



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **111** DEL **12 SET. 2018**

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione evidence-based n. 13 su nuovi farmaci ematologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce la Raccomandazione evidence-based n.13, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 14 giugno 2018, relativa al medicinale Idelalisib - Zydelig - Registered, indicato in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie.

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.13, 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. 13, su nuovi farmaci ematologici, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;

2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della raccomandazione di cui al punto 1, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto, con cadenza semestrale, un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



Fto Dr. Domenico Mantoan



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONE

IDELALISIB (ZYDELIG®)

Indicazioni in esame:

trattamento, in associazione a rituximab, di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie

Raccomandazione n. 13

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

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

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

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

RUGGERI Marco, UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica

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

SEMENZATO Gianpietro, UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

Segreteria Tecnico-Scientifica

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

Supporto Metodologico

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero

Chiara Poggiani – UOC HTA, Azienda Zero

Valentina Oberosler – UOC HTA, Azienda Zero

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

Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

www.cruf.veneto.it email: hta@azero.veneto.it



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 m² (1,7 m² 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

SCHEMA DEL FARMACO	pag. 7
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	pag. 8
A. VALUTAZIONE DEI PARAMETRI NECESSARI ALLA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI	pag. 10
A.1 Criteri prescrittivi AIFA	pag. 10
A.2 Valore clinico del farmaco	pag. 10
A.2.1 Bisogno terapeutico	pag. 10
A.2.2 Valore terapeutico aggiunto	pag. 11
• Efficacia	pag. 11
• Sicurezza	pag. 11
A.2.3 Qualità delle evidenze	pag. 11
A.3. <i>Place in therapy</i>	pag. 12
A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano	pag. 12
A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano	pag. 12
B. STIMA DEL NUNERO DEI PAZIENTI	pag. 15
Metodologia ed esito della revisione sistematica della letteratura e degli studi clinici	pag. 16
Bibliografia	pag. 19



SCHEMA DEL FARMACO

Principio Attivo	IDELALISIB
Nome Commerciale	ZYDELIG®[1]
Ditta Produttrice	Gilead Sciences
ATC	L01XX47
Formulazione	Compresse rivestite con film
Dosaggio	100 mg – 150 mg
Categoria Terapeutica	Altri agenti antineoplastici
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento, in associazione a rituximab, di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie
Posologia	150 mg, assunti per via orale, due volte al giorno, fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. IDELA deve essere somministrato in associazione a rituximab ¹
Innovazione terapeutica	Si Rientra nel fondo farmaci oncologici innovativi fino al 10.09.2018 Report di valutazione AIFA ai sensi della determina 1535/2017: non presente
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H – Centri individuati dalla Regione - Registro AIFA
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 ex-factory, al netto di IVA 10%	100 mg, 60 CPR RIV - €4.000,00 150 mg, 60 CPR RIV - €4.000,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN obbligatorio
Registro AIFA	Blocchi: -età <18; - non è stata confermata la diagnosi di LLC oppure non è stato possibile escludere altre malattie linfoproliferative oppure non sono stati effettuati approfondimenti diagnostici; -assenza di delezione 17p e/o mutazione TP53; -paziente che ha ricevuto una precedente terapia sistemica; -paziente candidabile a chemio-immunoterapia; -uso concomitante di alfuzosina, amiodarone, chinidina, quetiapina, pimoziide, ergotamina, diidroergotamina, cisapride, lovastatina, simvastatina, salmeterolo, sildenafil, midazolam, triazolam.
Misure di minimizzazione del rischio di infezioni (Nota AIFA 22.08.2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Il trattamento con idelalisib non deve essere iniziato in pazienti con qualsiasi evidenza di infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in corso. • Tutti i pazienti devono ricevere, durante il trattamento con idelalisib, una profilassi per la <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP), che deve proseguire per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la sospensione di idelalisib, in base al giudizio clinico e ai fattori di rischio del paziente (trattamento concomitante con corticosteroidi e una neutropenia prolungata); • E' raccomandato un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da citomegalovirus (CMV) nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento con idelalisib o che presentino evidenze di infezione da CMV all'anamnesi. <p>I pazienti con viremia da CMV che non presentano segni clinici di infezione da CMV devono essere altresì monitorati con attenzione.</p> <p>Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib. L'assunzione di idelalisib può essere ripresa se l'infezione si risolve e se i benefici di una ripresa di idelalisib sono considerati superiori ai rischi. Tuttavia, in caso di ripresa, deve essere presa in considerazione una terapia preventiva anti-CMV.</p>

