



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

**109**

**12 SET. 2018**

DECRETO N. .... DEL .....

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione evidence-based n. 14 su nuovi farmaci ematologici.

**NOTE PER LA TRASPARENZA:**

Si recepisce la Raccomandazione evidence-based n.14, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 14 giugno 2018, relativa al medicinale Venetoclax (Venclyxto-Registered) per l'indicazione trattamento, in monoterapia, della leucemia linfatica cronica (CLL) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B e per l'indicazione trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti con CLL in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

---

**IL DIRETTORE GENERALE  
AREA SANITÀ E SOCIALE**

- VISTA** la D.G.R. n. 425 del 6.4.2017 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci istituita con D.G.R. n. 952 del 18.6.2013. Integrazione delle funzioni della Commissione Tecnica Regionale Farmaci e delle Commissioni Terapeutiche Aziendali. Aggiornamento della composizione della Commissione Tecnica Regionale Farmaci" che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di "esprimere pareri o raccomandazioni su singoli farmaci o categorie terapeutiche" e di "redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici" stabilendo altresì che le determinazioni della CTRF, valutate l'efficacia e la sostenibilità economica delle stesse, siano recepite con provvedimento del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale;
- VISTI** i propri decreti n. 67 del 21.7.2016, n. 44 del 13.4.2017 e n.7 del 19.01.2018 relativi al "Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi" istituito a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, incaricato dell'elaborazione di raccomandazioni evidence-based sui nuovi farmaci ematologici al fine di definire il ruolo in terapia di tali farmaci e adottare strategie finalizzate a governare l'appropriatezza prescrittiva e l'utilizzo più razionale delle risorse;
- ESAMINATA** la Raccomandazione evidence-based n.14, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 14.06.2018;
- RITENUTO** necessario che l'applicazione della stessa venga monitorata, anche attraverso gli indicatori d'uso atteso, per il raggiungimento di un corretto equilibrio tra efficacia terapeutica e compatibilità economica;

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione evidence-based n. 14, su nuovi farmaci ematologici, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF), **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della raccomandazione di cui al punto 1, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto, con cadenza semestrale, un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



Fto Dr. Domenico Mantoan



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

## **RACCOMANDAZIONI**

### **VENETOCLAX (VENCLYXTO®)**

#### **Indicazioni in esame:**

trattamento, in monoterapia, della leucemia linfatica cronica (CLL) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti con CLL in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

#### **Raccomandazione n. 14**

Data di redazione: giugno 2018

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

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex D.G.R. n. 425/2017,  
nella seduta del 14 giugno 2018



## **Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

### **Membri (votanti)**

SCROCCARO Giovanna, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)

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

BASSAN Renato, UOC Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima

CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – SIMG

GASPARETTO Teresa, Amministratore delegato Consorzio per la Ricerca Sanitaria CORIS e Ufficio Relazioni Internazionali e Grant Istituto Oncologico Veneto - IOV.

GHERLINZONI Filippo, UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

KRAMPERA Mauro, UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

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

MINESSE Elisabetta, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – Azienda ULSS 3 Serenissima

NARNE Elena, UOC Screening e Valutazione di Impatto Sanitario– Azienda Zero

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

RUGGERI Marco, UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica

SARTORI Roberto UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

SEMENZATO Gianpietro, UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

### **Segreteria Tecnico-Scientifica**

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

### **Supporto Metodologico**

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero

Chiara Poggiani – UOC HTA, Azienda Zero

Valentina Oberosler – UOC HTA, Azienda Zero

---

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

### Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

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

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [hta@azero.veneto.it](mailto: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<sup>2</sup> (1,7 m<sup>2</sup> 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**

<b>SCHEMA DEL FARMACO</b>	<b>pag. 7</b>
<b>SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	<b>pag. 8</b>
<b>A. VALUTAZIONE DEI PARAMETRI NECESSARI ALLA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	<b>pag. 12</b>
<b>A.1 Criteri prescrittivi AIFA</b>	<b>pag. 12</b>
<b>A.2 Valore clinico del farmaco</b>	<b>pag. 12</b>
A.2.1 Bisogno terapeutico	pag. 12
A.2.2 Valore terapeutico aggiunto	pag. 12
• Efficacia	pag. 13
• Sicurezza	pag. 14
A.2.3 Qualità delle evidenze	pag. 14
<b>A.3. Place in therapy</b>	<b>pag. 14</b>
A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano	pag. 14
A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano	pag. 15
<b>B. STIMA DEL NUNERO DEI PAZIENTI</b>	<b>pag. 20</b>
<b>Metodologia ed esito della revisione sistematica della letteratura e degli studi clinici</b>	<b>pag. 22</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 25</b>



**SCHEMA DEL FARMACO**

<b>Principio Attivo</b>	<b>VENETOCLAX</b>	
<b>Nome Commerciale</b>	<b>VENCLYXTO® [1]</b>	
<b>Ditta Produttrice</b>	AbbVie	
<b>ATC</b>	L01XX52	
<b>Formulazione</b>	Compresa rivestita con film	
<b>Dosaggio</b>	10 – 50 – 100 mg	
<b>Categoria Terapeutica</b>	Agenti antineoplastici	
<b>Indicazioni oggetto di valutazione</b>	Trattamento, in monoterapia, della leucemia linfatica cronica LLC in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore di BCR (via del recettore delle cellule B).  Trattamento, in monoterapia, della leucemia linfatica cronica LLC in assenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore di BCR.	
<b>Posologia</b>	Aumento graduale della dose durante un periodo di 5 settimane fino a 400 mg/die, come segue: 20 mg/die la settimana 1; 50 mg/die la settimana 2; 100 mg/die la settimana 3; 200 mg/die la settimana 4; 400 mg/die la settimana 5 e successive. Lo schema di titolazione della dose di 5 settimane è progettato per ridurre gradualmente il carico tumorale (citoriduzione) e diminuire il rischio di sindrome da lisi tumorale (tumour lysis syndrome, TLS). Il trattamento deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente.	
<b>Farmaco orfano</b>	Sì	
<b>Innovazione terapeutica</b>	Sì, potenziale Report di valutazione AIFA ai sensi della determina 1535/2017: non presente	
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	H – Registro AIFA – Centri individuati dalla Regione	
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, ematologo (RNRL).	
<b>Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%</b>	100 mg 112 cpr = € 6.919,03 100 mg 14 cpr = € 864,88	10 mg 14 cpr = € 86,49 50 mg 7 cpr = € 216,22
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN	
<b>Registro AIFA</b>	<b>Blocchi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- età &lt; 18;</li> <li>- in base alle indagini diagnostiche effettuate (p.e. citofluorimetria, esame istologico), non è stata confermata la diagnosi di LLC oppure non è stato possibile escludere altre malattie linfoproliferative oppure non sono stati effettuati approfondimenti diagnostici;</li> <li>- utilizzo in prima linea in assenza di delezione 17p o mutazione TP53;</li> <li>- pazienti non trattati in precedenza con un inibitore di BCR (idelalisib o ibrutinib) pur essendo idonei a tali terapie;</li> <li>- compromissione epatica grave;</li> <li>- uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A;</li> <li>- uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni;</li> <li>- paziente non informato di non sottoporsi a immunizzazione con vaccini vivi durante il trattamento con venetoclax e, successivamente, fino al recupero delle cellule B;</li> <li>- non è stata effettuata una valutazione del carico tumorale, compresa una valutazione radiologica ed ematochimica (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina), e non sono state corrette eventuali anomalie preesistenti;</li> <li>- il paziente presenta una di queste controindicazioni: pregresso trapianto allogenico di cellule staminali; citopenia autoimmune o altra patologia autoimmune attiva; infezione sistemica; trasformazione di Richter</li> </ul>	

