

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Leucemia linfatica cronica (LLC) (I e II linea di terapia). Idelalisib+rituximab Ibrutinib

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 50
Maggio 2016

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Donati Caterina - *Farmacista, IRST Meldola (FC)*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria - *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Formoso Giulio - *Farmacista-metodologo, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
• Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2016

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Raccomandazioni evidence-based *sui Farmaci per la Leucemia linfatica cronica (LLC), I e II linea di terapia, Ibrutinib e idelalisib.* Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare. Maggio 2016.

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 5
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 6
Contesto clinico	pag. 8
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 10
Bibliografia	pag. 20
Appendice 1. Metodologia	pag. 21
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 22

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci onco-ematologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili. La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso fino ad oggi utilizzata, allo scopo di favorire il monitoraggio regionale dell'applicazione delle raccomandazioni prodotte attraverso analisi periodiche dei reali consumi nei singoli contesti locali. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

I dati provenienti dal monitoraggio verranno periodicamente discussi all'interno del gruppo GReFO ed inviati a tutti i Centri oncologici, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici della Regione.

Contesto

Nel presente documento, si riportano le raccomandazioni del Panel sui farmaci disponibili per il trattamento della Leucemia linfatica cronica (LLC), I e II linea di terapia: Ibrutinib e idelalisib+rituximab.

Quesiti clinici

La disponibilità dei nuovi farmaci idelalisib e ibrutinib per il trattamento della Leucemia Linfatica Cronica (LLC), recidivante refrattaria pone i seguenti quesiti clinici:

Leucemia Linfatica Cronica (LLC), recidivante refrattaria, in 2° linea di terapia

1. Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **idelalisib in associazione a rituximab**?
2. Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **ibrutinib**?

Leucemia Linfatica Cronica (LLC), in presenza di delezione del 17p o mutazione del TP53, in prima linea di terapia

3. Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), **in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53**, non idonei alla chemioimmunoterapia, è raccomandabile l'impiego in prima linea di terapia di **idelalisib in associazione a rituximab**?
4. Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), **in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53**, per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata, è raccomandabile l'impiego di ibrutinib in prima linea di terapia ?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare le raccomandazioni che seguono.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Idelalisib (Zydelig®) è indicato :

1. in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da **leucemia linfatica cronica (LLC)**:

- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o
- come trattamento di prima linea in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia

2. Zydelig® è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da **linfoma follicolare (follicular lymphoma, FL)** refrattario a due precedenti linee di trattamento.

Ibrutinib (Imbruvica®) è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti con **linfoma mantellare (MCL)** recidivato o refrattario.
- il trattamento di pazienti adulti con **leucemia linfocitica cronica (CLL)** che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea in presenza della delezione del 17p o la mutazione TP53 per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata.
- il trattamento di pazienti adulti con **macroglobulinemia di Waldenström (WM)** che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata. (*non ancora rimborsato*).

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico 1

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **idelalisib in associazione a rituximab**?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, **idelalisib** in associazione a **rituximab**, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 2

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **ibrutinib**?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, **ibrutinib**, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 3

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), **in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53**, non idonei alla chemio-immunoterapia, è raccomandabile l'impiego in prima linea di terapia di **idelalisib in associazione a rituximab**?

Raccomandazione

Non formulata

Raccomandazione non formulata in coerenza con quanto comunicato da EMA ed AIFA in termini di raccomandazioni temporanee sulla sicurezza del farmaco.

Riassunto delle Raccomandazioni temporanee di EMA/AIFA:

- *Non deve essere iniziato un trattamento di prima linea con idelalisib in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) con delezione 17p o mutazione TP53.*
- *Per i pazienti affetti da LLC con delezione 17p o mutazione TP53 già in trattamento con idelalisib come terapia di prima linea, i medici devono valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio individuale e decidere se proseguire il trattamento*

Il Panel rimane in attesa degli aggiornamenti e delle decisioni di EMA/AIFA

Quesito clinico 4

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC), **in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53**, per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata, è raccomandabile l'impiego di ibrutinib in prima linea di terapia ?

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica [LLC], con presenza di delezione del cromosoma 17p o mutazione di TP53, non idonei alla chemioimmunoterapia, **ibrutinib** potrebbe essere utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: BASSA ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole
(votazioni vedi nel testo del documento)

Uso atteso dei farmaci per LLC nella regione Emilia-Romagna:

Poiché i due farmaci, idelalisib+rituximab e ibrutinib, competono per la stessa indicazione terapeutica, tipologia di pazienti e linea di terapia e considerato che per entrambi i farmaci è stata formulata una raccomandazione positiva debole, il Panel ha deciso di esprimere un'una stima di uso atteso complessiva per i due farmaci nei pazienti con LLC, recidivata o refrattaria, dopo almeno una linea di terapia (compreso l'uso in prima linea nei pazienti con mutazione TP53 o del 17p).

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con **idelalisib+rituximab o con ibrutinib** corrisponde a circa **250 pazienti/anno** in Emilia Romagna.