[1] GU n. 198 del 27.08.2015

¹ Rituximab: posologia utilizzata nello studio clinico di riferimento: 375 mg/m²/settimana (massimo 8 infusioni)

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Farmaco: Idelalisib (Zydelig)**

Indicazione oggetto di valutazione: trattamento, in associazione a rituximab, di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie

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 "Positiva debole"

Commento

Idelalisib (IDELA), associato a RTX, è una ulteriore opzione di trattamento di prima linea per i pazienti con LLC in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53. Sebbene le evidenze disponibili siano scarse, i risultati ottenuti sono considerati importanti, alla luce della cattiva prognosi di questi pazienti che difficilmente rispondono alla maggior parte delle terapie. Nell'utilizzare questo farmaco, devono essere rispettate le misure di minimizzazione del rischio per la prevenzione di infezioni, così come esplicitato nella nota informativa importante di AIFA del 22.08.2016 (vedi Scheda Farmaco a pag. 7).

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

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

Attualmente l'indicazione riportata nel registro AIFA, ai fini della rimborsabilità, è quella autorizzata originalmente, ovvero "trattamento di prima linea, in associazione con rituximab, di pazienti adulti affetti da LLC, in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53, in pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia".

Nel complesso, i criteri di eleggibilità riportati nel Registro AIFA esplicitano i criteri di selezione del paziente al fine di garantire un utilizzo sicuro del farmaco, in accordo con quanto riportato in scheda tecnica.

Si ricorda inoltre che, a seguito di una revisione di EMA sulla sicurezza di IDELA, AIFA ha divulgato una nota informativa importante in cui esplicita le misure di minimizzazione del rischio per la prevenzione di infezioni (vedi sopra scheda del farmaco a pag. 7), e in cui rende noto che EMA ha anche aggiornato l'indicazione in scheda tecnica, prevedendo che IDELA sia utilizzato per il trattamento di prima linea della LLC, in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53, in pazienti ritenuti non idonei ad altre terapie.

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

I pazienti con LLC, in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53, hanno una cattiva prognosi (OS mediana 2-5 anni) e difficilmente rispondono alle chemioimmunoterapie standard di prima linea.

Le sole terapie specificatamente indicate in prima linea in tali pazienti, sebbene supportate da evidenze molto limitate, sono l'inibitore di BCR ibrutinib, farmaco di prima scelta, e venetoclax, indicato nei pazienti non idonei a un inibitore di BCR.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto

In un unico studio di fase II a singolo braccio (n=64), nel sottogruppo di pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 (14% del campione), IDELA+RTX è stato associato ad un tasso di risposta obiettiva pari a 100% e ad un tasso di risposta completa pari a 33,3%.



Nella popolazione generale, tutti i pazienti hanno avuto almeno un evento avverso ritenuto correlato al trattamento e i più frequenti sono stati: rash, piressia, diarrea, nausea, brividi, tosse, affaticamento, polmonite e dispnea.

A.2.3 Qualità delle evidenze

La principale criticità delle evidenze a supporto di IDELA è l'assenza di uno studio randomizzato e controllato. Nello studio disponibile, i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 rappresentavano solamente una minoranza dei pazienti inclusi (limite di trasferibilità).

A.3. Place in therapy

IDELA dovrebbe essere utilizzato in pazienti ritenuti non candidabili ad ibrutinib, nel rispetto delle misure di minimizzazione del rischio di infezioni (vedi Scheda Farmaco a pag. 7).

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

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 1, pag. 13).

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

Il costo della terapia farmacologica per singolo paziente in prima linea, considerando una durata mediana di 22,4 mesi, è pari a €83.307, con RTX originator, e €79.795, con RTX biosimilare.

Da un confronto indiretto con le altre terapie, emergono costi per mese di trattamento più bassi per IDELA+RTX (vedi Tabella 2, pag. 14).

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

In Regione Veneto, è stato stimato un numero massimo di 2 pazienti che ogni anno potrebbero essere candidabili a idelalisib come prima linea di terapia per la LLC in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 (vedi Figura 1, pag. 15).