[1]. GU n. 187 dell'11.08.2017



**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****Farmaco:** Venetoclax (Venclyxto)**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento, in monoterapia, della leucemia linfatica cronica (LLC) in presenza della delezione 17p e/o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B (inibitore di BCR).Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina 1535/2017:  
NON PRESENTE**A. RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE***Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 10 "Positivo debole"***Commento**

Venetoclax (VEN) è una nuova terapia per la LLC in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53. Le evidenze sono scarse e poco esaustive, tuttavia, la presenza di tale farmaco è considerata abbastanza importante, alla luce del fatto che i pazienti oggetto dell'indicazione hanno prognosi cattiva e difficilmente rispondono ai regimi tradizionali.

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

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**

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

**A.2 Valore clinico del farmaco****A.2.1 Bisogno terapeutico**

- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53, prima linea: la prognosi è cattiva. I soli farmaci specificatamente indicati sono gli inibitori di BCR: ibrutinib e, nei pazienti non candidabili a ibrutinib, idelalisib (IDELA) associato a rituximab (RTX). I pazienti difficilmente rispondono alle altre terapie.
- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53 recidivata o refrattaria dopo inibitore di BCR: ad oggi non ci sono terapie specifiche, se non terapie palliative.

**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto**

Lo studio di fase II a singolo braccio M13-982 è stato condotto in 158 pazienti con delezione 17p, di cui 71% con mutazione TP53, solo 3% in prima linea e 10% trattati con un precedente inibitore di BCR. VEN ha prodotto un tasso di risposta complessivo pari al 77%. Il tasso di sopravvivenza globale (OS) a 24 mesi è stato pari a 73% nella popolazione generale e 55% nei pazienti che hanno fallito un inibitore di BCR.

**A.2.3 Qualità delle evidenze**

Il livello di qualità delle evidenze è inficiata dall'assenza di studi randomizzati e controllati. Esiste inoltre un forte limite di trasferibilità: i pazienti non idonei a ricevere un inibitore di BCR non sono stati inclusi e quelli con delezione 17p e/o mutazione TP53 trattati in precedenza con inibitore di BCR erano solo una minoranza nello studio.



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

- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53, prima linea: VEN dovrebbe essere utilizzato in pazienti non idonei a ricevere né ibrutinib, né idelalisib;
- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53 recidivata o refrattaria dopo inibitore di BCR: VEN rappresenta la prima nuova possibilità di trattamento.

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

- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53, prima linea: la qualità delle evidenze in questo *setting* è inficiata dall'assenza di studi randomizzati e controllati, nonché da forti limiti di trasferibilità. I dati di efficacia sono inoltre molto immaturi e difficilmente utilizzabili per un confronto indiretto, data l'eterogeneità delle durate dei *follow up*. I dati più favorevoli, disponibili a follow-up più estesi, sono quelli di ibrutinib (valori mediani di OS e PFS non raggiunti a cinque anni), seguito da IDELA+RTX (valori mediani di OS e PFS non raggiunti a 36 mesi). Per VEN la stima di OS e PFS è disponibile a 24 mesi (valori mediani non raggiunti) (vedi Tabella 2a, pag. 16).
- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53 recidivata o refrattaria dopo inibitore di BCR: nessuna altra strategia, salvo la terapia palliativa.

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

- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53, prima linea: il costo mediano di terapia di VEN è pari a €123.968, a cui corrisponde un costo/mese più alto rispetto a quello degli inibitori di BCR. (vedi Tabella 3, pag. 18).
- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53 recidivata o refrattaria dopo inibitore di BCR: il costo mediano di terapia è pari a €84.648 (vedi Tabella 3, pag. 18).

**B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI**

- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53, prima linea: 2 pazienti stimati, al massimo;
- LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53 recidivata o refrattaria dopo inibitore di BCR: 11 pazienti stimati.

Pertanto, la stima complessiva dei i pazienti potenzialmente candidabili ogni anno, nella Regione del Veneto, a VEN per la presente indicazione è pari a 13 (vedi Figura 2, pag. 21).



**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****Farmaco:** Venetoclax (Venclyxto)**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B (inibitore di BCR).Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina 1535/2017:  
NON PRESENTE**A. RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE***Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 10 "Positivo debole"***Commento:**

Venetoclax (VEN) è il primo farmaco specifico per pazienti in assenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 e recidivati/refrattari dopo aver ricevuto sia la chemioimmunoterapia che un inibitore di BCR. Le evidenze a supporto sono scarse e poco esaustive.

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

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**

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

**A.2 Valore clinico del farmaco****A.2.1 Bisogno terapeutico**

Non esistono trattamenti specifici per i pazienti con LLC recidivata e refrattaria che hanno già ricevuto sia la chemioimmunoterapia che un inibitore di BCR.

**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto**

Studio a singolo braccio (M14-032): il tasso di risposta a VEN è stato pari a 65% nei pazienti che avevano ricevuto come ultimo trattamento ibrutinib (IBR) e 67% in quelli che avevano ricevuto idelalisib (IDELA). La probabilità di sopravvivenza globale stimata a 12 mesi nei due gruppi di pazienti è stata, rispettivamente, pari a 91% e 94%.

**A.2.3 Qualità delle evidenze**

La qualità delle evidenze è inficiata dall'assenza di studi randomizzati e controllati.

