** | ClinicalTrials.gov | Condition or disease: (acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)<br>Study type: interventional studies (clinical trials)<br>Intervention/treatment: (Ponatinib OR "AP24534" OR "AP-24534" OR "AP 24534" OR Iclusig) | 21 | 2 | PACE (NCT01207440; 2010-020414-28)[12,13] | |
| | EudraCT | (Ponatinib OR "AP24534" OR "AP-24534" OR "AP 24534" OR Iclusig) AND ((acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)) | 11 | | | |
| | PubMed | (Ponatinib OR "AP24534" OR "AP-24534" OR "AP 24534" OR Iclusig) AND ((acute lymphoblastic leukemia) OR (acute lymphoblastic leukaemia)) AND (study OR trial) | 67 | | | |
| | Embase via Cochrane CENTRAL | | 20 | | | |

**BIBLIOGRAFIA**

[1] Hoelzer D et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016
[2] Blinatumomab (Blincyto). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
[3] Gökbuget N et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018;131(14):1522-1531
[4] Gökbuget N et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. LEUKEMIA & LYMPHOMA 2020; 61(11): 2665-2673
[5] Kantarjian H et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2017; 376:836-47
[6] Dombret H et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. LEUKEMIA & LYMPHOMA 2019; 60(9):2214–2222
[7] Topp MS et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. Blood. 2018; 131(26):2906-2914
[8] Topp MS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16: 57–66
[9] Inotuzumab (Besponsa ®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
[10] Kantarjian HM et al. Inotuzumab Ozogamicina versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2016; 375:740-53
[11] Kantarjian HM et al. Inotuzumab Ozogamicina Versus Standard of Care in Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Report and Long-Term Survival Follow-Up From the Randomized, Phase 3 INO-VATE Study. Cancer 2019; 125(14):2474-2487
[12] Cortes JE et al. PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013; 369(19):1783-1796
[13] Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 2018; 132(4): 393–404
[14] Iclusig CHMP assessment report EMA/CHMP/220290/2013