Il panel concorda che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, (ad es: coagulopatie per ibrutinib e problematiche epatiche per idelalisib) il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità**.

Contesto clinico

La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) è un disordine linfoproliferativo cronico che coinvolge i B linfociti CD5 positivi e che rientra tra le neoplasie a cellule B-mature nella classificazione WHO.

B-LLC è la leucemia dell'adulto più diffusa nei Paesi occidentali, dove rappresenta circa il 25-30% di tutte le leucemie, ed ha incidenza riferita a 100.000 abitanti, compresa tra 2-6 casi/anno.

L'età mediana alla diagnosi è 70 anni, e l'incidenza aumenta da 1 caso/anno/100.000 abitanti nella fascia 40-50 anni a 20 casi nella fascia 70-80 anni. Oltre il 40% delle B-LLC è diagnosticata ad un'età >75 anni, mentre meno del 10% prima dei 50 anni.

La B-LLC colpisce più comunemente gli individui di sesso maschile, in un rapporto di 2:1 rispetto alle femmine. Più del 80% dei pazienti con B-LLC sopravvive 5 o più anni.

Una chemioimmunoterapia comprendente fludarabina e rituximab - con o senza ciclofosfamide - ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con questa patologia.

Tuttavia, la terapia della B-LLC deve essere definita nell'ambito di un articolato processo decisionale, che tenga presente:

- a) l'età e le condizioni cliniche generali del paziente;
- b) le caratteristiche cliniche della malattia;
- c) le caratteristiche biologiche.

Proprio una di queste ultime, la delezione del braccio corto del cromosoma 17 (del17p) si associa a un'elevata resistenza nei confronti della chemioterapia, che non viene superata nemmeno dall'aggiunta di rituximab. La Delezione del 17p viene rilevata nel 5-8% dei pazienti non ancora sottoposti a chemioimmunoterapia. Inoltre, le mutazioni di TP53 vengono riscontrate nel 4-37% dei pazienti con LLC, e sono state associate con una cattiva prognosi in numerosi studi. Tra i casi con del (17p), la maggior parte (>80%) presenta mutazioni di TP53. Entrambe le alterazioni genetiche caratterizzano una categoria di pazienti ad altissimo rischio, la cui sopravvivenza mediana è inferiore ai 24 mesi.

Un'altra categoria ad alto rischio è rappresentata dai pazienti che recidivano entro i 24 mesi dopo un trattamento di chemioimmunoterapia di I linea.

Il trattamento precoce degli stadi iniziali o intermedi nei pazienti con malattia stabile e asintomatica non prolunga la sopravvivenza rispetto alla terapia somministrata al momento dell'evoluzione clinica. I principali criteri che pongono indicazione all'inizio della terapia (**Lin SL, 2009**) sono elencati in Tabella.

- Sintomi sistemici riferibili alla malattia:
perdita di peso (>10% di peso corporeo in 6-12 mesi)
febbre (>38 °C per più di 2-6 settimane)
prurito intenso
astenia che limita le normali attività

- Localizzazioni di malattia:
 - adenopatie bulky
 - splenomegalia e/o epatomegalia progressiva o sintomatica
 - > 300.000 linfociti periferici

- Progressione di malattia:
 - linfoadenopatie progressive
 - aumento della linfocitosi con raddoppio della conta < 6 mesi (si consideri valore di partenza >30.000 se questo è l'unico criterio che indica il trattamento)

- Complicanze:
 - anemia emolitica o piastrinopenia autoimmune poco responsiva agli steroidi
 - manifestazioni paraneoplastiche riferibili alla malattia non responsive ad altre terapie

Tabella 1: Criteri di inizio del trattamento

Terapia di I linea.

Lo standard di trattamento nei pazienti giovani e nella minoranza di anziani che presentano condizioni generali ottimali è la combinazione fludarabina (F), ciclofosfamide (C) e rituximab (R), secondo lo schema FCR. I pazienti trattati con FCR nel trial CLL8 presentavano una sopravvivenza libera da progressione pari al 38% e una sopravvivenza pari al 69,4% dopo una mediana di osservazione pari a 5,9 anni. La combinazione bendamustina e rituximab si è dimostrata efficace e a minor incidenza di effetti collaterali e può rappresentare una valida alternativa a FCR, specialmente nel paziente meno giovane o anziano in buone condizioni. Nei pazienti anziani e in presenza di comorbidità, il clorambucile associato agli anticorpi monoclonali anti CD20 rappresenta una rilevante opzione terapeutica.

Prima dell'introduzione in commercio dei nuovi farmaci idelalisib e ibrutinib, era difficile definire un programma terapeutico nei pazienti con delezione del 17p o con mutazione di TP53, in quanto anche con FCR, solo il 18% di questi pazienti risultava libero da progressione a 3 anni.

