

SINTESI

BESPONSA® (inotuzumab ozogamicin)

Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Inotuzumab ozogamicin è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinasi (TKI).

Il farmaco è stato approvato da AIFA con G.U. Serie Generale n. 130 del 07 giugno 2018.

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Il trial INO-VATE ALL (Kantarjian et al. 2016) è uno studio in aperto di fase III, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, di confronto dell'efficacia di inotuzumab ozogamicin versus scelta del medico (investigator's choice: fludarabina, citarabina e G-CSF [FLAG]; citarabina ad alto dosaggio [HIDAC]; citarabina e mitoxantrone) condotto su pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) recidivante o refrattaria, CD22-positiva, con cromosoma Philadelphia (Ph)-positivi o Ph-negativi per ricevere il loro primo o secondo trattamento di salvataggio. Sono stati arruolati 326 pazienti adulti, randomizzati con rapporto 1:1. Lo studio prevedeva due end-point primari: la percentuale di pazienti con remissione ematologica (remissione completa [CR] o remissione completa con recupero ematologico incompleto [CRi]) e la sopravvivenza globale (OS).

Nel braccio di controllo, 162 pazienti sono stati randomizzati ma soltanto 143 soggetti hanno ricevuto il trattamento: FLAG (n=102 [93 hanno ricevuto il trattamento]), mitoxantrone/citarabina (N=38 [33 hanno ricevuto il trattamento]) o HIDAC (N=22 [17 hanno ricevuto il trattamento]).

Nel braccio sperimentale, invece, i 164 pazienti randomizzati sono stati tutti trattati.

L'analisi dell'endpoint primario "CR o CRi" è stata prevista solo sui primi 218 pazienti (109 in inotuzumab e 109 in controllo); il tasso di CR o CRi era significativamente più alto in inotuzumab rispetto al controllo (80,7% [95% CI 72,1-87,7] vs 29,4% [95% CI 21,0-38,8], $P < 0,001$). Il tasso di risposta "CR o CRi" nel gruppo di controllo è risultato inferiore a quanto atteso nel protocollo (37%).

Per l'analisi di sopravvivenza, basata su 326 pazienti, non sono descritte le caratteristiche della popolazione dopo randomizzazione nei due bracci.

Nessun vantaggio di sopravvivenza globale è stato dimostrato a favore del braccio trattato con Inotuzumab. Le mediane di sopravvivenza erano 7,7 mesi (95% CI 6,0-9,2) nel trattamento sperimentale e 6,7 mesi (95% CI 4,9-8,3) nel controllo, hazard ratio 0,77 (97,5% CI 0,58-1,03) ($P = 0,04$). Tra tutti i 326 pazienti randomizzati, la probabilità di sopravvivenza nei primi 14 mesi è sovrapponibile, mentre a 24 mesi è stata del 22,6% nel braccio sperimentale e del 9,6% nel braccio della chemioterapia scelta dallo sperimentatore. L'assenza del requisito di proporzionalità del rapporto di rischi nel tempo rende la stima di HR con modello di Cox inappropriata.

Il principale effetto avverso è la malattia veno-occlusiva epatica, verificatasi più frequentemente in inotuzumab rispetto al controllo (14% vs 2%).

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA

NICE (Settembre 2018): Il NICE raccomanda inotuzumab ozogamicin solo se l'azienda produttrice lo rilascia in base all'accordo commerciale. Le evidenze prodotte dal clinical trial non mostrano un beneficio in termini di sopravvivenza globale per i soggetti trattati con inotuzumab ozogamicin rispetto a quelli che hanno ricevuto FLAG, citarabina ad alte dosi o citarabina con mitoxantrone. Tale conclusione è basata sulle mediane di sopravvivenza (7,7 per inotuzumab ozogamicin versus 6,7 per la terapia standard) dell'analisi ITT. Tale differenza non è statisticamente significativa.