**A.3. Place in therapy**VEN è la prima opzione di trattamento indicata nel *setting* di pazienti in esame, salvo la terapia palliativa.**A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano**

Non esistono terapie di riferimento da prendere in considerazione per confronti indiretti.

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

Il costo mediano di terapia con VEN è pari a €73.572 (vedi Tabella 3, pag. 18).



**B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI**

Sono stimati 55 pazienti senza delezione 17p e/o mutazione TP53 che potrebbero ricevere venetoclax ogni anno in Regione (vedi Figura 2, pag 21).



## A. VALUTAZIONE DEI PARAMETRI NECESSARI ALLA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

### A.1 Criteri prescrittivi di AIFA

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

### A.2 Valore clinico del farmaco

#### A.2.1 Bisogno terapeutico

La leucemia linfatica cronica (LLC) rappresenta il 30% di tutte le forme di leucemia, con un'incidenza annua di 4,2/100.000 nel mondo occidentale. Il linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL) e la LLC sono considerate la medesima patologia. I pazienti, alla diagnosi, hanno un'età mediana di circa 70 anni. La sopravvivenza mediana (OS) è di circa dieci anni. Nel corso della patologia, il 10% dei pazienti è interessato da una trasformazione della LLC in una forma di linfoma aggressivo (sindrome di Richter)<sup>1,2,3</sup>.

La stadiazione della LLC è effettuata a scopo prognostico e per decidere il trattamento. Esistono due metodi, quello Binet in Europa e quello Rai negli Stati Uniti e le categorie individuate sono le seguenti: (i) stadio precoce con sopravvivenza (OS) mediana >10 anni (Binet A; Rai 0); (ii) stadio intermedio con OS mediana >8 anni (Binet B; Rai I e II); (iii) stadio avanzato con OS mediana di 6,5 anni (Binet C; Rai III e IV)<sup>2</sup>. Fattori prognostici negativi sono le anomalie citogenetiche, delezione 17p e/o mutazione TP53, e lo stato non mutato della regione variabile delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGVH)<sup>2</sup>.

La presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 è riscontrata in circa il 13% dei casi alla diagnosi<sup>4</sup> (OS mediana di 2-5 anni)<sup>1,2,3</sup>.

Il trattamento di pazienti con LLC è indicato in presenza di malattia sintomatica.

Ai fini della terapia, possono essere distinte due categorie di pazienti:

- **con LLC in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53:** tali pazienti hanno una prognosi cattiva e difficilmente rispondono ai regimi tradizionali. I primi farmaci specificatamente indicati sono gli inibitori del recettore delle cellule B (BCR), quali ibrutinib (prima scelta) e idelalisib<sup>5,6</sup>. Nei pazienti non idonei a tali farmaci o con malattia recidivante o refrattaria non esistono altre terapie specifiche.
- **con LLC in assenza di delezione 17p e/o mutazione TP53:** il trattamento standard di prima linea della LLC prevede, come trattamento di prima scelta, chemioimmunoterapia a base di fludarabina. Per i pazienti non idonei a ricevere questa terapia, per età avanzata e/o o comorbidità, sono invece disponibili le chemioimmunoterapie contenenti un anticorpo anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab) associato bendamustina o a clorambucile. I pazienti più fragili, non candidabili ad un trattamento attivo, sono generalmente trattati con clorambucile e prednisone<sup>1,2,3,5,6</sup>.

In caso di recidiva oltre 24 mesi dalla chemioimmunoterapia di prima linea può essere considerato il ritrattamento con l'ultimo regime terapeutico utilizzato, mentre in caso di ricaduta entro 24 mesi è sempre previsto l'utilizzo di una nuova terapia. In pazienti con LLC recidivata o refrattaria dopo chemioimmunoterapia trovano indicazione gli inibitori di BCR ibrutinib oppure idelalisib associato a rituximab.

Non esistono strategie di trattamento specifiche in pazienti che ricadono o sono refrattari dopo aver ricevuto sia la chemioimmunoterapia che un inibitore di BCR.

#### A.2.2 Valore terapeutico aggiunto

Venetoclax (VEN) è un potente inibitore selettivo della proteina antiapoptotica BCL-2 (B-cell lymphoma-2) e ha dimostrato di avere attività citotossica in cellule tumorali che sovraesprimono BCL-2<sup>7</sup>.

Le evidenze disponibili sull'efficacia e la sicurezza derivano da due studi di fase II, multicentrici a singolo braccio.



In entrambi gli studi, i pazienti sono stati trattati con VEN alla dose di 400 mg/die, raggiunta dopo un aumento graduale del dosaggio di settimana in settimana, a partire da 20 mg/die durante la prima settimana, 50 mg/die durante la seconda, 100 mg/die durante la terza, 200 mg/die durante la quarta e infine, 400 mg/die dalla quinta settimana in poi. Il trattamento è proseguito fino a progressione o tossicità inaccettabile.

• **Efficacia**

**Studio M13-982 (NCT01889186) in pazienti con delezione 17p<sup>8,9</sup>:** studio di fase II a singolo braccio condotto in 158 pazienti con LLC e delezione 17p, precedentemente trattata (97%) o precedentemente non trattata (3%). Il 71% dei pazienti presentava anche la mutazione TP53.

I pazienti arruolati avevano ricevuto una mediana di due precedente terapie. Gli inibitori di BCR erano stati utilizzati solo nel 10% dei soggetti.

Nell'intera popolazione, la durata mediana di trattamento con venetoclax è stata pari a 23,1 mesi.

La percentuale di risposta oggettiva, determinata dallo sperimentatore secondo i criteri *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*, è stata pari al 77% e le stime della percentuale di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS) a 24 mesi sono state, rispettivamente, 54% e 73% (PFS mediana stimata = 27,2 mesi).

Nei pazienti trattati in precedenza con inibitori di BCR, la durata mediana di trattamento è stata di 16 mesi. Il tasso di risposta oggettiva è stato del 63% e le stime della percentuale di PFS e di OS a 24 mesi sono state, rispettivamente, 50% e 55%.

**Studio M14-032 (NCT02141282) in pazienti con LLC recidivata/refrattaria<sup>10,11</sup>:** studio di fase II a singolo braccio condotto in pazienti con LLC precedentemente trattata con un inibitore di BCR. Nello studio era inizialmente previsto l'arruolamento di 64 pazienti (coorte principale); in un secondo momento è stata aggiunta una coorte di 63 pazienti (coorte di espansione), per un totale di 127 pazienti arruolati, di cui 91 avevano ricevuto come ultimo trattamento ibrutinib (sottogruppo IBR)<sup>10</sup> e 36 avevano ricevuto come ultimo trattamento idelalisib (sottogruppo IDELA)<sup>11</sup>.

