



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

ZYDELIG - IDELALISIB®

Indicazioni in esame:

è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare refrattario a due precedenti linee di trattamento

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Raccomandazione n. 3

data di redazione: dicembre 2015

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

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Membri (votanti)

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

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

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

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

DONATO Daniele, Direttore Sanitario ff - Azienda Ospedaliera Padova

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale - SIMG

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 9 Treviso

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

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

RODEGHIERO Francesco, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 6 Vicenza

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

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

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

Supporto metodologico

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

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

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

Segreteria

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

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

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

Riferimenti

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

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

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

METODOLOGIA

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

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

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

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

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

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

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

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

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

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

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

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

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

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

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

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

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

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

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

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

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

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

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	ZYDELIG
Principio Attivo	Idelalisib
Ditta Produttrice	Gilead Sciences International Ltd
ATC	L01XX47
Formulazione	Compresse rivestite con film
Dosaggio	100 mg – 150 mg
Categoria Terapeutica	Altri antineoplastici
Innovazione terapeutica	Sì
Farmaco orfano	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Zydelig è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare refrattario a due precedenti linee di trattamento.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/ .
Classificazione ai fini della fornitura	medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RNRL) - ematologo, oncologo.
Prezzo SSR	ZYDELIG*FL 60CPR RIV 100MG €2.800* ZYDELIG*FL 60CPR RIV 150MG (prezzo unico per tutti i dosaggi)
Registro AIFA	Sì <i>Pazienti eleggibili se:</i> -età ≥18 anni; -esclusione di altre malattie linfoproliferative; -pazienti che hanno ricevuto ≥2 precedenti linee di trattamento -è escluso l'uso concomitante di Alfuzosina, Amiodarone, Chinidina, Quetiapina, Pimozide, Ergotamina, Diidroergotamina, Cisapride, Lovostatina, Simvastatina, Salmaterolo, Sildenafil, Midazolam, Triazolam (substrati del CYP3A)

Gazzetta Ufficiale n. 198 del 27-8-2015; *Prezzo di cessione alle strutture pubbliche (prezzo ex-factory, IVA esclusa, al netto dello sconto alle strutture pubbliche del 30%. Sconti obbligatori non previsti)

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

E' raccomandato l'utilizzo di idelalisib in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare refrattario a due precedenti linee di trattamento?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore o sovrapponibile (vs trattamenti farmacologici), inferiore (vs trapianto)

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10 e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti): 12 "Raccomandato in casi selezionati".

Rapporto benefici/rischi: nello studio registrativo di fase II, idelalisib ha prodotto una risposta oggettiva del 54% e una PFS mediana di 8,5 mesi, in pazienti con linfoma follicolare refrattario o recidivato.

La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata del 54% e quella di interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata pari al 20%. I più frequenti eventi avversi (>20%) sono stati: diarrea, nausea, fatigue, tosse e piressia.

Qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è stata ritenuta dal Panel di grado basso: la principale criticità è la mancanza di risultati di studi randomizzati e controllati di fase III sulla popolazione target dell'indicazione.

Alternative terapeutiche: la chemio-immunoterapia a base di rituximab o la chemioterapia potrebbero essere alternative utilizzabili in questo setting. Nei pazienti più giovani potrebbe essere previsto il trapianto.

Costo rispetto alle alternative: il costo della terapia con idelalisib è superiore alla maggior parte delle alternative, ad eccezione del trapianto di midollo.

Idelalisib è una nuova alternativa terapeutica per i pazienti con linfoma follicolare refrattario. Tuttavia, la scarsa qualità delle evidenze disponibili non permette di definirne il place in therapy in modo rigoroso. Studi di confronto di fase III sono necessari a tale scopo.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Il Linfoma Follicolare (LF), In Italia, rappresenta circa il 10% tutti i linfomi e ha un tasso standardizzato di incidenza annua pari a 2 casi/100.000 abitanti.

Il LF ha maggiore prevalenza nelle donne rispetto agli uomini (1,7:1) e l'età media alla diagnosi è di poco superiore ai 50 anni¹. Oltre l'80% dei pazienti ha malattia avanzata (stadio III) o metastatica (IV).

