



Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

ZYDELIG - IDELALISIB®

Indicazioni in esame:

è indicato in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC):

- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o
- come trattamento di prima linea in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia.

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Raccomandazione n. 2

data di redazione: marzo 2016

Documento approvato nella seduta del 24.3.2016 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

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco
www.cruf.veneto.it email: 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	ZYDELIG
Principio Attivo	Idelalisib
Ditta Produttrice	Gilead Sciences International Ltd
ATC	L01XX47
Formulazione	Compresse rivestite con film
Dosaggio	100 mg – 150 mg
Categoria Terapeutica	Altri antineoplastici
Innovazione terapeutica	Sì
Farmaco orfano	No
Indicazioni oggetto di valutazione	<p>Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC), in associazione a rituximab, in pazienti adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o • come trattamento di prima linea in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	<p>H - 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 https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/.</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	<p>ZYDELIG*FL 60CPR RIV 100MG €4.000*</p> <p>ZYDELIG*FL 60CPR RIV 150MG</p>
Registro AIFA	<p>Si (un registro per ciascuna indicazione).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>criteri di eleggibilità comuni a entrambi i registri:</i> <ul style="list-style-type: none"> -età ≥18; -diagnosi di LLC confermata istologicamente; -esclusione di altre malattie linfoproliferative -escluso l'uso concomitante di Alfuzosina, Amiodarone, Chinidina, Quetiapina, Pimozide, Ergotamina, Diidroergotamina, Cisapride, Lovostatina, Simvastatina, Salmaterolo, Sildenafil, Midazolam, Triazolam (substrati del CYP3A) • <i>criteri di eleggibilità specifici per la LLC recidivata/refrattaria.</i> <ul style="list-style-type: none"> -almeno una precedente terapia • <i>criteri di eleggibilità specifici per la LLC in prima linea.</i> <ul style="list-style-type: none"> -presenza della delezione 17p e/o mutazione TP53; -non eleggibilità a una chemio-immunoterapia

Gazzetta Ufficiale n. 198 del 27-8-2015; *Prezzo ex factory, al netto dell'IVA 10%

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

E' raccomandato l'uso di idelalisib in associazione a rituximab 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 vs alternative tradizionali, inferiore vs ibrutinib

Utilizzo atteso: in riferimento al quesito specifico, idelalisib ha un *place in therapy* sovrapponibile ad un altro farmaco innovativo di nuova commercializzazione, ibrutinib. 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 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 (12 votanti presenti): 2 "Raccomandato", 9 "Moderatamente raccomandato", 1 "Raccomandato in casi selezionati".

Rapporto benefici/rischi: nell'analisi ad interim dello studio di fase III è stata dimostrata la superiorità di idelalisib vs placebo (entrambi in associazione a rituximab) in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), endpoint primario (HR 0,18; $p < 0,005$). La PFS mediana è stata raggiunta successivamente (19,4 vs 7,3 mesi; HR=0.25; $p < 0.0001$). Le principali cause di interruzione del trattamento nel braccio idelalisib sono state eventi gastrointestinali e cutanei.

Qualità delle evidenze: le principali criticità dello studio di fase III sono l'interruzione precoce e l'assenza di trasferibilità ai pazienti candidabili, nella reale pratica clinica, a chemio-immunoterapie.

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

Costo rispetto alle alternative: superiore rispetto a quello delle terapie tradizionali; rispetto a ibrutinib, 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.

Idelalisib, così come ibrutinib, 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 idelalisib in associazione a rituximab 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: non valutabile

evidenze considerate di qualità: molto bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore vs alternative tradizionali, inferiore vs ibrutinib

Utilizzo atteso: in riferimento al quesito specifico, idelalisib ha un *place in therapy* sovrapponibile ad un altro farmaco innovativo di nuova commercializzazione, ibrutinib. 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 (12 votanti presenti): 12 "Raccomandato in casi selezionati"

Rapporto benefici/rischi: i pazienti con LLC in ricaduta o progressione oltre 24 mesi dall'ultima terapia sono stati esclusi dallo studio di fase III.

Qualità delle evidenze: molto bassa, in quanto le evidenze disponibili non sono trasferibili ai pazienti con LLC in ricaduta dopo oltre 24 mesi dall'ultima terapia.

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, 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. Idelalisib, similmente a ibrutinib, 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 idelalisib in associazione a rituximab 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: IN CORSO DI VALUTAZIONE

rapporto benefici/rischi: -

evidenze considerate di qualità -

alternative terapeutiche: disponibili (ibrutinib)

costo rispetto alle alternative: -

La valutazione del farmaco nel quesito specifico non è disponibile, perché tutt'ora in corso, alla luce di quanto riportato nella nota informativa importante di AIFA del 23 marzo 2016.