Il numero mediano di trattamenti ricevuti in precedenza dai pazienti era pari a tre nel sottogruppo IDELA e quattro nel sottogruppo IBR.

La durata mediana di trattamento con venetoclax è stata pari a 14 mesi nel sottogruppo IDELA<sup>11</sup>. Nel sottogruppo IBR, dopo un follow-up mediano di 14 mesi, il 51% dei pazienti era ancora in trattamento con venetoclax<sup>10</sup>.

I principali risultati di efficacia sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Principali risultati di efficacia di venetoclax nello studio M14-032

	Pazienti con ibrutinib come ultimo trattamento <sup>10</sup> (n=91)	Pazienti con idelalisib come ultimo trattamento <sup>11</sup> (n=36)
ORR, %	65	67
CR/CRI, %	9	8
PFS mediana, mesi	24,7 (stimata)	NR
OS	NR	NR
PFS stimata a 12 mesi, %	75	79
OS stimata a 12 mesi, %	91	94

CR: risposta completa; CRI risposta completa con recupero midollare incompleto; NR: non raggiunta; ORR: tasso di risposta globale; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione



**• Sicurezza**

Considerando entrambi gli studi a disposizione, gli eventi avversi più frequenti sono stati neutropenia, anemia, trombocitopenia, diarrea e nausea, ciascuno con una frequenza pari o superiore al 20%.

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequenti sono stati neutropenia, anemia, trombocitopenia, ciascuno con frequenze di insorgenza pari o superiore a 15%<sup>9,10,11</sup>.

**A.2.3 Qualità delle evidenze**

La qualità delle evidenze è inficiata dall'assenza di studi randomizzati e controllati.

Esistono inoltre limiti di trasferibilità dei risultati, in quanto la popolazione inclusa nei due studi non è perfettamente sovrapponibile a quella di alcuna delle due indicazioni di VEN.

Lo studio M13-982<sup>8,9</sup> ha interamente coinvolto soggetti con delezione 17p (71% con mutazione TP53). Tuttavia, i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 non idonei ad un inibitore di BCR non erano rappresentati e solo il 3% del campione era stato arruolato per ricevere VEN in prima linea. Tra i pazienti in linee successive alla prima, solo il 10% aveva ricevuto in precedenza un inibitore di BCR.

Nello studio M14-032<sup>10,11</sup>, sono stati arruolati pazienti con LLC che hanno fallito una precedente terapia. Tuttavia, il campione arruolato non era selezionato per presenza/assenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 e nemmeno per tipologia di trattamento ricevuto in precedenza.

In entrambi gli studi, il follow-up è stato molto limitato e i dati di OS e PFS non sono maturi.

**A.3 Place in therapy**

Ai fini della definizione del place in therapy per le due indicazioni di VEN, è opportuno considerare le seguenti popolazioni:

- **pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53, in prima linea:** in questo *setting* sono disponibili gli inibitori di BCR, ibrutinib e idelalisib. Il primo è il farmaco di prima scelta, ma non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con fibrillazione atriale, insufficienza renale severa e in trattamento con anticoagulanti e/o antiaggreganti. Idelalisib, in associazione a rituximab, è utilizzato in chi non può ricevere ibrutinib, purché in assenza di segni di infezioni attive, nel rispetto delle misure di minimizzazione del rischio infezioni definite a seguito della revisione EMA sulla sicurezza<sup>12</sup>. VEN deve essere riservato ai pazienti non candidabili né a ibrutinib né a idelalisib (Figura 1).
- **pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53, che hanno fallito un precedente inibitore di BCR:** in questo caso non esistono ad oggi trattamenti specifici, se non trattamenti palliativi;
- **pazienti senza delezione 17p e/o mutazione TP53, dopo precedente chemioimmunoterapie e inibitore di BCR:** in questo caso non esistono ad oggi trattamenti specifici, se non trattamenti palliativi.

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

- **pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53, in prima linea:** la qualità delle evidenze in questo *setting* è inficiata dall'assenza di studi randomizzati e controllati, nonché da forti limiti di trasferibilità. I dati di efficacia sono inoltre molto immaturi e difficilmente utilizzabili per un confronto indiretto, data l'eterogeneità delle durate dei *follow up*. I dati più favorevoli, disponibili a follow-up più estesi, sono quelli di ibrutinib (valori mediani di OS e PFS non raggiunti a cinque anni<sup>13</sup>), seguito da IDELA+RTX (valori mediani di OS e PFS non raggiunti a 36 mesi<sup>14</sup>). Per VEN la stima di OS e PFS è disponibile a 24 mesi (valori mediani non raggiunti<sup>8,9</sup>) (Tabella 2a);
- **pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53, che hanno fallito un precedente inibitore di BCR:** in questo *setting* non sono possibili confronti indiretti, in quanto non sono presenti terapie specifiche. I pazienti potrebbero essere trattati con terapie palliative;



- **pazienti senza delezione 17p e/o mutazione TP53, dopo precedente chemioimmunoterapie e inibitore di BCR:** in questo *setting* non sono possibili confronti indiretti, in quanto non sono presenti terapie specifiche. I pazienti potrebbero essere trattati con terapie palliative.

L'analisi delle evidenze è illustrata in Tabella 1.

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

L'analisi dei costi è illustrata in Tabella 3

VEN è un farmaco somministrato oralmente fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Per quantificare la durata del trattamento, è stato considerato quanto segue:

- per l'indicazione nei pazienti in prima linea con delezione 17p e/o mutazione TP53, è stata assunta la durata mediana di 23,1 mesi, ovvero la durata di trattamento nella popolazione generale dello studio clinico M13-982<sup>9</sup>, condotto in pazienti con delezione 17p (71% con mutazione TP53) in tutte le linee di trattamento;
- per l'indicazione nei pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 e LLC recidivante/refrattaria, è stata assunta la durata mediana di 16 mesi riscontrata nel sottogruppo di pazienti con delezione 17p che avevano fallito un inibitore di BCR nello studio M13-982<sup>9</sup>;
- per l'indicazione nei pazienti senza delezione 17 e/o mutazione TP53 è stata assunta una durata mediana di 14 mesi sulla base dello studio M14-032<sup>10,11</sup>. In tale studio la durata mediana di terapia nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto come ultimo precedente trattamento idelalisib è stata pari a 14 mesi, mentre per il sottogruppo trattato in precedenza con ibrutinib il dato non era disponibile, tuttavia il 51% dei pazienti era ancora in trattamento dopo un follow-up di 14 mesi.