A. VALUTAZIONE DEI PARAMETRI NECESSARI ALLA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

A.1 Criteri prescrittivi di AIFA

L'indicazione originale di idelalisib (IDELA) prevedeva il trattamento in prima linea della leucemia linfatica cronica (LLC) in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 in pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia. Tutt'ora, ai fini della rimborsabilità, questa è l'indicazione riportata nel Registro AIFA, in cui sono definiti i criteri di eleggibilità che definiscono la corretta modalità di selezione dei pazienti per un utilizzo sicuro del farmaco, in accordo con quanto riportato in scheda tecnica.

Poco dopo la registrazione del farmaco, è stato rilevato un aumento del numero di decessi associati a infezioni tra i pazienti trattati con IDELA negli studi sull'utilizzo del farmaco in prima linea per la LLC e come trattamento del linfoma *non Hodgkin* indolente/linfoma linfocitico a piccole cellule (iNHL/SLL) in pazienti recidivati.

A seguito di tali evidenze, EMA ha avviato una revisione dei dati di sicurezza di IDELA e per tutta la durata di tale revisione è stato raccomandato di non utilizzare IDELA nell'indicazione di prima linea in pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53¹.

Al termine della revisione, EMA ha ritenuto che il rapporto benefici/rischi di IDELA, associato a rituximab (RTX), nel trattamento di prima linea della LLC in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53, rimane positivo e che quindi il farmaco può essere utilizzato, restringendo tuttavia l'indicazione d'uso ai pazienti non ritenuti non idonei ad altre terapie. Di conseguenza, AIFA ha prodotto una nota informativa in cui ha esplicitato l'indicazione così come modificata a livello di EMA e ha chiarito tutte le misure di minimizzazione del rischio di infezione che devono essere poste in essere durante il trattamento con IDELA (vedi Scheda Farmaco, pag. 7)².

A.2 Valore clinico del Farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico

La 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)^{3,4,5}.

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)⁴. 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)⁴.

La presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 è riscontrata in circa il 13% dei casi alla diagnosi⁶ (OS mediana di 2-5 anni)^{3,4,5}.

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

I pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 difficilmente rispondono alle chemioimmunoterapie tradizionali⁴. Trattamenti specificatamente indicati in prima linea, sebbene supportati da evidenze scarse, sono ibrutinib, un altro inibitore del recettore delle cellule B (BCR), e venetoclax.



A.2.2 Valore terapeutico aggiunto

IDELA è un inibitore di BCR che agisce inibendo la fosfatidilinositolo 3-chinasi p110 δ (PI3K δ), bloccando i meccanismi di proliferazione, sopravvivenza e migrazione delle cellule B tumorali⁷.

Gli unici risultati a supporto dell'utilizzo di IDELA in associazione a RTX nell'indicazione in valutazione derivano da uno studio di fase II a singolo braccio, in cui la popolazione target rappresentava solo una minoranza del campione.

• Efficacia

Uno studio di fase II⁸ non controllato è stato condotto in 64 pazienti (età ≥ 65 anni) con LLC (n=59) o linfoma linfocitico a piccole cellule B (n=5), precedentemente non trattati, con malattia attiva o in stadio avanzato e con performance status WHO ≤ 2 ¹. I pazienti (età mediana 71; 58% con IGHV non mutato; 14% con delezione 17p e/o mutazione TP53) sono stati trattati con IDELA 150 mg *bid*, orale, fino a progressione o per un massimo di 48 settimane, in aggiunta a RTX, somministrato in otto infusioni settimanali da 375 mg/m². Oltre le 48 settimane i pazienti, in assenza di progressione, potevano continuare il trattamento con IDELA (monoterapia) in uno studio di estensione.

Considerando anche la fase di estensione, la durata mediana del trattamento è stata pari a 22,4 mesi. Il tasso di risposta complessivo (ORR, *endpoint* primario) e quello di risposta completa, sono stati rispettivamente: (i) 96,9% e 18,8% nell'intera popolazione; (ii) 100% e 33,3% tra i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53.

La percentuale di PFS a 12, 18 e 24 mesi è stata pari a 92,9% e quella a 36 mesi pari a 82%.

La percentuale di OS a 36 mesi è stata pari a 90%.

• Sicurezza

Tutti i pazienti arruolati nello studio di fase II sopra citato⁸ hanno avuto almeno un evento avverso ritenuto correlato al trattamento e i più frequenti ($\geq 25\%$), considerando anche la fase di estensione, sono stati: rash (58%), piressia (42%), diarrea (39%), nausea (38%), brividi (36%), tosse (33%), affaticamento (31%), polmonite (28%) e dispnea (25%).