In tale nota, a fronte di un aumento del numero di decessi associati a infezioni in tre studi in corso su idelalisib, sono riportate le seguenti raccomandazioni temporanee:

- Non deve essere iniziato un trattamento di prima linea con idelalisib in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) con delezione 17p o mutazione TP53.
- Per i pazienti affetti da LLC con delezione 17p o mutazione TP53 già in trattamento con idelalisib come terapia di prima linea, i medici devono valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio individuale e decidere se proseguire il trattamento.

Le indicazioni terapeutiche invariate sono le seguenti:

- Il trattamento con idelalisib in associazione con rituximab può essere iniziato o proseguito in pazienti affetti da LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.
- Il trattamento con idelalisib può essere iniziato o proseguito come monoterapia in pazienti adulti affetti da LF refrattari a due precedenti linee di trattamento.

**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 e 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 mutateⁱ.

Il trattamento della LLC è indicato in presenza di malattia sintomatica o comunque allo stadio avanzatoⁱⁱ.

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, bendanustina) 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 immunoterapico, 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 tradizionaliⁱⁱ.

Idelalisib è un inibitore della fosfatidilinositolo 3-chinasi p110δ (PI3Kδ) e blocca i meccanismi di proliferazione, sopravvivenza e migrazione delle cellule B tumorali².

La dose raccomandata di idelalisib è di 150 mg, assunti per via orale, due volte al giorno, fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. Idelalisib deve essere somministrato in associazione a rituximabⁱⁱ.

Efficacia in pazienti con LLC recidivata dopo almeno una precedente terapia. Uno studio di fase III (studio GS-US-312-0116)³, randomizzato e controllato è stato condotto in doppio cieco in pazienti adulti con LLC in progressione entro 24 mesi dalla precedente terapia e non eleggibili a chemioterapie a causa di una delle seguenti motivazioni: **(i)** neutropenia severa; **(ii)** trombocitopenia causata da una precedente terapia; **(iii)** clearance della creatinina < 60 mL/min; **(iv)** punteggio CIRSⁱ > 6. I pazienti dovevano aver ricevuto almeno un precedente trattamento con un agente anti-CD20 o almeno due regimi di chemioterapia.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere idelalisib 150 mg bid o placebo, ciascuno in associazione a rituximabⁱⁱ. In caso di progressione, i pazienti in trattamento con idelalisib potevano ricevere una dose doppia di idelalisib (300 mg bid); quelli nel braccio placebo potevano essere arruolati in uno studio di estensione.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS; analisi *intention to treat*, indipendente e in cieco). Sono state programmate due analisi ad interim, al verificarsi di circa il 50% e il 75%, rispettivamente, degli eventi primari attesi³.

ⁱLa scala CIRS quantifica il numero e la severità delle comorbidità. Il punteggio della scala è compreso tra 0 e 56. Un punteggio crescente indica un aumentato numero di comorbidità e/o una maggiore gravità delle stesse.

ⁱⁱ rituximab è stato somministrato alla dose di 375 mg/m² per la prima infusione e di 500 mg/m² per le successive, fino a una massimo di otto infusioni (ogni due settimane le prime quattro infusioni; ogni quattro settimane le altre quattro infusioni).

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

Lo studio è stato interrotto per efficacia dopo la prima analisi ad interim [HR di progressione o morte: 0,15 (95%CI 0,08-0,28) $p<0,001$]. Nell'analisi di fine studio anticipata⁴, la PFS mediana non era ancora determinabile nel braccio sperimentale mentre è stata di 5,5 mesi in quello placebo [HR 0,18 (95%CI 0,10-0,32) $p<0,005$]. Il tasso di risposta obiettivo (ORR) è stato 74,5% vs 14,5% (idelalisib vs placebo; $p<0,0001$; assenza di risposte complete⁵). La OS è stata aumentata in modo statisticamente significativo (HR 0,28; $p=0,003$), ma i valori mediani non sono stati raggiunti. Il vantaggio di PFS è stato confermato anche nelle seguenti analisi predefinite di sottogruppo in pazienti: **(i)** con mutazione del(17p) o TP53 [HR 0,16 (IC95%: 0,07-0,37)]; **(ii)** o con IGHV non mutato [HR 0,14 (IC95%: 0,07-0,27)]; **(iii)** ultrasessantacinquenni [HR 0,15 (IC95%: 0,07-0,29)]³.

La PFS mediana è stata raggiunta dopo un follow-up esteso di 12 mesi, ed è risultata pari a 19,4 vs 7,3 mesi (HR=0.25; $p<0.0001$). La OS mediana con idelalisib non era ancora stata raggiunta mentre era di 20,8 mesi nel braccio placebo (HR=0.34; $p=0.0001$)⁶.