SMC (Maggio 2018): La valutazione della evidenza di miglioramento della sopravvivenza è basata sulla considerazione che, seppure il risultato della differenza tra le mediane non sia statisticamente significativo

rispetto all'analisi pianificata, l'EMA ha considerato l'approccio dello studio molto cauto e che i risultati dello studio sono statisticamente significativi in accordo ai principi statistici riconosciuti. Questa visione è stata condivisa da consulenti statistici del SMC.

Questa raccomandazione tiene in considerazione il PAS che migliora la costo-efficacia di inotuzumab ozogamicin e quindi è da considerarsi valida in funzione della permanenza del PAS o di un prezzo di listino equivalente o inferiore.

CADTH (Luglio 2018): Il rimborso di inotuzumab ozogamicin è raccomandato solo a condizione che la costo-efficacia sia migliorata a livelli di accettabilità. In caso la condizione non venga soddisfatta, inotuzumab ozogamicin non è raccomandata per il rimborso.

Questa raccomandazione è stata rilasciata poiché inotuzumab ozogamicin ha dimostrato un beneficio clinico netto basato su un miglioramento significativo della PFS, un profilo di tossicità moderato ma accettabile ed un effetto non peggiorativo della QoL. Comunque, il gruppo di valutazione (pERC) riconosce che non c'è stata una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza per tutte le cause rispetto alla chemioterapia.

NCPE (Settembre 2018): raccomanda di non rimborsare inotuzumab a meno che venga migliorata la costo-efficacia rispetto ai trattamenti esistenti.

HAS (Gennaio 2018): Tenuto conto dell'assenza di una dimostrazione di superiorità di Besponsa sulla sopravvivenza globale, del maggior tasso di remissione ematologica (80.7% versus 29.4%) e del più frequente accesso alla trapianto di cellule emopoietiche (unico trattamento curativo in questo stadio di malattia, 43% versus 11%), delle più elevata mortalità a 100 giorni post- trapianto rispetto alla chemioterapia standard (26% versus 6%), della maggior frequenza di malattia veno-occlusiva epatica (13.4% versus 0.7%) e del rilevante bisogno clinico, la commissione ritiene che Besponsa non apporti un miglioramento del beneficio clinico (ASMR V) rispetto alla chemioterapia standard. La commissione condiziona il mantenimento di un giudizio favorevole di rimborso ai risultati ottenuti attraverso un registro (raccolta esaustiva) dei pazienti trattati, al fine di conoscere il profilo dei pazienti nella reale pratica clinica, per la durata di 2 anni.

AIFA: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto di Besponsa® e la qualità delle prove a supporto dell'efficacia e della sicurezza del farmaco sono stati valutati e considerati come moderati. Per tali ragioni si riconosce a Besponsa® una innovatività condizionata di 18 mesi (dal 08/06/2018 al 07/11/2019).

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con inotuzumab ozogamicin per singolo paziente è di circa € 52.000 per un paziente che raggiunge una CR/CRi e sarà sottoposto a HSCT, di circa € 178.000 per un paziente che non raggiunge una CR/CRi.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di inotuzumab ozogamicin, si stima in Regione un totale massimo di circa 10 pazienti l'anno.

Pertanto l'impatto sul budget regionale rispetto a Blynicyto risulta essere -€ 820.767 per Besponsa® (paziente che raggiunge una CR/CRi e sarà sottoposto a HSCT) e di € 440.773 per Besponsa® (paziente che non raggiunge una CR/CRi)

*I dati dei costi si riferiscono a febbraio 2019 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 dei dati disponibili, ed in particolare delle criticità dello studio, dell'assenza di un dimostrato beneficio di sopravvivenza e del costo elevato, si propone l'utilizzo di inotuzumab ozogamicin in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria, tenendo conto delle seguenti indicazioni:

- i pazienti adulti con LLA positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI);
- i pazienti candidabili al trattamento devono avere caratteristiche analoghe a quelli inclusi nel trial registrativo, con attenzione alla valutazione della buona funzionalità epatica;
- l'uso del farmaco deve essere limitato alle recidive precoci chemoresistenti e alle recidive refrattarie franche.

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.