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

Tra le terapie di prima linea, venetoclax è la terapia con il costo per mese di trattamento più elevato. Tuttavia, considerando la durata mediana di trattamento, la terapia col costo più elevato è quella a base di ibrutinib, la cui durata mediana è di circa cinque anni. Per gli altri farmaci, le durate mediane riscontrate sono più basse, e di conseguenza, i costi terapia risultano ridotti.

La strategia di trattamento è illustrata in Figura 1.



Tabella 2. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

2a. Pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53

		Evidenze					
Indicazione AIFA	Innovatività	Studio	Endpoint primario	Controllo	OS	PFS	Note
VENETOCLAX	Potenziale	Studio M13-982 <sup>8,9</sup> Studio a singolo braccio in 158 pazienti con delezione 17p. Solo il 3% dei pazienti era in prima linea NCT01889186	ORR	Assente	In tutti i pazienti: OS a 24 mesi: 73%	In tutti i pazienti: PFS mediana stimata 27,2 mesi	•In tutti i pazienti: ORR: 77% •Durata mediana di terapia nella popolazione generale: 23,1 mesi
IBRUTINIB Prima linea	Si (fondo, fino al 04.01.2019)	Studio a singolo braccio <sup>13</sup> condotto in 86 pazienti di cui 51 con mutazione TP53 (35 in I linea; 16 recidivanti o refrattari) NCT01500733	ORR	Assente	Pazienti con TP53, in prima linea: OS a 5 anni: 85,3%	Pazienti con TP53, in prima linea: PFS a 5 anni: 74,4%	•In tutti i pazienti: ORR: 95,8% •Durata di terapia: 57% in 4,8 anni Sulla base del profilo di sicurezza, il farmaco non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con fibrillazione atriale, in trattamento con anticoagulanti e/o antiaggreganti, con insufficienza renale severa. Rappresenta il farmaco di prima scelta.
IDELALISIB +RITUXIMAB	Si (fondo, fino al 10.09.2018)	Studio a singolo braccio <sup>14</sup> in 64 pazienti non precedentemente trattati, di cui il 14% con delezione 17p e/o mutazione TP53 NCT01203930	ORR	Assente	In tutti i pazienti: OS a 36 mesi: 90%	In tutti i pazienti con mutazione TP53: ORR: 100% •Durata di terapia: 57% in 4,8 anni 82%	Dopo l'originale approvazione in pazienti non idonei a chemioterapia, EMA, a causa di un aumentato rischio di infezioni riscontrato negli studi sul farmaco, ha aggiornato l'indicazione originale di idelalisib restringendone l'uso in soli pazienti non candidabili ad altre terapie, pertanto viene considerato in pazienti non candidabili ad ibrutinib. Sono state inoltre definite le opportune misure di minimizzazione del rischio di infezioni da adottare quando si utilizza il farmaco.
VENETOCLAX Dopo un inibitore di BCR	Potenziale	Studio M13-982 <sup>8,9</sup> Studio a singolo braccio in 158 pazienti con delezione 17p. Solo il 3% dei pazienti era in prima linea NCT01889186	ORR	Assente	Nei pazienti che hanno fallito un inibitore di BCR: OS a 24 mesi: 55%	Nei pazienti che hanno fallito un inibitore di BCR: PFS a 24 mesi: 50%	•Nei pazienti che hanno fallito un inibitore di BCR: ORR: 63% •Durata mediana di terapia nel sottogruppo che aveva ricevuto un precedente inibitore di BCR: PFS a 24 mesi: 16 mesi

NR: non raggiunta; ORR: tasso di risposta globale; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione.



*2b. Pazienti senza delezione 17p e/o mutazione TP53 e pretrattati sia con chemioterapia che con ibrutinib*

Indicazione	Innovatività	Studio	Endpoint primario	Controllo	OS	Evidenze	
						PFS	Note/Altri risultati
<p><b>VENETOCLAX</b> Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con CLL in assenza della delezione 17p e/o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.</p>	<p>Potenziale</p>	<p><b>Studio M14-032</b><sup>10,11</sup> Studio a singolo braccio in 127 pazienti di cui: - 91 hanno ricevuto IBR come ultimo trattamento; - 36 hanno ricevuto IDELA come ultimo trattamento NCT02141282</p>	<p>ORR</p>	<p>Assente</p>	<p>Nei pazienti con IBR ultimo trattamento: OS a 12 mesi: 91%</p>	<p>Nei pazienti con IBR ultimo trattamento: PFS mediana stimata: 24,7 mesi</p>	<p>Nei pazienti con IBR ultimo trattamento: ORR: 65%</p> <p>Nei pazienti con IDELA ultimo trattamento: ORR: 67%</p>
					<p>Nei pazienti con IDELA ultimo trattamento: PFS a 12 mesi: 79%</p>	<p>Nei pazienti con IDELA ultimo trattamento: ORR: 67%</p>	<p>Durata mediana di terapia: -14 mesi</p>

NR: non raggiunta; ORR: tasso di risposta globale; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione.