La frequenza di eventi avversi seri è stata pari a 61% e i più comuni sono stati diarrea e/o colite (37%) e polmonite (17%). Il 45% dei pazienti ha interrotto il trattamento per eventi avversi.

A.2.3 Qualità delle evidenze

La principale criticità delle evidenze a supporto dell'indicazione in prima linea è l'assenza di uno studio randomizzato e controllato. Nello studio a singolo braccio disponibile, i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 rappresentavano solamente una minoranza dei pazienti inclusi (limite di trasferibilità).

¹ Il punteggio della scala WHO è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.



A.3 Place in therapy

Idelalisib è un inibitore di BCR, in analogia a ibrutinib. Ibrutinib 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. IDELA, in associazione a RTX, è utilizzato in chi non può ricevere ibrutinib, purché in assenza di segni di infezioni sistemiche attive, nel rispetto delle misure di minimizzazione del rischio infezioni definite a seguito della revisione EMA sulla sicurezza². VEN deve essere riservato ai pazienti non candidabili né a ibrutinib né a idelalisib (Figura 1).

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

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 anni⁹), seguito da IDELA+RTX (valori mediani di OS e PFS non raggiunti a 36 mesi⁸). Per VEN la stima di OS e PFS è disponibile a 24 mesi (valori mediani non raggiunti^{10,11}) (Tabella 1).

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

Il calcolo del costo della terapia con IDELA è stato effettuato assumendo una durata mediana di trattamento pari a 22,4 mesi, così come riportato nello studio di fase II⁸. Nel costo della terapia è stato incluso anche il costo del numero massimo previsto infusioni di RTX, pari a otto, che si esauriscono entro circa i primi quattro mesi di trattamento.

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).

La terapia a base di IDELA+RTX ha il costo per mese di terapia più basso rispetto a quelli di ibrutinib e venetoclax.

La terapia col costo complessivo più elevato è quella a base di ibrutinib. A rendere così alto il costo è la durata di terapia, che arriva a quasi cinque anni sulla base dello studio più recente e a più lungo follow-up disponibile. Per gli altri farmaci, le durate mediane riscontrate sono più basse, e di conseguenza, i costi terapia sono ridotti.

L'analisi dei costi è illustrata in Tabella 2.



Tabella 1. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

		Evidenze					
Indicazione AIFA	Innovatività	Studio	Endpoint primario	Controllo	OS	PFS	Note
IDELALALISIB +RITUXIMAB LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53, precedentemente non trattata, in pazienti non idonei ad altre terapie	Si (fondo, fino al 10.09.2018)	Studio a singolo braccio ⁸ 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: PFS a 36 mesi: 82%	<ul style="list-style-type: none"> •In tutti i pazienti con mutazione TP53: ORR: 100% •Durata di terapia: 57% in 4,8 anni <p>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.</p>
IBRUTINIB LLC con delezione 17p e/o mutazione TP53, precedentemente non trattata, in pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia	Si (fondo, fino al 04.01.2019)	Studio a singolo braccio ⁹ condotto in 86 pazienti di cui 51 con mutazione TP53 (35 in I linea; 16 recidivanti o refrattari) NCT01500733	ORR a 6 mesi	Assente	Pazienti con TP53, in prima linea: PFS a 5 anni: 74.4%	Pazienti con TP53, in prima linea: OS a 5 anni: 85.3%	<ul style="list-style-type: none"> •In tutti i pazienti: ORR: 95,8% •Durata di terapia: 57% in 4,8 anni <p>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.</p>
VENETOCLAX LLC in presenza di delezione 17p e/o mutazione TP53 non precedentemente trattata in pazienti adulti se non idonei a un inibitore di BCR	Potenziale	Studio M13-982 ^{10,11} 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	<ul style="list-style-type: none"> •In tutti i pazienti: ORR: 77% •Durata mediana di terapia nella popolazione generale: 23,1 mesi

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



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

Farmaco	Durata terapia, mesi	OS, mesi	PFS, mesi	Costo* per mese terapia, €	Costo* totale farmaco, €	Costo*/efficacia		Analisi ICER
						Costo*/OS, €	Costo*/PFS, €	
IBRUTINIB	57,60	NR	NR	4.733	272.634	NR	NR	NR
IDELALISIB +RITUXIMAB ORIGINATOR**	22,4#	NR	NR	3.719	83.307	NR	NR	NR
IDELALISIB +RITUXIMAB BIOSIMILARE**				3.562	79.795	NR	NR	NR
VENETOCLAX	23,1	NR	27,2	5.367	123.968	NR	NR	4.558

* 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 m². **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.

