

MONOGRAFIA
Sintesi

VENCLYXTO® (venetoclax)
Trattamento della Leucemia Linfatica Cronica (LLC)

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

A settembre 2017 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità in Italia di venetoclax in monoterapia orale per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC), con la seguente indicazione:

- Venetoclax in monoterapia è indicato per il trattamento della LLC 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.
- Venetoclax in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con 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.

La FDA ha concesso a venetoclax la designazione di breakthrough therapy, lo stato di revisione prioritaria, e l'approvazione accelerata per questa indicazione. Il farmaco ha ricevuto anche la designazione di farmaco orfano. La Commissione Europea ha attribuito a venetoclax la qualifica di Farmaco orfano poiché è indicato per il trattamento di una malattia rara.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Il farmaco è stato approvato sulla base dei risultati dello studio multicentrico di fase II M13-982 con l'obiettivo di valutare l'attività e la sicurezza di venetoclax in monoterapia nel trattamento di 107 pazienti (61 pazienti ≥ 65 anni, 46 < 65 anni) con LLC recidivata o refrattaria e presenza di delezione 17p. Dopo un follow up mediano di 12.1 mesi la percentuale di pazienti che aveva raggiunto una risposta, valutata da un comitato di revisori indipendenti, è stata del 79.4% (ORR), con ORR superiori al 70% in tutti i sottogruppi di pazienti con caratteristiche di rischio aggiuntive (refrattarietà alla fludarabina, mutazione TP53). La PFS e l'OS stimate a 12 mesi sono del 72% e del 86.7%, rispettivamente. Almeno una tossicità di grado ≥ 3 si è verificata nel 79% dei pazienti ed un evento avverso serio nel 55%. Neutropenia (40%), infezioni (20%), anemia (18%) e trombocitopenia (15%) sono tra i principali effetti avversi di grado 3-4 legati al trattamento. La sindrome da lisi tumorale (TLS) documentata da dati di laboratorio si è verificata in 5 pazienti.

Risultati parziali, non ancora pubblicati, di uno studio di fase II ancora in corso in pazienti con LLC refrattaria/recidivante che non avevano risposto o che erano intolleranti a precedente trattamento con ibrutinib o idelalisib mostrano tassi di risposta promettenti. Su 43 pazienti refrattari ad Ibrutinib l'ORR è risultato del 67%, nei 21 pazienti considerati refrattari a idelalisib l'ORR è risultato del 57%. La PFS e l'OS stimate a 12 mesi per tutti i pazienti sono rispettivamente del 72% e del 90%.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NICE (TA-Settembre 2017) nonostante la sostanziale incertezza nelle evidenze a supporto della decisione e la difficoltà nell'interpretare i risultati in assenza di un comparatore diretto, la commissione accetta i commenti positivi sull'efficacia di venetoclax da parte dei clinici esperti e quelli ricevuti in risposta alla consultazione e conclude che venetoclax ha il potenziale per essere costo-efficace.

SMC (Agosto 2017): la commissione tenuto conto del Patient Access Scheme (PAS) che migliora la costo-efficacia di venetoclax e dei pareri espressi da pazienti e clinici nel Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting, approva l'utilizzo di venetoclax per il NHS scozzese.

CADTH (Initial recommendation - Maggio 2016) La raccomandazione iniziale era negativa, a causa della mancanza di evidenza di un beneficio clinico di venetoclax rispetto ad un comparatore appropriato. La ditta produttrice ha ritirato la richiesta di valutazione del venetoclax.

CCO (Novembre 2016): in attesa dei risultati degli studi per verificare i benefici clinici del farmaco, il trattamento è raccomandato in monoterapia per il trattamento di pazienti con LLC con delezione del 17p che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento o pazienti con LLC senza una delezione del 17p che abbiano ricevuto una precedente terapia e per i quali non ci siano altre opzioni di trattamento.

NCPE (Febbraio 2017) non raccomanda una completa valutazione HTA fino a disponibilità di nuove evidenze.

HAS (Luglio 2017): la commissione ritiene che venetoclax in monoterapia NON apporti un beneficio clinico aggiuntivo (ASMR V) nel trattamento della LLC in assenza di una delezione del 17p o mutazione TP53, in caso di progressione dopo chemio-immunoterapia o terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B ed in presenza di delezione del 17p o mutazione TP53, in progressione dopo l'uso di un inibitore della via del recettore delle cellule B.

LBI-HTA (Agosto 2016) riporta diverse criticità derivate dalle evidenze disponibili per risultati non maturi, popolazione giovane, dimensione campionaria, assenza di valutazione di qualità della vita, elevate frequenza di effetti avversi, necessità di una profilassi della sindrome da lisi tumorale (e relativi costi).

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con Venetoclax per singolo paziente affetto da Leucemia linfatica cronica è di circa €58.400, assumendo una durata mediana di trattamento di un anno.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Venetoclax, si stima in Regione un totale massimo di circa 20 pazienti l'anno; con questa assunzione l'impatto annuale sul budget regionale è dato dal solo costo del trattamento con Venetoclax pari a circa €1.170.000.

Se consideriamo che un 20% dei pazienti stimati (circa 5 pazienti/anno) sono candidabili a terapia con uno degli inibitori della via del recettore delle cellule B, l'impatto annuale sul budget regionale è stato stimato di circa €32.700 rispetto ad Ibrutinib e di circa €58.000 rispetto ad Idelalisib.

*I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Venetoclax ha un meccanismo di azione innovativo, con una spiccata attività anti-tumorale. Tuttavia, tenendo conto che le evidenze disponibili sono molto limitate (studio di fase II non comparativo, con breve follow up), la Commissione propone di attenersi strettamente alle indicazioni previste da AIFA, selezionando in particolare i pazienti con caratteristiche analoghe a quelli inclusi nello studio registrativo (ECOG ≤ 2 , adeguata funzionalità midollare, clearance della creatinina ≥ 50 mL/min, adeguata coagulazione e funzionalità epatica).

In particolare la Commissione considera il trattamento con venetoclax come monoterapia:

- un'opzione proponibile per pazienti con delezione 17p e LLC refrattaria o recidivata dopo una o più linee di trattamento;
- un'opzione da considerare con maggiore cautela nei pazienti senza delezione 17p refrattari o recidivati dopo chemioimmunoterapia e terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B per l'assenza di dati definitivi e pubblicati. I pazienti intolleranti alla terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B sentito il parere dei clinici sono candidabili alla terapia con venetoclax e rappresentano circa un 20% dei pazienti stimati.

In considerazione del rischio di lisi tumorale ad inizio trattamento, si raccomanda di prevedere l'ospedalizzazione di pazienti ad alto rischio, al momento dell'inizio della somministrazione e del rump-up della dose. Tale fase iniziale può essere gestita sia nei centri HUB che nei centri Spoke che a giudizio del Centro Hub di quadrante hanno la potenzialità per poterlo eseguire mentre il successivo proseguimento del trattamento può essere demandato a tutti i centri spoke.

La valutazione è da considerarsi preliminare, in attesa di un aggiornamento quando disponibili i risultati degli studi in corso.

Stima del numero di pazienti candidabili al trattamento

In base a queste indicazioni, e tenendo conto della frequenza di questi pazienti nelle principali strutture della Rete, si stima che il numero di pazienti con LLC trattabili con venetoclax come monoterapia sia di circa 20 pazienti/anno.