

MONOGRAFIA

Sintesi

GAZYVARO (obinutuzumab)

Leucemia linfatica cronica (LLC)

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Gazyvaro in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati dello studio CLL11 (Goede 2014), uno studio clinico randomizzato di fase III, a tre bracci, a due stadi, in aperto, multicentrico, internazionale, per valutare efficacia e sicurezza di obinutuzumab+chlorambucil (G-Clb) vs rituximab+chlorambucil (R-Clb) o chlorambucil in monoterapia (Clb) in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica non precedentemente trattati e con comorbidità.

Lo stadio 1A ha comparato Obinutuzumab più chlorambucil (G+Clb) o chlorambucil in monoterapia su 356 pazienti; lo stadio 2 ha comparato Obinutuzumab più chlorambucil o rituximab+chlorambucil in 663 pazienti. *Tra i principali criteri di esclusione:* precedente trattamento; trasformazione della LLC in NHL aggressivo; danno di uno o più organi, valutato con CIRS > 4; clearance della creatinina < 30ml/min; inadeguata funzionalità epatica; infezione in atto (virale, batterica o fungina) che richiedeva trattamento sistemico.

I pazienti inclusi sono stati per la maggior parte uomini (61%), età mediana 73 anni (range 39-90). Lo score mediano di CIRS (comorbidità) è stato 8 (range: 0-22) con il 76% dei pazienti con uno score CIRS > 6. La mediana della clearance della creatinina è stata di 62,5 mL/min, con il 26% dei pazienti con ClCr <50 mL/min. Il trattamento con obinutuzumab+chlorambucil è risultato associato ad una significativamente migliore PFS sia rispetto al solo chlorambucil (26,7 vs 11 mesi) sia rispetto a rituximab+chlorambucil (26,7 vs 15,2 mesi, con un miglioramento di 11,5 mesi), anche nei sottogruppi di analisi specificati a priori, con l'eccezione dei pazienti con mutazione 17p. La mediana del tempo al nuovo trattamento anti-leucemico è stata di 30,8 mesi in R+Clb e non raggiunta in G+Clb. La OS risulta significativamente migliore per G+Clb rispetto al solo chlorambucil (HR 0,41 95%CI 0,23-0,74), mentre non era significativamente diversa rispetto a rituximab+chlorambucil (HR 0,66 95%CI 0,41-1,06). Le mediane di OS non erano state raggiunte. La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 era superiore nel braccio G+Clb (70-73%) rispetto agli altri bracci (50-55%), e principalmente dovute a reazioni da infusione e neutropenia; le reazioni da infusione di grado 3 e 4 sono avvenute solo nella prima infusione e nessuna nelle successive infusioni di obinutuzumab e hanno portato ad interruzione del trattamento nel 7% dei pazienti con G+Clb rispetto a <1% nei pazienti R+Clb. Una sindrome da lisi tumorale si è verificata nel 4% dei pazienti in G+Clb (nella metà dei casi di grado 3-4), si è risolta in tutti i casi ed in nessuno dei soggetti in R-Clb. Le infezioni di grado 3 e 4 sono risultate del 14% nel braccio R-Clb e del 12% nel braccio G-Clb.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

Secondo **SMC** scozzese (2014), in combinazione con chlorambucil, obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL non precedentemente trattati e con comorbidità che li rendono non idonei ad un trattamento a dosi piene con terapie a base di fludarabine.

Il **NICE** (2015) raccomanda obinutuzumab, in combinazione con chlorambucil, come una opzione per il trattamento di prima linea di adulti con CLL che hanno comorbidità tali da renderli non idonei ad un trattamento a dosi piene con terapie a base di fludarabine, solo se:

- il trattamento con terapie a base di bendamustine non è idoneo;
- la ditta fornisce il farmaco con lo sconto definito dal Patients Access Scheme.

La **CADTH** canadese (2015) raccomanda il rimborso di obinutuzumab in combinazione con chlorambucil in pazienti con CLL non precedentemente trattata e con buona funzionalità renale, per i quali i trattamenti con terapie a base di fludarabina sono da ritenersi inappropriati, ritenendo che vi sia un beneficio clinico

netto di obinutuzumab in combinazione con chlorambucil rispetto al solo chlorambucil relativamente alla OS e alla PFS, e del fatto che ha un profilo di tossicità maneggevole. La commissione ha anche ritenuto costo-efficace l'uso di obinutuzumab in combinazione con chlorambucil rispetto al solo chlorambucil in questo setting di pazienti.

L' **NCPE** irlandese (aprile 2015) non considera costo-efficace obinutuzumab (+ chlorambucil) rispetto a rituximab (+ bendamustine) per il trattamento di pazienti adulti con CLL non precedentemente trattati e con comorbidità che li rendono non idonei al trattamento con dosi piene di fludarabina.