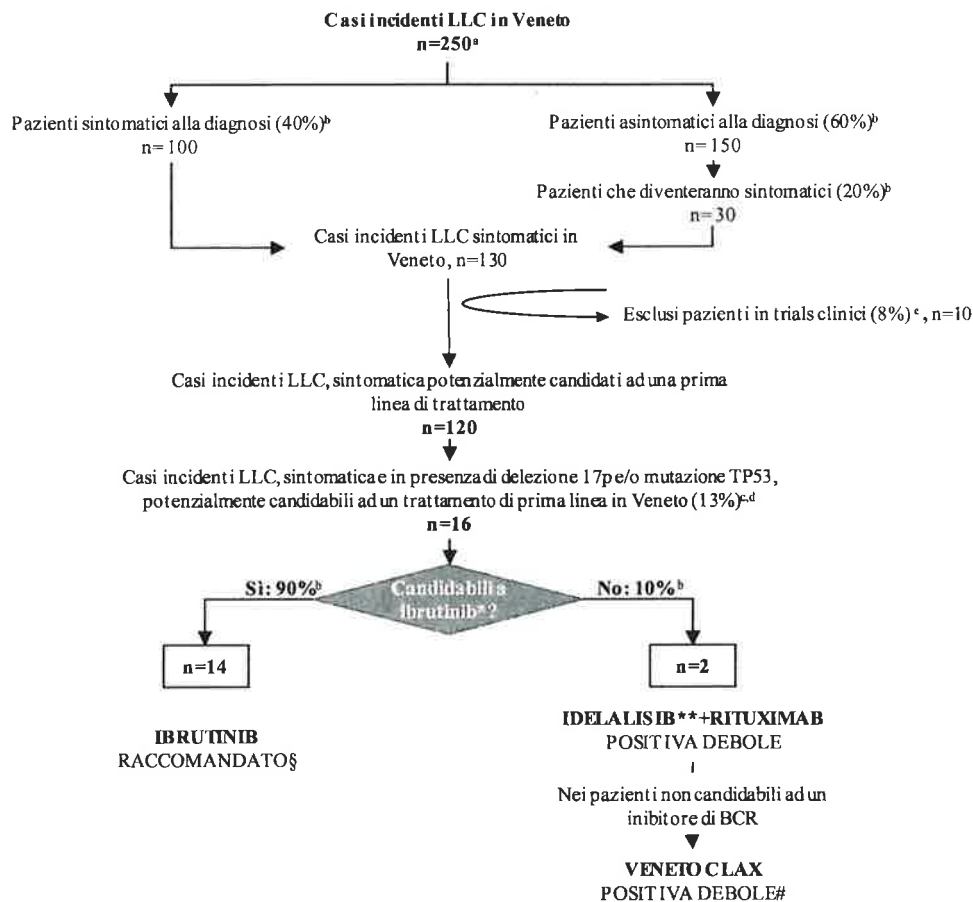


B. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

Nella Regione del Veneto, sulla base dei dati contenuti nel Registro Tumori regionale, sono stati stimati 250 nuovi casi/anno di LLC. Nel calcolo dei pazienti incidenti potenzialmente candidabili a una terapia di prima linea sono stati considerati solo i pazienti sintomatici che secondo i clinici del Gruppo di Lavoro corrispondono a circa il 40% dei pazienti alla diagnosi, in aggiunta a una minoranza di quelli asintomatici diagnostici negli anni precedenti e che diventano sintomatici in un successivo momento, per un totale di 130 pazienti. Considerando che circa l'8% dei pazienti è trattato in studi clinici, 120 sono potenzialmente candidabili ad un trattamento di prima linea. Di questi circa il 13% presenta delezione 17p e/o mutazione TP53, corrispondenti a 16 nuovi pazienti ogni anno in Regione Veneto.

I pazienti potenzialmente candidabili a IBR sono 14; i pazienti stimati che potrebbero non ricevere ibrutinib, e che pertanto potrebbero essere candidabili a IDELA+RTX, sono al massimo due (Figura 1).