Il trattamento del LF dovrebbe essere riservato ai soggetti con malattia sintomatica. Non esiste un trattamento standard per i pazienti con LF refrattario ad almeno due precedenti terapie. Rituximab è autorizzato per il trattamento del LF recidivato/refrattario, sia in monoterapia sia in associazione a chemioterapia (Tabella 1). Una alternativa in caso di ricaduta dopo breve remissione è il trapianto autologo di cellule staminali e, in caso di ulteriore ricaduta, il trapianto allogenico può essere preso in considerazione nei pazienti più giovani e ad alto rischio^{1,2}.

Idelalisib è un inibitore della fosfatidilinositolo 3-chinasi p110 δ (PI3K δ) che blocca i meccanismi di proliferazione, sopravvivenza e migrazione cellulare delle cellule B tumorali.

La dose raccomandata di idelalisib è di 150 mg, assunti per via orale, due volte al giorno. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile³.

Efficacia. Idelalisib è stato valutato nello studio registrativo di fase II⁴, a singolo braccio, condotto in pazienti adulti con linfomi non-Hodgkin refrattari o recidivati entro 6 mesi dalla precedente terapia, dopo aver ricevuto precedenti trattamenti a base di rituximab e un agente alchilante e con performance status WHO>60 [scala da 0 (morte) a 100 (assenza sintomi)]. Criteri di esclusione erano il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, storia di disfunzione epatica e infezioni sistemiche attive.

I pazienti sono stati trattati con idelalisib 150 mg bid fino a progressione. L'endpoint primario era il tasso di risposta oggettivo (ORR) e l'ipotesi in studio era l'ottenimento di una ORR \geq 39%.

Sono stati inclusi 125 pazienti di età mediana pari a 64 anni, con diversi tipi di linfomi non-Hodgkin, di cui 72 (58%) con LF. I soggetti inclusi avevano ricevuto una mediana di quattro precedenti trattamenti (79% refrattari ad almeno due precedenti linee di trattamento). Tutti i pazienti erano refrattari a rituximab; il 99% ad un agente alchilante e l'86% era risultato refrattario ad una associazione di rituximab con un agente alchilante.

La durata del trattamento è stata pari a una media di 8,1 mesi e la durata mediana del follow-up di 9,7 mesi.

La ORR nell'intera popolazione, misurata da un revisore indipendente, è stata del 57%, con una durata mediana di 12,5 mesi; la sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata di 11,0 mesi e la sopravvivenza mediana di 20,3 mesi.

Nella sottopopolazione con LF, la ORR è stata del 54%, con una durata mediana di 7,4 mesi; la PFS mediana di 8,5 mesi e la sopravvivenza a 24 mesi del 97% (valore mediano non raggiunto)⁵.

Tollerabilità: Nello studio di fase II⁴, gli eventi avversi sono stati: diarrea (43%); nausea (30%); fatigue (30%); tosse (29%); piressia (28%); diminuzione di appetito (18%), dispnea (18%); dolore addominale (16%); vomito (15%); infezioni del tratto respiratorio superiore (14%); diminuzione di peso (14%); rash (13%) astenia (11%); sudorazione notturna (11%) polmonite (11%) edema periferico (10%) mal di testa (10%).

Le alterazioni di laboratorio sono state diminuzione di neutrofili (56%), di emoglobina (28%), di piastrine (26%) e aumento di ALT (47%) AST (35%) e fosfatasi alcalina (22%) e di bilirubina (10%).

La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata del 54% e quella di interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata pari al 20%.

Qualità delle evidenze. La principale criticità delle evidenze disponibile è la presenza di un unico studio a singolo braccio di fase II, in cui la popolazione target dell'indicazione costituiva poco più della metà della coorte dello studio. I risultati sono da ritenersi pertanto scarsamente trasferibili alla popolazione reale.

Place in therapy e costi. Idelalisib si pone come competitore dei regimi tradizionalmente utilizzati, che possono includere²: rituximab in monoterapia o in associazione a chemioterapia o solo chemioterapia (**Tabella 1**). Non esiste, di fatto una strategia terapeutica standard.

Le principali differenze tra idelalisib e le terapie standard sono la via di somministrazione e la durata di terapia: idelalisib è l'unico farmaco che deve essere somministrato in monoterapia orale e continuativamente fino a progressione. Diversamente, le terapie tradizionali, prevedono un numero massimo di cicli (fino a otto) per una durata complessiva di trattamento non superiore a sei mesi.

