

**MONOGRAFIA
SINTESI**

BLINATUMOMAB (Blincyto®)

leucemia linfoblastica acuta (LLA) tipo B, Ph-negativa, refrattaria/recidivata

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Blinicyto è indicato per il trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Il farmaco è stato registrato sulla base di uno studio di fase II condotto su 189 pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) tipo B, Ph-negativa, refrattaria/recidivata, che evidenziava un effetto del farmaco sulla remissione completa.

Un successivo studio (TOWER), di fase III, open label, ha randomizzato 405 pazienti (con rapporto 2:1) a blinatumomab o a chemioterapia standard (a scelta del centro). Lo studio ha evidenziato un miglioramento della OS (endpoint principale dello studio) nel braccio blinatumomab rispetto al comparatore, in particolare tra il 3° e il 15° mese dalla randomizzazione, con una differenza in corrispondenza della mediana di sopravvivenza di 7,7 vs 4.0 mesi (HR 0.71, 95%CI 0.55-0.93). Dopo 15 mesi la sopravvivenza dei due gruppi è sovrapponibile (intorno al 25%). Il farmaco sperimentale ha anche evidenziato un vantaggio in altri end-point secondari (CR, CR-FHR, EFS), ma nessuna differenza della percentuale di pazienti trapiantati (24% in ciascuno dei due bracci). Nel braccio blinatumomab e nel braccio comparatore la frequenza di eventi avversi (EA) gravi è stata di 62% vs 45%, quella di EA fatali 19.1% vs 17.4% e quella di EA che hanno portato ad interruzione del trattamento 12.4% vs 8.3%. Da analisi di sottogruppo sembra che il massimo beneficio del blinatumomab si verifichi nei pazienti trattati alla prima o seconda recidiva.

Questo studio presenta diversi aspetti critici che devono essere tenuti presenti nella valutazione della qualità delle evidenze, in particolare: a) è stato interrotto precocemente per raggiungimento della soglia statistica prevista per l'analisi ad interim di efficacia (procedura associata ad una sovrastima del beneficio); b) si è verificato un evidente "performance bias", perché nel braccio standard solo l'81% dei pazienti randomizzati ha ricevuto il trattamento verso il 99% del braccio blinatumomab (ma tutti i pazienti randomizzati nei 2 bracci sono stati considerati nelle analisi di efficacia, in base al principio "intention to treat"); c) il gruppo di controllo è stato trattato con 4 diversi schemi di chemioterapia con possibili profili di efficacia e sicurezza disomogenei; d) l'analisi statistica principale ha utilizzato il modello di Cox stratificato, senza tenere conto della verosimile assenza dell'assunto di proporzionalità dei rischi nel tempo suggerita dall'andamento delle curve di sopravvivenza.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA

Il **NICE** (UK) e **NCPE** (Irlanda) non hanno ancora concluso il processo di valutazione. Sul sito del NICE è disponibile una versione confidenziale che dovrebbe concludersi con l'autorizzazione all'uso di blinatumomab a condizione che il suo prezzo sia ridotto sotto la soglia di accettabilità fissata per questa tipologia di pazienti.

L'AWMG (Galles) e **SMC** (Scozia) lo raccomandano come una opzione, a condizione di mantenimento del prezzo previsto dal PAS.

La **HAS** (Francia) lo ha approvato nel 2016, riservandosi di effettuare una rivalutazione dopo la pubblicazione dei risultati dello studio TOWER comparativo di fase III.

Il **CADTH** (Canada) nel 2016 ne aveva approvato il rimborso solo per pazienti che hanno avuto almeno due linee precedenti di chemioterapia, a patto che la costo efficacia fosse portata ad un

livello accettabile. Il trattamento dovrebbe essere riservato a pazienti con buon PS e terminato al raggiungimento di tossicità inaccettabile, progressione di malattia o per un massimo di 5 cicli. Anche in Canada è in corso una rivalutazione del farmaco, anche nella popolazione pediatrica.

Impatto economico a livello regionale

Assumendo un numero limitato (circa 5) di pazienti/anno da trattare in regione, il costo complessivo del trattamento è stimato di circa €533.000.

L'importo non include i costi di ospedalizzazione o per il l'infusione a domicilio.

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

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

La commissione, dopo aver discusso in modo approfondito con gli esperti la qualità delle evidenze disponibili sul valore terapeutico del farmaco, l'impatto economico del suo impiego a livello regionale, l'esperienza di uso clinico nei pochi casi trattati nell'ambito degli studi e le valutazioni delle principali agenzie di HTA, propone di riservare il trattamento con blinatumomab a pochi pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, negativa per il cromosoma Philadelphia, selezionati in base a:

- età superiore a 18 anni, in prima recidiva, o refrattari a due linee di chemioterapia, senza comorbidità e con buon performance status, tale da consentire un successivo trapianto allogenico di midollo dopo il trattamento

Si ritengono raccomandabili 2 cicli di blinatumomab prima di sottoporre il paziente a trapianto allogenico di midollo. Un terzo ciclo potrebbe essere previsto qualora vi sia un ritardo nell'identificazione del donatore.

1.3 PROPOSTE DI MONITORAGGIO

Invio alla commissione regionale di una relazione clinica per ciascun caso trattato: a) al momento dell'inizio del trattamento, con tutti gli elementi utili a valutare l'appropriatezza della prescrizione; b) dopo 12 e 24 mesi dall'inizio, con la durata della terapia, le eventuali complicanze e l'esito del trattamento (incluso eventuale trapianto).

In accordo tra la Rete Oncologica Regionale e la Commissione Oncologica Regionale di seguito l'elenco delle Aziende abilitate alla prescrizione:

Centri HUB per le leucemie acute di cui alla DGR n. 51-2485 del 23/11/2015

- A.O.U. Maggiore della Carità di Novara
- A.O. Santa Croce e Carle - Cuneo
- A.O. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo – Alessandria
- A.O. Ordine Mauriziano - Torino
- A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Molinette

Qualora vi fosse la necessità di demandare la terapia ai Centri Spoke, sarà cura dei Referenti Hub di Area effettuare la segnalazione alla Rete oncologica e alla Direzione Sanità per l'attivazione.