

MONOGRAFIA
SINTESI

IDELALISIB (Zydelig®)

Leucemia linfatica cronica

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Zydelig è indicato in associazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC):

- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente (vedere Avvertenze speciali), o
- come trattamento di prima linea in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

CLL recidivata/refrattaria

E' disponibile uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra idelalisib+rituximab vs rituximab+placebo in 220 pazienti adulti con CLL recidivata entro 24 mesi dal precedente trattamento. I pazienti dovevano aver ricevuto almeno un precedente trattamento con un agente anti-CD20 o almeno due regimi di chemioterapia. Lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo che la *prima analisi ad interim* della PFS (endpoint primario) a 24 settimane ha mostrato un beneficio in favore di idelalisib+rituximab (HR=0.15, p<0.0001) che raggiungeva la soglia prefissata di significatività (p=0.001). La mediana di PFS non era stata raggiunta nel braccio idelalisib+rituximab, mentre era di 5,5 mesi nel braccio con solo rituximab. Il gruppo trattato con idelalisib+rituximab ha mostrato migliori risultati anche negli endpoint secondari OS e ORR, ma non nel tasso di risposte complete (tutte le risposte sono state parziali). La frequenza di eventi avversi gravi o di grado ≥ 3 era superiore nel braccio idelalisib rispetto al braccio comparatore (eventi gravi: 40% vs 35%; eventi di grado ≥ 3 : 56% vs 48%).

E' stato recentemente pubblicato uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, OPEN LABEL, per valutare l'efficacia di idelalisib+ ofatumumab (I+O) oppure placebo+ofatumumab (O) in 261 pazienti con CLL recidivata meno di 24 mesi dall'ultimo trattamento. All'analisi primaria la PFS era di 16.3 mesi (13.6-17.8) nel braccio I+O e di 8 mesi (5.7-8.2) nel comparatore (HR aggiustato: 0.27, 95%CI 0.19-0.39, p < 0.001). L'OS non era significativamente diversa tra i due gruppi. Un evento avverso di grado ≥ 3 si è verificato nel 91% dei pazienti trattati con I+O e nel 56% dei pazienti trattati con O.

La linea guida NCCN considera il trattamento con idelalisib+rituximab come seconda opzione preferenziale (dopo ibrutinib) nei pazienti con CLL recidivata senza delezione 17P (come terza opzione nei pazienti con CLL recidivata con delezione 17P, dopo ibrutinib e Venetoclax \pm rituximab). Analoghe raccomandazioni vengono fornite da Dynamed, che sottolinea l'opportunità di inserimento in un clinical trial per i pazienti con CLL con delezione 17P recidivata.

La LG dell'Emilia Romagna fornisce una raccomandazione (Positiva debole) circa il possibile uso di idelalisib in associazione a rituximab in pazienti selezionati, ben informati e motivati con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia.

La regione Veneto afferma che Idelalisib, così come ibrutinib, è una nuova opzione terapeutica per i pazienti con malattia *in progressione o ricaduta entro 24 mesi dalla precedente terapia*. Dovrebbe essere riservato ai pazienti non idonei ai trattamenti chemio-immunoterapici tradizionali, a causa dell'età avanzata, della presenza di comorbidità o di altri fattori ritenuti incompatibili con l'utilizzo di tali trattamenti (pazienti non fit). Per i pazienti *con ricaduta oltre 24 mesi* è raccomandabile il ritrattamento con l'ultimo regime utilizzato. Idelalisib, similmente a ibrutinib, è una terapia di salvataggio per i pazienti non idonei a ricevere i trattamenti tradizionali a base di chemio-immunoterapie, a causa dell'età avanzata, della presenza di comorbidità o di altri fattori ritenuti incompatibili con l'utilizzo di tali trattamenti (pazienti non fit).

CLL non precedentemente trattata, con delezione 17p o mutazione TP53

E' disponibile un solo studio di fase II, singolo braccio, di idelalisib+rituximab in 64 pazienti con CLL non precedentemente trattata arruolati in diversi centri US. Solo un piccolo sottogruppo di pazienti (**n=9**) aveva una delezione 17p o mutazione TP53. L'ORR (endpoint primario) era stato del 100% nei pazienti con delezione 17p/TP53 e del 97% nella popolazione totale. Avevano avuto eventi avversi di grado ≥ 3 57 pazienti (89.1%).

La LG NCCN e Dynamed non prevedono l'uso di idelalisib in prima linea in questi pazienti.

Le LG dell'Emilia-Romagna e del Veneto non hanno fornito raccomandazione circa l'impiego in prima linea di terapia di idelalisib in associazione a rituximab, in quanto all'epoca della loro stesura si era in attesa della valutazione di sicurezza di EMA.

La LG ESMO (update online) afferma che i pazienti con delezione/mutazione TP53 hanno una prognosi scadente anche dopo trattamento con FCR. Perciò, si raccomanda che questi pazienti siano trattati in prima linea con ibrutinib (inibitore Btk). A causa di severe complicanze infettive, l'inibitore PI3K idelalisib associato a rituximab è raccomandato in prima linea solo in pazienti non idonei a inibitori Btk, se si adotta una adeguata profilassi anti-infettiva e se si seguono idonee misure per la prevenzione delle infezioni.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA

CLL recidivata/refrattaria

Il NICE raccomanda idelalisib, in combinazione con rituximab, per pazienti adulti con CLL quando la malattia è stata trattata ma è recidivata entro 24 mesi dal trattamento, solo se la Ditta fornisce il farmaco con lo sconto concordato nel "simple discount agreement".

