



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490 dell'11 aprile 2011)

*Documento relativo a:*

OFATUMUMAB

Settembre 2011

## Ofatumumab

### Indicazioni registrate

Ofatumumab è indicato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.

Il trattamento prevede 8 somministrazioni e.v. settimanali seguito da 4 somministrazioni mensili. La prima dose è di 300 mg, le successive dosi (dosi 2-12) sono di 2000 mg. E' raccomandata la premedicazione con antiistaminici, paracetamolo e steroidi.

### Trattamento di riferimento disponibile

L'aggiunta di un anticorpo monoclonale anti CD20 (rituximab) alla migliore combinazione chemioterapica disponibile (fludarabina e ciclofosfamide) aumenta significativamente la percentuale di risposta e la progressione libera da malattia sia in prima linea che in seconda linea. L'aggiunta di rituximab a fludarabina e ciclofosfamide in prima linea produce un miglioramento della sopravvivenza rispetto a fludarabina e ciclofosfamide da sole.

Nonostante la LLC risponda alla terapia di prima linea nel 60-90% dei casi, virtualmente tutti i pazienti ricadono, divengono refrattari al trattamento di seconda e di terza linea e soccombono alla progressione di malattia o alle infezioni che insorgono in seguito ad un profondo stato immunodepressivo.

La disponibilità di anticorpi monoclonali efficaci e poco tossici può rappresentare un'opportunità terapeutica in pazienti in fase avanzata di malattia.

#### a) Resistenza a fludarabina

L'anticorpo anti-CD52 alemtuzumab produce risposte nel 30-50% dei casi resistenti e recidivati dopo terapia con regimi contenenti fludarabina<sup>1</sup>. L'anticorpo monoclonale rituximab da solo non ha significativa attività clinica alle dosi di comune impiego, mentre a dosi più alte può produrre risposte in un 20% dei casi.<sup>2</sup> La combinazione di alte dosi di prednisone associate a rituximab ha prodotto un 78% di risposte in 37 pazienti.<sup>3</sup>

#### b) Resistenza a fludarabina e ad alemtuzumab (FA-ref)

Non vi è un trattamento standard per i pazienti FA-ref, in quanto si tratta di pazienti a prognosi severa e quasi sempre profondamente immunodepressi. I trattamenti impiegati in questi pazienti sono i più vari; in uno studio monocentrico è stata analizzata una casistica di 99 pazienti trattati con anticorpi monoclonali, agenti citostatici in monoterapia, regimi di combinazione includenti analoghi delle purine, regimi di combinazione intensivi (i.e. CHOP-like o regimi contenenti platino) e trapianto di midollo allogenico. Questi trattamenti hanno prodotto risposte nel 20-30% dei casi, un *time to treatment failure* mediano di 2-3 mesi e una sopravvivenza mediana di 9 mesi, con frequenti eventi avversi severi, tra i quali spiccano le infezioni gravi, osservate nel 54% dei casi. Sono state registrate morti precoci (entro due mesi dall'inizio del trattamento) nel 13% dei casi.<sup>4</sup>

### Meccanismo d'azione

Ofatumumab è un anticorpo anti CD20 che si lega ad un epitopo diverso rispetto a rituximab e induce una lisi complemento mediata più efficiente in vitro. Altri meccanismi d'azione sono rappresentati dalla *antibody-dependent cell-cytotoxicity* (ADCC) e, in misura minore, da lisi cellulare diretta.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

In uno studio di fase I/II, ofatumumab utilizzato alle dosi per le quali è stata poi ottenuta la registrazione ha indotto una risposta nel 50% dei pazienti con LLC recidivata o refrattaria.<sup>5</sup> In questo studio sono state registrate infezioni nel 51% dei pazienti, in larga prevalenza (88%) di grado 1-2.

In un successivo studio multicentrico internazionale<sup>6</sup> sono stati trattati 59 pazienti FA-ref aventi le caratteristiche riportate di seguito:

- età compresa tra 41-86 anni, mediana 64
- refrattarietà a fludarabina (almeno due cicli) e ad alemtuzumab (almeno 12 dosi)
- malattia progressiva secondo i criteri NCI

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- aspettativa di vita di almeno 6 mesi
- performance status ECOG compreso tra 0 e 2
- stadio avanzato (Rai III-IV) nel 54% dei casi
- linee di trattamento precedenti: 1-14 linee (mediana 5 linee).

I criteri di esclusione considerati sono stati:

- ECOG 3-4
- infezione attiva
- sierologia positiva per epatite B
- sindrome di Richter
- coinvolgimento del SNC
- cardiomiopatia sintomatica
- terapia anti LLC nelle 4 settimane precedenti o trapianto di midollo.