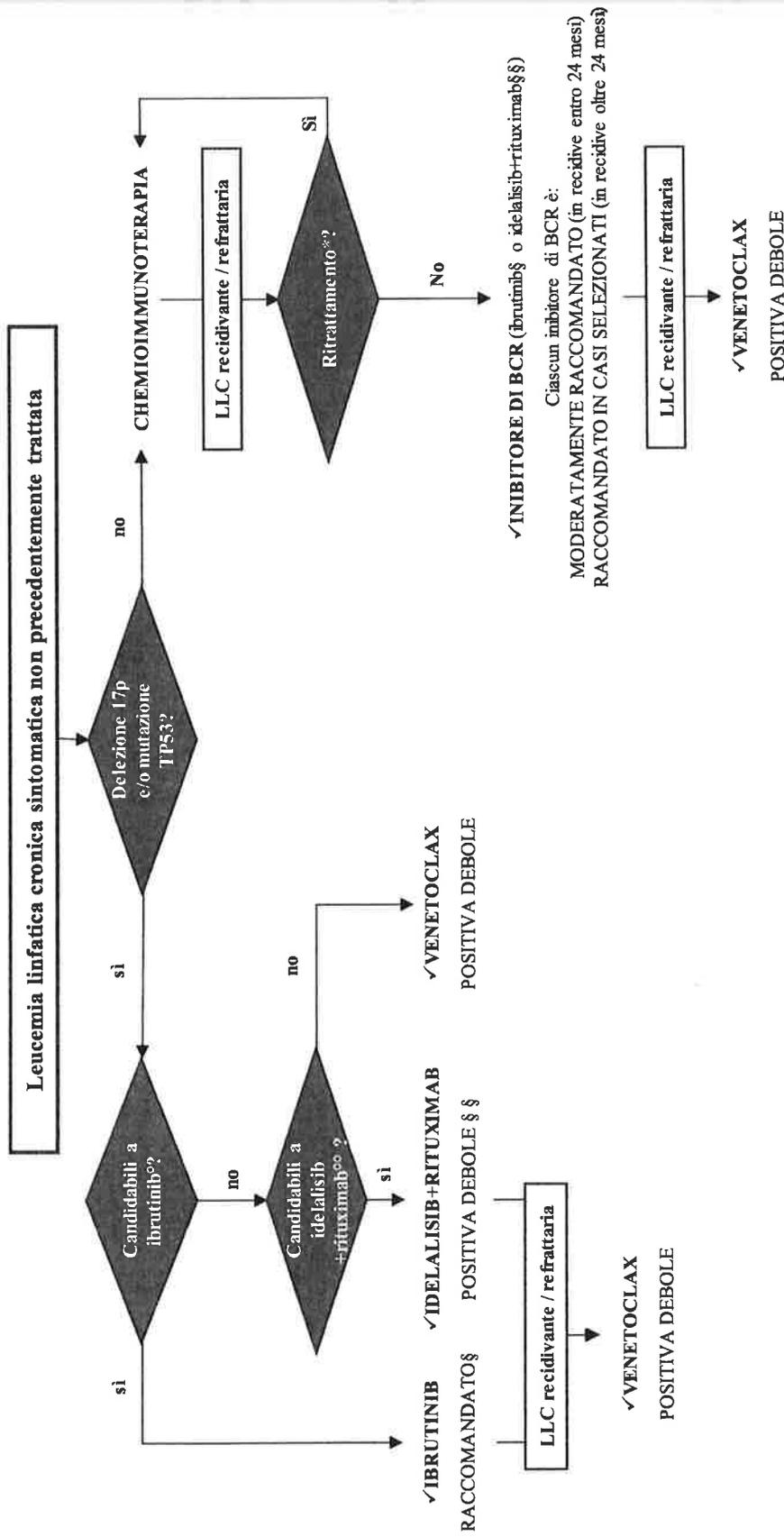
Tabella 3. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Setting	Farmaco	Durata terapia, mesi	OS, mesi	PFS, mesi	Costo* per mese terapia, €	Costo* totale farmaco, €	Costo*/OS, € Costo*/PFS, €		Analisi ICER
							Costo*/OS, €	Costo*/PFS, €	
Con delezione 17p e/o mutazione TP53	IBRUTINIB	57,60	NR	NR	4.733	272.634	NR	NR	
	IDEALALISIB +RITUXIMAB ORIGINATOR**	22,4#	NR	NR	3.719	83.307	NR	NR	
	IDEALALISIB +RITUXIMAB BIOSIMILARE**		NR	NR	3.562	79.795	NR	NR	Studi comparativi non disponibili
	Pazienti non idonei ad un inibitore di BCR	23,1	NR	27,2	5.367	123.968	NR	4.558	
Dopo inibitore di BCR	VENETOCLAX	16,0	NR	NR	5.290	84.648	NR	NR	
Senza delezione 17p e/o mutazione TP53	Dopo ibrutinib		NR	24,7			NR	2.979	
	Dopo idelalisib	VENETOCLAX	14	NR	5.255	73.572	NR	NR	Studi comparativi non disponibili

\* I costi sono stati calcolati utilizzando i prezzi *ex factory*, al netto di eventuali riduzioni di legge e sconti/accordi negoziati, ma al lordo di IVA 10%, considerando soggetti adulti di peso corporeo pari a 70 kg e superficie corporea pari a 1,8 m<sup>2</sup>. \*\*I costi di rituximab originator e biosimilare sono stati calcolati considerando il prezzo di acquisto più favorevole tra quello di massima cessione SSN e il prezzo di aggiudicazione della gara regionale più recente (aggiornamento a giugno 2018). ICER: rapporto incrementale costo/efficacia. NR: non raggiunto; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione.



Figura 1. Place in therapy e strategia di trattamento



§Ibrutinib dovrebbe essere utilizzato in assenza di tutte le seguenti condizioni: fibrillazione atriale, insufficienza renale severa (Clcr<30 ml/min) e trattamento in atto con anticoagulanti e/o antiaggreganti.  
 §§Idelalisib deve essere utilizzato nel rispetto delle misure di minimizzazione del rischio infezioni di cui alla Nota Informativa Importante di AIFA del 22/08/2016.  
 \*Il ritrattamento con l'ultima terapia utilizzata dovrebbe essere considerato in caso di recidiva oltre 24 mesi dall'ultimo trattamento. Se in prima linea sono stati utilizzati obinutuzumab o ofatumumab, si ricorda che entrambi questi farmaci sono indicati specificatamente in prima linea e l'indicazione registrata non prevede il ritrattamento.  
 § Vedi raccomandazione n. 4, Decreto n. 53/2016 (Raccomandazione secondo precedente metodologia).  
 § § Vedi raccomandazione n. 2, Decreto n. 53/2016 (Raccomandazione secondo precedente metodologia).  
 LLC: leucemia linfatica cronica



**B. Stima del numero di pazienti**

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

I pazienti incidenti che ogni anno sono potenzialmente candidabili ad una terapia di prima linea sono stati calcolati considerando solo i pazienti sintomatici, che secondo i clinici del Gruppo di Lavoro corrispondono a circa il 40% dei pazienti alla diagnosi (n=100), in aggiunta ad un 20% di quelli asintomatici alla diagnosi, che diventano sintomatici in un secondo momento (n=30). Escludendo i pazienti inclusi in studi clinici (8%; n=10), ogni anno, nella Regione del Veneto, circa 120 pazienti dovrebbero essere trattati con un regime di prima linea, di cui il 13% (n=16) si presenta con delezione 17p e/o mutazione TP53, e i restanti 104 sono invece privi di delezione 17p e/o mutazione TP53.

Considerando i dati epidemiologici e le stime fornite dai clinici, è stato definito il modello di impatto illustrato in Figura 2.