Idelalisib (Zydelig®) è accettato con restrizioni nel NHS Scotland (in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, prendendo in considerazione i benefici del PAS che migliora la costo efficacia di idelalisib).

La HAS francese nel 2015 ha effettuato la seguente valutazione in termini di ASMR (beneficio aggiuntivo nella pratica assistenziale), un parametro basato su 5 livelli (I=alto, V=nessuno): ZYDELIG in combinazione con rituximab, come IMBRUVICA come monoterapia, fornisce un beneficio clinico aggiuntivo moderato (ASMR III) nella strategia terapeutica di pazienti adulti affetti da CLL che hanno ricevuto almeno un trattamento precedente.

La Commissione pCODR (Canada) raccomanda il rimborso di idelalisib, quando usato in combinazione con rituximab, per il trattamento di pazienti con CLL recidivata, a patto che la costo-efficacia sia migliorata ad un livello accettabile.

La valutazione IQWiG (giugno 2016) conclude che in nessuno degli scenari esaminati (pazienti con CLL recidivata con indicazione alla chemioterapia, pazienti con CLL recidivata senza indicazione alla chemioterapia, continuazione del trattamento in pazienti con CLL e con delezione 17p non idonei alla chemioterapia e che avevano già ricevuto idelalisib in prima linea) è dimostrato un beneficio aggiuntivo di idelalisib.

Per NCPE (Irlanda), a seguito della valutazione di costo-efficacia, nei pazienti con CLL che hanno ricevuto una precedente terapia, idelalisib (in combinazione con rituximab) non è considerato costo-efficace e quindi non se ne raccomanda il rimborso.

CLL non precedentemente trattata, con delezione 17p o mutazione TP53

Nel pagina web del documento NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta359>), si ricorda che a Settembre 2016 l'EMA ha rivisto il farmaco idelalisib e ne ha modificato l'autorizzazione, e che ora il farmaco è autorizzato, in prima linea, per il trattamento della CLL in presenza di delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti che non sono eligibili ad alcuna altra terapia. Ricorda inoltre che nell'autorizzazione sono state incluse informazioni aggiuntive sul rischio di infezioni.

HAS Francia: A seguito della revisione fatta dall'EMA delle indicazioni d'uso nei pazienti con CLL con delezione 17P è stata effettuata una rivalutazione nel 2016, concludendo che nei pazienti con CLL e delezione 17P o mutazione TP53 il farmaco è indicato in associazione a rituximab in prima linea solo quando non è possibile alcun altro trattamento.

Idelalisib (Zydelig®) è accettato con restrizioni nel NHS Scotland (come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17P o mutazione TP53 non idonei a chemio-immunoterapia), prendendo in considerazione i benefici del PAS che migliora la costo efficacia di idelalisib.

La valutazione IQWiG (giugno 2016) conclude che in nessuno degli scenari esaminati (pazienti con CLL recidivata con indicazione alla chemioterapia, pazienti con CLL recidivata senza indicazione alla chemioterapia, continuazione del trattamento in pazienti con CLL e con delezione 17p non idonei alla chemioterapia e che avevano già ricevuto idelalisib in prima linea) è dimostrato un beneficio aggiuntivo di idelalisib.

Per NCPE (Irlanda), a seguito della valutazione di costo-efficacia, per l'uso come prima linea in pazienti con delezione 17P o mutazione TP53 non idonei a chemio-immunoterapia, idelalisib (in combinazione con rituximab) non è considerato costo-efficace e quindi non se ne raccomanda il rimborso.

Stima dell'impatto economico a livello Regionale

Il costo del trattamento con Idelalisib + rituximab per singolo paziente è di circa €52.000 assumendo una durata media di trattamento di un anno; dal secondo anno in poi il trattamento non prevede più l'associazione con rituximab pertanto il costo del trattamento dal secondo anno in poi è di € 34.500. Ipotizzando 80 pazienti all'anno l'impatto annuale su budget regionale nel primo anno di trattamento rispetto ad imbruvica è di circa 43.000€.

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 disponibili sulle alternative terapeutiche **in pazienti adulti con Leucemia Linfatica Cronica recidivata** da un precedente trattamento e con controindicazioni a trattamenti citotossici, tenendo conto della rivalutazione fatta dall'EMA circa il rapporto benefici/rischi sull'uso di idelalisib, dei pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione valuta come proponibile l'utilizzo di Idelalisib in associazione a rituximab in pazienti adulti con Leucemia Linfatica Cronica recidivata entro 24 mesi da un precedente trattamento, valutando la miglior opzione terapeutica per il paziente tra idelalisib+ rituximab e ibrutinib sulla base della situazione clinica della malattia e della presenza di eventuali controindicazioni all'uso di uno dei due farmaci.

Sulla base delle stesse considerazioni, delle limitate evidenze disponibili e tenendo conto della rivalutazione fatta dall'EMA, la Commissione ritiene che nei **pazienti adulti con CLL portatori di delezione 17P o mutazione TP53** il trattamento in prima linea con idelalisib in associazione a rituximab dovrebbe essere riservato solo a pazienti non eligibili ad altri trattamenti, e considerando attentamente le Avvertenze speciali sull'uso del farmaco.

Si sottolinea che i pazienti trattati con la combinazione Idelalisib + rituximab devono essere valutati e gestiti attentamente per prevenire possibili effetti tossici, in particolare infettivi ed epatici, considerando attentamente le Avvertenze speciali sull'uso del farmaco.

Ipotizzando un uso coerente con queste indicazioni, il numero di pazienti da trattare annualmente in regione con idelalisib dovrebbe essere limitato, pur se difficilmente quantificabile (intorno a 50-80 pazienti/anno).