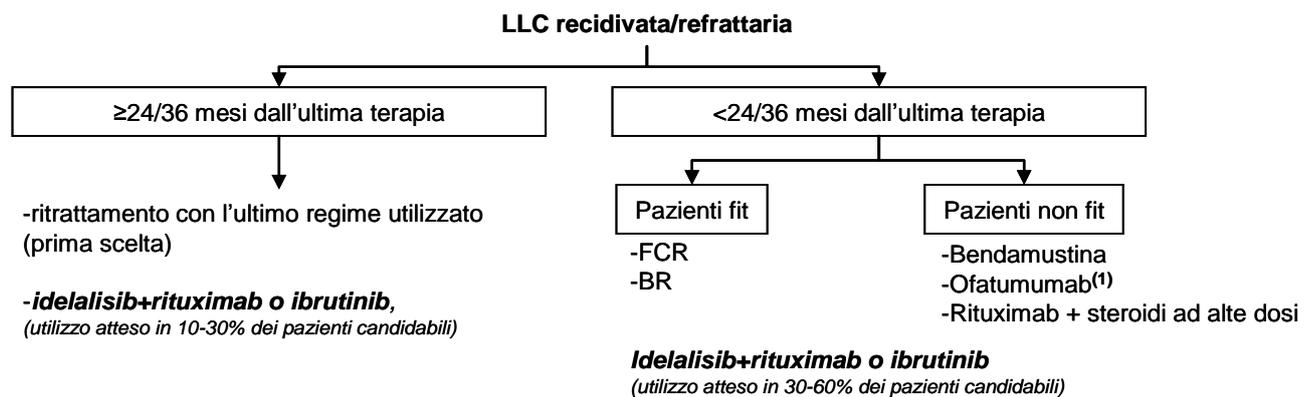
Tollerabilità in pazienti con LLC recidivata dopo almeno una precedente terapia. Nel corso dello studio di fase III³, la frequenza di eventi avversi (idelalisib vs placebo) è stata pari a 91% vs 94% e i più frequenti con idelalisib sono stati: piressia (29% vs 16%), nausea (24% vs 21%); brividi (22% vs 16%); diarrea (19% vs 14%); costipazione (12% vs 11%); diminuzione dell'appetito (12% vs 8%); vomito (12% vs 7%); sudorazione notturna (10% vs 7%); rash (10% vs 6%); aumento delle transaminasi epatiche ALT o AST (35% vs 19%) e neutropenia (55% vs 49%). La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata 56% vs 48%; quella di eventi avversi seri è stata 40% vs 35% e i più ricorrenti sono stati polmonite, piressia e neutropenia febbrile. La frequenza di interruzione per eventi avversi è stata 8% vs 10% e le principali cause di interruzione nel braccio idelalisib sono stati eventi gastrointestinali e cutanei.

Qualità delle evidenze. La principale criticità metodologica dello studio di fase III è l'interruzione precoce, che può essere causa di sovrastima dell'effetto del farmaco.

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 non sono trasferibili ai seguenti pazienti, in quanto esclusi: (i) pazienti in progressione o ricaduta oltre 24 mesi dall'ultima terapia; (ii) pazienti candidabili a chemio-immunoterapia; in questo caso è questionabile anche la scelta dei criteri di selezione adottati, che le stesse EMA⁴ e FDA⁵ hanno definito troppo generici.

La scelta del trattamento di background del braccio di controllo, rituximab in monoterapia, non è adeguata per valutare il rapporto benefici-rischi in riferimento ai pazienti potenzialmente candidabili alle chemio-immunoterapie, che rientrano di fatto nell'indicazione d'uso del farmaco. Studi di confronto con le chemio-immunoterapie sarebbero necessari per definire meglio il *place in therapy* di idelalisib in questi pazienti.

Place in therapy e costi. Analogamente a idelalisib, è stato appena introdotto sul mercato anche ibrutinib, un altro inibitore del recettore delle cellule B, con le medesime indicazioni. Nei pazienti con LLC recidivata/refrattaria, ibrutinib ha dimostrato un vantaggio di PFS vs ofatumumab in uno studio di fase III (dati non ancora maturi)⁷. 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 la stessa ultima terapia (Figura 1)ⁱⁱ.

Figura 1. Place in therapy di idelalisib in pazienti con leucemia linfocitica cronica recidivata/refrattaria.