I dati di efficacia nei 59 pazienti sono riassumibili come di seguito:

- il 93% dei pazienti ha ricevuto almeno 8 somministrazioni, il 54% dei pazienti ha ricevuto tutte le 12 infusioni previste;
- risposte globali (complete + parziali), mantenute per almeno due mesi, nel 58% dei pazienti; il 31% dei pazienti ha avuto malattia stabile;
- le risposte erano indipendenti dall'età, dallo stadio, dal sottogruppo citogenetico, incluso il 17p- che includeva 17 pazienti, dalla precedente terapia con rituximab e con regimi contenenti fludarabina;
- tempo mediano alla risposta di 1,8 mesi;
- la risposta al trattamento si osservava entro 2 mesi nell'80% dei pazienti;
- i sintomi costituzionali scomparivano per almeno due mesi nel 48% dei pazienti, l'anemia e la piastrinopenia miglioravano nel 50% dei pazienti;
- la durata mediana della risposta misurata dal momento della comparsa della risposta stessa era di 7,1 mesi (95% CI, 3,7 a 7,6 mesi);
- la PFS (misurata dalla prima somministrazione di Ofatumumab) era di 5,7 mesi (95% CI 4,5 – 8,0 mesi);
- sopravvivenza mediana di 13,7 mesi. Sopravvivenza significativamente maggiore nei pazienti che avevano risposto al trattamento (mediana alla *landmark analysis* alla dodicesima settimana non raggiunta nei responder vs 9,8 mesi nei non responder, P=0,0424).

I dati di tossicità sono indicati qui di seguito:

- reazioni infusionali sono state osservate nel 64% dei pazienti, in prevalenza in occasione della prima e seconda infusione, <5% di queste era di grado 3-4,
- infezioni nel 20% dei pazienti; di grado 3-4 nel 12% dei pazienti;
- neutropenia nel 19% dei pazienti; di grado 3-4 nel 14% dei pazienti;
- tosse, diarrea, dispnea, rash cutaneo, febbre, nell'8% dei casi ciascuno, quasi sempre di grado 1-2
- astenia e nausea nel 5% dei pazienti, sempre di grado 1-2;
- anemia nel 3% dei pazienti, sempre di grado 1-2;
- cinque pazienti sono deceduti per infezione entro 30 giorni dalla sospensione del trattamento;
- altri 3 pazienti su 79 del gruppo bulky-fluda refractory, non incluso in questa valutazione, sono deceduti per infezione dopo 30 giorni dalla sospensione del trattamento;
- in tutto i decessi per infezione dei due gruppi (FA-ref e BF ref) erano 8/138 pazienti.

### Considerazioni generali

L'impiego di ofatumumab è registrato in un sottogruppo di pazienti affetti da LLC refrattaria ad almeno un regime contenente fludarabina e ad almeno un regime contenente alemtuzumab.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

I pazienti aventi queste caratteristiche hanno ad oggi una bassa probabilità di ottenere una risposta con le terapie alternative disponibili e hanno una elevatissima probabilità di sviluppare infezioni severe. I livelli di linfociti CD4 circolanti dopo alemtuzumab rimangono bassi per 6-12 mesi dopo il termine del trattamento e, in genere, la PFS indotta da alemtuzumab in seconda linea nei pazienti refrattari a fludarabina è di pochi mesi. Quindi il paziente che progredisce e richiede terapia dopo aver sviluppato resistenza a fludarabina e ad alemtuzumab è profondamente immunodepresso.

### Costo

La scheda tecnica di ofatumumab indica di somministrare 300 mg come dose di carico e 2000 mg come dose di mantenimento. Lo schema infusionale prevede 8 infusioni settimanali consecutive, seguite 4-5 settimane dopo, da 4 infusioni mensili consecutive (ovvero ogni 4 settimane).

Il prezzo ex-factory<sup>a</sup> di una fiala contenente 100 mg è di 217,50 €; quindi, la dose di carico costa 652,51 € e ogni dose di mantenimento 4350,07 €.

### Conclusioni

La CRF, riconoscendo che studi randomizzati sono molto difficili da condurre in questo sottogruppo di pazienti ad alto rischio e per i quali non vi è una terapia standard, esprime parere favorevole all'inserimento di ofatumumab nel Prontuario Terapeutico Regionale, con la duplice raccomandazione di:

- a) offrire questa terapia ai pazienti che soddisfino i criteri di inclusione dello studio pubblicato da Wierda et al. su *J Clin Oncol* 2010; 28:1749-1755, riassunti nella tabella 1 di questo elaborato;
- b) monitorare la risposta dopo 2 mesi di trattamento per verificare l'opportunità della prosecuzione della terapia.

### Bibliografia

1. Stilgenbauer S et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:3994-4001.
2. O'Brien S. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2165-2170.
3. Bowen DA et al, *Leuk Lymphoma* 2007; 48:2412-7.
4. Tam C et al; *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1931-9.
5. Coiffier B et al. *Blood* 2008; 111: 1094.
6. Wierda et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1749-1755.

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 settembre 2011

---

<sup>a</sup> Senza lo sconto obbligatorio previsto per le strutture pubbliche.