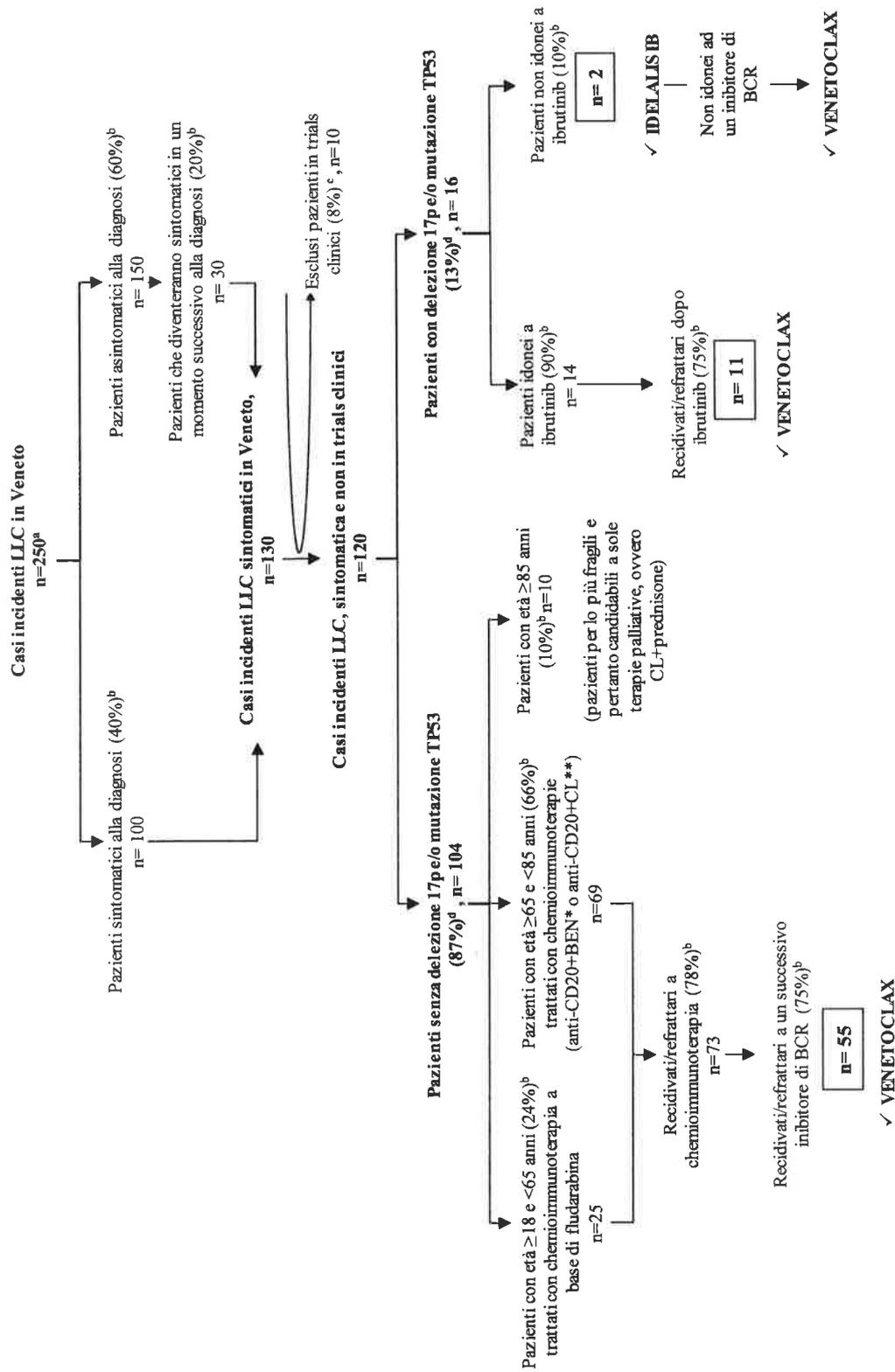
Sono pertanto individuate tre categorie di pazienti, con le seguenti stime di impatto:

- 55 pazienti senza delezione 17p e/o mutazione TP53 e con LLC recidivante/refrattaria dopo precedenti trattamenti, inclusi sia la chemioimmunoterapia che un inibitore di BCR (idelalisib o ibrutinib);
- 11 pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 e con LLC recidivante/refrattaria dopo inibitore di BCR ibrutinib;
- 2 pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 ritenuti non idonei ad ibrutinib e pertanto candidabili a idelalisib o venetoclax;

Pertanto, la stima complessiva dei pazienti potenzialmente candidabili ogni anno a venetoclax, nella Regione del Veneto, è pari ad un massimo di 68.



Figura 2. Stima del numero di pazienti candidabili a venetoclax ogni anno nella Regione del Veneto.



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



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

**1. Criteri PICOM di ricerca:**

<b>P</b> (popolazione)	Pazienti con leucemia linfatica cronica: -con delezione 17p e/o mutazione TP53 in prima linea, non idonei ad un inibitore di BCR o che hanno fallito un inibitore di BCR; -senza delezione 17p e/o mutazione TP53, che hanno fallito la chemioimmunoterapia e un inibitore di BCR	Pazienti con leucemia linfatica cronica con delezione 17p e/o mutazione TP53 in prima linea	
<b>I</b> (intervento)	Venetoclax	Idelalisib+rituximab	Ibrutinib
<b>C</b> (trattamento di controllo)	Placebo, terapie palliative		Placebo, terapie palliative, idelalisib
<b>O</b> (outcome)	Efficacia; Sicurezza		
<b>M</b> (metodo)	Studio interventistico prospettico, studio randomizzato e controllato (RCT)		

**2. Ricerca dei sinonimi e codici associati a ciascun farmaco:**

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

**3. Revisione sistematica della letteratura:**

- **banche dati consultate:**  
MEDLINE via PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);  
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>);
- **criteri di selezione delle pubblicazioni:**  
per ciascun farmaco, sono state selezionate le pubblicazioni in estenso relative agli studi clinici che hanno valutato l’efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti rispondenti alla rispettiva indicazione in esame, mediante analisi del titolo, dell’abstract e, se necessario, del full-text di tutti i record risultanti dalla ricerca;
- **strategia di ricerca ed esiti:**  
vedi Tabella 4.

**4. Revisione sistematica degli studi clinici:**

- **banche dati interrogate per la ricerca degli studi clinici:**  
ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>);  
EU Clinical Trials Register - EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>);
- **criteri di selezione degli studi:**  
per ciascun farmaco, è stato incluso nella presente analisi lo studio di più alta qualità, di cui fossero disponibili risultati pubblicati;
- **strategia di ricerca ed esiti:**  
vedi Tabella 5.

Per ciascun farmaco, sono inoltre stati elencati e descritti sinteticamente tutti gli studi reperiti (Tabella 6), indicando per ciascuno le eventuali pubblicazioni esistenti e se lo studio sia poi stato incluso nell’analisi oggetto del documento.

Data ultimo aggiornamento: giugno 2018.