Il modello indica che obinutuzumab (+ chlorambucil) potrebbe essere costo-efficace rispetto sia a rituximab (+ chlorambucil) o a chlorambucil in monoterapia. Tuttavia, non vi sono dimostrazioni ad oggi di un beneficio di sopravvivenza rispetto a rituximab (+ chlorambucil). A Dicembre 2015, l'Health Service Executive irlandese ha approvato il rimborso del farmaco a seguito di una negoziazione confidenziale del prezzo.

La **HAS** francese (2015) conclude che GAZYVARO + chlorambucil fornisca un beneficio clinico aggiuntivo moderato (ASMR III) nella strategia terapeutica di pazienti affetti da CLL non precedentemente trattata e con comorbidità che li rendono ineligibili a un trattamento a base di fludarabina a dosi piene.

La **Regione Emilia Romagna** (Determina del 2017), sulla base di evidenze considerate di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole, afferma che nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica [LLC] non pretrattata e con comorbidità, non idonei a terapia a base di fludarabina, obinutuzumab in associazione a chlorambucil potrebbe essere utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo totale del trattamento con Obinutuzumab in associazione a Clorambucile per singolo paziente affetto da Leucemia linfatica cronica è di circa €24.500, assumendo una durata mediana di trattamento di 1 anno. Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Obinutuzumab in associazione a Clorambucile, si stima a livello Regionale un massimo di 60 pazienti l'anno, con questa assunzione l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a rituximab più clorambucile è di circa €890.00 e di circa €790.00 rispetto a rituximab più bendamustina. Questa stima è relativa esclusivamente al costo delle terapie di prima linea mentre non include i costi di eventuali altre terapie alla recidiva.

*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

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza delle alternative terapeutiche **di prima linea in pazienti adulti con Leucemia Linfatica Cronica con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena**, tenendo conto dei pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione valuta come proponibile l'utilizzo di prima linea di Obinutuzumab in associazione a Chlorambucil in pazienti adulti con Leucemia Linfatica Cronica non idonei a terapie a base di fludarabina (FCR) a dose piena e che abbiano caratteristiche simili a quelli inclusi nel trial registrativo.

Le **indicazioni all'inizio della terapia** rimangono quelle definite dai criteri dell'IWCLL (Hallek M et al., Blood 2008) e successive conferme (Eichhorst B et al., Ann Oncology 2015). Il **workup diagnostico** prima dell'inizio della terapia deve comprendere la ricerca in FISH del braccio corto del cromosoma 17 (del 17p) e, se negativa, la determinazione dello stato mutazionale di TP53. In presenza di uno di questi fattori di rischio, la terapia con clorambucil ed anti CD20 non è indicata ed il paziente deve essere avviato ad una terapia efficace contro questo tipo di CLL ad alto rischio. Nei pazienti candidati a clorambucil + antiCD20 non è indicato determinare lo stato mutazionale della catena pesante delle immunoglobuline (IGHV) in quanto influente solo qualora il paziente fosse candidato ad una terapia secondo lo schema FCR.

In particolare, si ipotizza che sul totale dei nuovi casi di LLC (circa 200 pazienti/anno in Piemonte), il 70% circa dovrebbe essere gestito con una strategia di solo monitoraggio ('wait and see').

Stimando che i pazienti con LLC candidabili ad un trattamento siano **circa 100** all'anno (incluso anche la quota dei pazienti inizialmente solo monitorati che presentino indicazioni cliniche al trattamento), si ritiene che:

- un 20-25% (pazienti fit) dovrebbe essere trattato con regimi a base di fludarabina (FCR);
- il 60% circa (pazienti anziani, ma con aspettativa di vita >12 mesi e senza comorbidità gravi o pazienti giovani con significative comorbidità) può essere candidata a trattamenti con Chlorambucil+anticorpo anti-CD20 (preferenzialmente obinutuzumab+chlorambucil o alternativamente rituximab+chlorambucil od ofatumumab-chlorambucil, quest'ultimo in casi selezionati), oppure per pazienti fit > 65 anni bendamustina + rituximab con riduzione della dose di bendamustina a 70 mg/m² nel 1° ciclo e possibile escalation a 90 mg/m² se tollerata oppure obinutuzumab+chlorambucil o Ibrutinib (da riservarsi ai soli pazienti con delezione 17p o mutazione p53, indicazione per la quale è attualmente autorizzato in Italia);
- il restante 15-20% (pazienti frail, o unfit con ridotta aspettativa di vita o con comorbidità che non consentono altri trattamenti) dovrebbe essere trattato con Chlorambucil in monoterapia o con terapie palliative.

In base a queste stime il numero di pazienti/anno trattabili in regione con la combinazione clorambucile più un anti CD20 (in maggioranza obinutuzumab), dovrebbe essere di circa 60.

La commissione ricorda che eventuali analisi aggiuntive (es. FISH, citogenetica, molecolari) dovrebbero essere eseguite solo in pazienti candidati ad un trattamento attivo, confermato da una valutazione GIC, per il quale il risultato delle indagini risulti informativo ai fini della decisione sulla scelta terapeutica.