⁽¹⁾Ofatumumab è autorizzato in pazienti refrattari a fludarabina+alemtuzumab. Essendo alemtuzumab stato ritirato, l'uso di ofatumumab è molto limitato. **BR:** bendamustina + rituximab; **Clb:** clorambucile; **FC:** fludarabina + ciclofosfamide; **FCR:** fludarabina + ciclofosfamide+ rituximab

Idelalisib deve essere somministrato fino a progressione e, considerando una durata di terapia pari alla PFS mediana, è ipotizzabile una terapia di circa 20 mesi in pazienti con LLC recidivata/refrattaria^{3,6}. Anche ibrutinib deve essere somministrato fino a progressione ed è ipotizzabile una durata di almeno 20 mesi di terapia⁷.

Il costo-terapia annuo di idelalisib, rispetto a quello di ibrutinib, è sovrapponibile nel primo anno di trattamento (€52.014 vs €50.952), 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 anno⁸. I costi di idelalisib e delle alternative sono illustrati in Tabella 1. Il costo di somministrazione per le terapie infusionali è stato valorizzato a 343 euro (costo della prestazione).

Tabella 1. Costo di idelalisib e delle alternative terapeutiche disponibili.

Regime di trattamento	Schedula§	Durata terapia (mesi o cicli)	Costo° terapia, €	Costo° terapia, € inclusi costi somministrazione
Idelalisib +Rituximab	150 mg/bid, os fino a progressione 375 mg/m ² (infusione 1); 500 mg/m ² (infusione 2-8)	20 mesi#	74.414	77.158
Ibrutinib	420 mg/die, os, fino a progressione	20 mesi ##	84.920	84.920
FC ⁹ (cicli da 28 giorni)	Fludarabina 25 mg/m ² , ev, giorni 1-3 Ciclofosfamide ⁽²⁾ 250 mg/m ² , ev, giorni 1-3	6 cicli*	291	6.465
Bendamustina ¹⁰ (cicli da 28 giorni)	100 mg/m ² nei giorni 1 e 2	6 cicli*	5.054	9.170
PCR ¹¹ (cicli da 21 giorni)	Pentostatina 4 mg/m ² , ev, giorno 1 dal ciclo 2 Ciclofosfamide 600 mg/m ² , ev, giorno 1 Rituximab ⁽⁵⁾ 375 mg/m ² , ev, giorno 1	6 cicli*	12.168	14.226
FCR ¹² (cicli da 28 giorni)	Rituximab Ciclo 1: 375 mg/m ² , ev, giorno 0 Ciclo 2-5: 500 mg/m ² , ev, giorno 1 Fludarabina 25 mg/m ² , ev, giorni 1-3 Ciclofosfamide 250 mg/m ² , ev, giorni 1-3	6 cicli*	13.952	20.126
ClbR ¹³ (cicli da 28 giorni)	Clorambucile 10 mg/m ² , os, giorni da 1 a 7 Rituximab Ciclo 1: 375 mg/m ² , ev giorno 0 Ciclo 2-5: 500 mg/m ² , giorno 1	6 cicli*	14.488	16.546
BR ¹⁴ (cicli da 28 giorni)	Bendamustina 70 mg/m ² , ev, giorni 1 e 2 Rituximab Ciclo 1: 375 mg/m ² , ev giorno 0 Ciclo 2-5: 500 mg/m ² , giorno 1	6 cicli*	17.202	21.318
BR ¹⁵ (cicli da 28 giorni)	Bendamustina 90 mg/m ² , ev, giorni 1 e 2 Rituximab Ciclo 1: 375 mg/m ² , ev, giorno 0 Ciclo 2-5: 500 mg/m ² , ev, giorno 1	6 cicli*	18.210	22.326
RM ¹⁶ (cicli da 28 giorni)	Rituximab 375 mg/m ² /sett Metilprednisolone 1g/m ² /die, ev, per 5 giorni	3 cicli*	21.565	26.710
Ofatumumab (da cheda tecnica)	300 mg/sett (prima infusione); 2.000 mg/sett (infusione 2-12)	12 infusioni*	28.678	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 m² 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

- ¹ Watson L et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*, 2008. 81: 253-258
- ² Idelalisib (Zydelig). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- ³ Furman RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Medicine* 2014, 70:997-1007
- ⁴ Idelalisib (Zydelig). European Assessment Report di EMA
- ⁵ Idelalisib. FDA clinical review. 06/03/2009. Reference ID: 3517506
- ⁶ <http://ashclinicalnews.org/hematology-pipeline-update-update-on-idelalisib-rituximab-in-relapsed-and-elderly-ctl-patients-2/>
- ⁷ Byrd JC et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23
- ⁸ 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
- ⁹ 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
- ¹⁰ 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
- ¹¹ 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
- ¹² 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
- ¹³ 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
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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