Il costo di una terapia a base di idelalisib di otto mesi circa (desunta dalla PFS mediana dello studio clinico di fase II⁴) è pari a €23.800, superiore al costo previsto per le terapie farmacologiche tradizionali considerando il numero massimo di cicli somministrabili (**Tabella 1**), ma inferiore al costo di un ipotetico trapianto, valorizzato a €39.800 considerando il costo del ricovero del paziente (DRG 48 "Trapianto di midollo osseo")⁶.

La ditta non ha contrattato con AIFA alcun meccanismo di condivisione del rischio. Considerando la curva di PFS⁴ dello studio di fase II, i pazienti in progressione entro i primi quattro mesi di terapia potrebbero essere circa il 25%.

Tabella 1 Costi di idelalisib e delle alternative terapeutiche disponibili per il trattamento dei pazienti con linfoma follicolare.

Terapia	Schedula ^φ	Costo [#] /Ciclo, € (Costo somm)	Durata terapia (No mesi o cicli)	Costo [#] terapia, € (Costo somm)
Idelalisib	150 mg/bid os fino a progressione	2.800 -1 conf/mese- (0)	8,5 mesi*	23.800 (0)
Rituximab^o (cicli 28 giorni)	375 mg/m ² ev una volta alla settimana per 4 settimane	7128 (1.372)	2 cicli**	14.256 (2.744)
R-CVP⁷ (cicli 21 giorni)	Ciclofosfamide 750 mg/m ² ev, giorno 1 Vincristina 1.4 mg/m ² ev, giorno 1 Prednisone 40 mg/m ² os, giorni 1-5 Rituximab 375 mg/m ² ev, giorno 1	1.808 (343)	8 cicli**	14.464 (2.744)
R-CHOP⁸ (cicli 21 giorni)	Ciclofosfamide 750 mg/m ² ev, giorno 1 Doxorubicina 50 mg/m ² ev, giorno 1 Vincristina 1.4 mg/m ² ev, giorno 1 Prednisone 100 mg/m ² os, giorni 1-5 Rituximab 375 mg/m ² ev, giorno 0	1.894 (686)	8 cicli**	15.152 (5.488)
R-B⁹ (cicli 28 giorni)	Bendamustina 90 mg/m ² ev, giorni 1, 2 Rituximab 375 mg/m ² ev, giorno 1	2.540 (686)	6 cicli**	15.240 (4.116)
CVP⁷ (cicli 21 giorni)	Ciclofosfamide 750 mg/m ² ev, giorno 1 Vincristina 1.4 mg/m ² ev, giorno 1 Prednisone 40 mg/m ² os, giorni 1-5	26 (343)	8 cicli**	208 (2.744)
CHOP⁸ (cicli 21 giorni)	Ciclofosfamide 750 mg/m ² ev, giorno 1 Doxorubicina 50 mg/m ² ev, giorno 1 Vincristina 1.4 mg/m ² ev, giorno 1 Prednisone 100 mg/m ² os, giorni 1-5	112 (343)	8 cicli**	896 (2.744)

φ E' stato considerato un peso corporeo di 70 kg e una superficie corporea di 1,8 m². # Prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori e di eventuali sconti negoziali. *Durata di trattamento desunta dalla PFS mediana dello studio di fase II. ** Numero massimo di cicli somministrabili come da scheda tecnica o da pratica clinica °Si assume che un ciclo equivalga ad un trattamento di quattro settimane, per un totale di due cicli di terapia: 1° ciclo –terapia di induzione e 2° ciclo – terapia di mantenimento (da scheda tecnica). **B:** Bendamustina, **C:** Ciclofosfamide, **H:** Hydroxydaunorubicin (Doxorubicina), **O:** Oncovin (Vincristina), **P** (Prednisone), **R:** Rituximab. **V:** Vincristina.

BIBLIOGRAFIA

¹ I linfomi. Linee guida AIOM 2014

² Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii76–iii82, 2014

³ Idelalisib (Zydelig). Riassunto delle caratteristiche del prodotto

⁴ Gopal AK et al. N Engl J Med 2014;370:1008-18

⁵ EPAR di EMA

⁶ Dgr Veneto n. 1805 del 08 novembre 2011- Allegato A

⁷ [Blood. 2005;105:1417-1423]

⁸ [Blood. 2005;106:3725-3732]

⁹ [Lancet 2013, 381 (9873):1203–1210]