Figura 1. Place in therapy e stima del numero di pazienti potenzialmente candidabili ogni anno a idelalisib, in Regione Veneto, per l'indicazione in esame



a.Registro Tumori del Veneto (stima riferita al 2016); b.Stima dei Clinici; c.Mediter J Hematol Infect Dis 2015; 7(1): e2015056. d.Blood 2013; 122:865

*Ibrutinib dovrebbe essere utilizzato in assenza di: fibrillazione atriale, insufficienza renale severa (ClCr<30 ml/min) e trattamento con anticoagulanti e/o antiaggreganti.

**Idelalisib deve essere utilizzato nel rispetto delle misure di minimizzazione del rischio infezioni esplicitate da AIFA nella nota informativa importante del 22 agosto 2017.

§ Vedi Raccomandazione n. 4, Decreto 53/2016 (raccomandazione prodotta secondo precedente metodologia).

#Vedi raccomandazione specifica a parte.



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

1. Criteri PICOM di ricerca:

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

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

i sinonimi e i codici associati a ciascun farmaco in esame sono stati individuati consultando i rispettivi “Entry term(s)” nel dizionario Medical Subject Headings (MESH) 2018, effettuando una ricerca per principio attivo al seguente link: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>. La ricerca è stata condotta selezionando “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 3.

4. Revisione sistematica degli studi clinici:

- **banche dati interrogate:**
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 4.

Per ciascun farmaco, sono inoltre stati elencati e descritti sinteticamente tutti gli studi reperiti (Tabella 5), 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 3. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Record eleggibili (n)	Pubbl.azioni selezionate (n)
MEDLINE	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukaemia" 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 leukaemia" 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	
MEDLINE	((chronic lymphocytic leukemia) OR "chronic lymphatic leukaemia" 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 vencylxto)	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 vencylxto)	42	2	

Tabella 4. 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: (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 PCI-32765 OR PCI32765 or imbruvica)	13	0	1
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 vencylxto Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	33	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 vencylxto)	14	3*	6

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



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA). 23.03.2016. Limitazioni all'uso di Zydelig (idelalisib), per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) e del linfoma follicolare (LF) recidivato in seguito ai nuovi risultati delle sperimentazioni cliniche.
- ² 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.
- ³ Watson L et al., European Journal of Haematology, 2008; 81: 253-258
- ⁴ 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
- ⁵ Montserrat E and Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. Annals of Oncology 2008; 19 (Suppl.7):vii320-vii325
- ⁶ Haferlach C et al. TP53 alteration in CLL-parameters influencing the prognostic impact: a study on 3.988 patients. Blood 2013; 122:865
- ⁷ Idelalisib (Zydelig). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- ⁸ O'Brien SM et al. A phase II study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2015; 126(25):2686-2694
- ⁹ 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
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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



Tabella 5. Elenco degli studi selezionati

Codici studio: ClinicalTrials.gov o acronimi (EudraCT)	Altri codici	Disegno	Popolazione	Controllo	Endpoint primario	Stato	Publicazioni risultati	Incluso Note si/no
NCT01203930 (-)	101-08	Fase II a singolo braccio	LLC/SLL in prima linea	/	ORR	Interrotto	Blood 2015; 126(25):2686-94	si
NCT02044822 (2013-003314-41)	GS-US- 312-0133	Fase II a singolo braccio	LLC con delezione 17p in prima linea	/	ORR	Interrotto	no	no
NCT01500733	120035 12-H-0035	Fase II a singolo braccio	LLC con mutazione TP53 o età > 65 anni (prima o successive linee)	/	ORR	In corso (reclutamento finito)	Lancet Oncol. 2015; 16(2):169-176 Blood. 2018; 131(21):2357-2366	si Follow-up a 5 anni
NCT01889186 (2012-004027-20)	M13-982	Fase II a singolo braccio	LLC con delezione 17p	/	ORR	In corso (reclutamento finito)	Lancet Oncol 2016; 17:768-778 JCO doi/abs/10.1200/JCO.2017.76.6840	si
Venetoclax NCT02756611 (2015-003667-11)	M15-550 VENICE-I	Fase IIIb a singolo braccio	LLC RR delezione 17p e/o mutazione TP53 oppure LLC RR dopo un inibitore di BCR	/	ORR	In corso (reclutamento finito)	no	no
NCT01328626 (-)	M12-175	Fase I	LLC NHL	/	Farmacocinetica	In corso (reclutamento finito)	NEJM 2016; 374:311-322	no

BCR: recettore delle cellule B; LLC: leucemia linfatica cronica; ORR: tasso di risposta globale; RR: recidivante/refrattaria