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

Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Record eleggibili (n)	Publicazioni selezionate (n)
MEDLINE	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND (venetoclax OR venclexta OR ABT-199 OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR venclyxto)	215	5	5
Cochrane CENTRAL	((chronic) AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND (venetoclax OR venclexta OR ABT-199 OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR venclyxto)	42	2	
MEDLINE	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND ((idelalisib OR "CAL 101" OR CAL-101 OR CAL101 OR GS-1101 OR zydelig) AND (rituximab))	94	1	1
Cochrane CENTRAL	(chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND ((idelalisib OR "CAL 101" OR CAL-101 OR CAL101 OR GS-1101 OR zydelig) AND (rituximab))	46	0	
MEDLINE	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukemia" OR "chronic lymphatic leukaemia" OR "chronic lymphoid leukemia" OR "chronic lymphoid leukaemia") AND (ibrutinib OR "PCI 32765" OR C551803 OR PCI-32765 OR PCI32765 OR imbruvica)	663	2	2
Cochrane CENTRAL	(chronic AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND (ibrutinib or "PCI 32765" or C551803 or PCI32765 or imbruvica)	175	0	

Tabella 5. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

Banca dati	Strategia di ricerca (link)	Record totali (n)	Record eleggibili (n)	Studi selezionati
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: chronic lymphocytic leukemia Intervention/Treatment: venetoclax OR venclexta OR ABT-199 OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG760 OR venclyxto Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	33	6	6
EudraCT	((chronic) AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND (venetoclax OR venclexta OR ABT-199 OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR venclyxto)	14	3*	
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: chronic lymphocytic leukemia Intervention/Treatment: (idelalisib OR "CAL 101" OR CAL-101 OR CAL101 OR GS-1101 OR Zydelig) AND rituximab Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	12	2	
EudraCT	((chronic) AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND ((idelalisib OR "CAL 101" OR CAL-101 OR CAL101 OR GS-1101 OR Zydelig) AND rituximab)	9	1	2
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: chronic lymphocytic leukemia Intervention/Treatment: ibrutinib OR "PCI 32765" OR C551803 OR PCI-32765 OR PCI32765 OR imbruvica Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	96	1	
EudraCT	((chronic) AND (lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic) AND (leukemia OR leukaemia)) AND ( ibrutinib OR "PCI 32765" OR C551803 OR PCI32765 OR imbruvica)	13	0	1

\*Due degli studi cui era associato anche un codice EudraCT nel database ClinicalTrials.gov non è stato trovato all'interno del database EudraCT.



Tabella 6. Elenco degli studi selezionati

Codici studio: ClinicalTrials.gov o acronimi (EudraCT)	Altri codici	Disegno	Popolazione	Controllo	Endpoint primario	Stato	Pubblicazioni risultanti	Incluso si/no	Note
NCT02141282 (-)	M14-032	Fase II a singolo braccio	LLC RR dopo inibitore di BCR	Assente	ORR	In corso (reclutamento finito)	Lancet Oncol 2018; 19:65-75 Blood. 2018;131:1704-1711	si	
NCT01889186 (2012-004027-20)	M13-982	Fase II a singolo braccio	LLC con delezione 17p	Assente	ORR	In corso (reclutamento finito)	Lancet Oncol 2016; 17:768-778 JCO doi/abs/10.1200/JCO.2017.76.6840	si	
NCT02966756 (2017-002413-54)	M14-728	Fase II a singolo braccio	LLC RR con delezione 17p	Assente	ORR	Reclutamento in corso	no	no	
NCT02980731 (2016-001097-15)	M15-889 VENICE II	Fase II a singolo braccio	LLC RR	Assente	Qualità della vita	Reclutamento in corso	no	no	
NCT02756611 (2015-003667-11)	M15-550 VENICE-I	Fase II/III a singolo braccio	LLC RR delezione 17p e/o mutazione TP53 oppure LLC RR dopo un inibitore di BCR	Assente	ORR	In corso (reclutamento finito)	no	no	
NCT01328626 (-)	M12-175	Fase I	LLC NHL	Assente	Farmacocinetica	In corso (reclutamento finito)	NEJM 2016; 374:311-322	no	
NCT01203930 (-)	101-08	Fase II a singolo braccio	LLC/SLL in prima linea	Assente	ORR	Interrotto	Blood 2015;126(25):2686-2694	si	
NCT02044822 (2013-003314-41)	GS-US- 312-0133	Fase II a singolo braccio	LLC con delezione 17p in prima linea	Assente	ORR	Interrotto	no	no	
NCT01500733	120035 12-HI-0035	Fase II a singolo braccio	LLC con mutazione TP53 o età ≥65 anni (prima o successive linee)	Assente	ORR	In corso (reclutamento finito)	Lancet Oncol. 2015;16(2):169-176 Blood. 2018; 131(21):2357-2366	si	Follow-up 24 mesi Follow-up a 5 anni

Ventoclax

Idelalisib  
+ rituximab

Ibrutinib

LLC: leucemia linfatica cronica; ORR: tasso di risposta globale; RR: recidivante/refrattaria



**BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Watson L et al., *European Journal of Haematology*, 2008; 81: 253-258
- <sup>2</sup> Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2015, 26(Suppl5):v78-v84
- <sup>3</sup> Montserrat E and Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Annals of Oncology* 2008; 19 (Suppl.7): vii320-vii325
- <sup>4</sup> Haferlach C et al. TP53 alteration in CLL-parameters influencing the prognostic impact: a study on 3.988 patients. *Blood* 2013; 122:865
- <sup>5</sup> Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017; 92:946-965
- <sup>6</sup> Società Italiana di Ematologia. Terapia di prima linea per la leucemia linfatica cronica: raccomandazioni per i pazienti di età >665 anni. Versione 2.3 del 26.03.2017. Disponibile al link <http://www.siematologia.it/leucemia1-1.html>.
- <sup>7</sup> Venetoclax (Venclyxto) Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- <sup>8</sup> Stilgenbauer S et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:768-778.
- <sup>9</sup> Stilgenbauer S et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* doi/abs/10.1200/JCO.2017.76.6840
- <sup>10</sup> Jones JA et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:65-75
- <sup>11</sup> Coutre S et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018; 131:1704-1711
- <sup>12</sup> Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA), 22.08.2016. Zydelig (idelalisib): aggiornamento a seguito della conclusione della revisione dei dati di sicurezza.
- <sup>13</sup> Ahn IE et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood* 2018; 131(21):2357-2366
- <sup>14</sup> O'Brien SM et al. A phase II study of idelalisib plus rituximab in treatment-naive older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126(25): 2686-2694