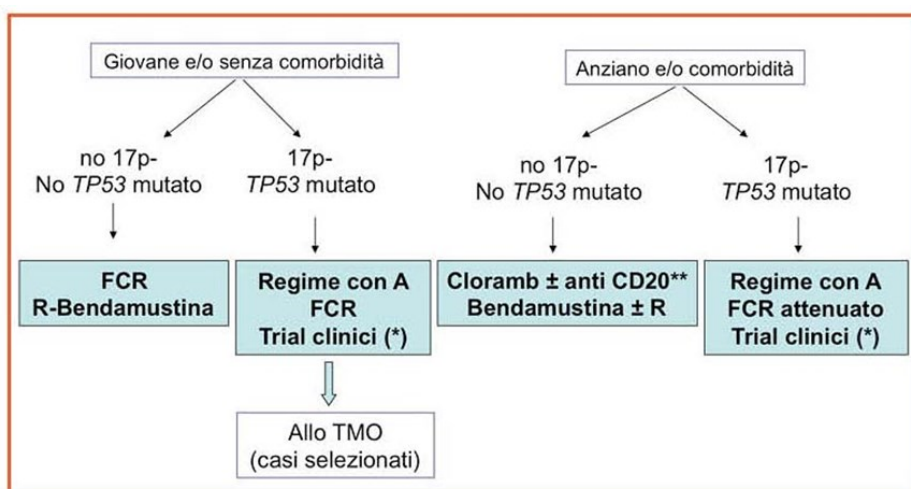


Figura 1: Principali opzioni per la Terapia di prima linea nel paziente con LLC (l' algoritmo si riferisce ai trattamenti disponibili prima dell'arrivo dei nuovi farmaci idelalisib e ibrutinib).

Terapia di II linea.

In pazienti con recidiva di LLC, il trattamento utilizzato in prima linea può essere ripetuto qualora la durata della remissione ottenuta con i moderni regimi chemioimmunoterapici di prima linea, sia di almeno 24-36 mesi. Ofatumumab ha dimostrato efficacia e buona tolleranza ed è approvato per l'uso clinico in Europa nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab. Analoga efficacia è stata dimostrata nei pazienti refrattari a fludarabina con malattia bulky. Tuttavia, prima dell'introduzione in commercio di ibrutinib e idelalisib i risultati terapeutici erano molto deludenti.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogenico si è dimostrato capace di indurre risposte cliniche prolungate, con progressiva negativizzazione del residuo leucemico in una percentuale di pazienti, grazie all'effetto immunomediato. La sopravvivenza a 5 anni è di circa il 50% e la mortalità non associata a recidiva risulta del 20% circa. I pazienti giovani resistenti o recidivati entro 12 mesi dopo chemioimmunoterapia e i pazienti con delezione 17p potrebbero essere candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche.

Contesto clinico e terapie disponibili tratti da "Ematologia in progress", trattato di online, aggiornamento sulle principali tematiche di interesse ematologico. Sezione su Leucemia Linfatica Cronica. Antonio Cuneo, Gian Matteo Rigolin (4 marzo 2015).

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **idelalisib in associazione a rituximab**?

Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili: idelalisib + rituximab

Di seguito si riporta la descrizione dello studio registrativo, di fase III, di idelalisib in associazione al rituximab nel trattamento della Leucemia Linfatica Cronica in seconda linea di terapia

Evidenze disponibili (Furman R. et al. *N Eng J Med* 2014)

Lo studio registrativo principale è un RCT, di fase III, in doppio cieco in cui 220 pazienti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC), in progressione dopo l'ultimo trattamento, sono stati randomizzati a ricevere idelalisib per via orale, alla dose di 150 mg due volte al giorno in associazione a rituximab e.v. (alla dose di 375 mg/m² per la prima somministrazione e di 500 mg/m² per le successive 7 dosi) oppure placebo più rituximab. La durata prevista dello studio era fino a progressione o tossicità inaccettabile. Lo studio era stratificato sulla base della presenza della delezione del 17q o di altre mutazioni del gene TP53 o dello stato mutazionale di IGHV, fattori prognostici negativi. I pazienti, inclusi nello studio, erano pazienti con LLC, prevalentemente in stadio avanzato, recidivati dopo l'ultimo trattamento (progressione di malattia dopo 6 mesi o più dal precedente raggiungimento della risposta completa o parziale) o refrattari* e non erano in grado di ricevere altri trattamenti citotossici per diversi motivi come una ridotta funzionalità renale, (stima della clearance creatinina mediana: 62-61 ml/min (nei due bracci) o presenza di comorbidità non legate alla LLC, misurata attraverso la scala CIRS (Cumulative illness rating scale, range da 0 a 56, in cui i valori più alti indicano un aumentato numero o gravità delle patologie coesistenti), il punteggio medio era di 8 in entrambi i bracci di trattamento. Età mediana dei pazienti era di 71 anni e il 35% circa dei pazienti aveva una ridotta funzionalità midollare. La durata mediana della malattia era di circa 9 anni, la delezione del 17q o altre mutazioni del TP53 erano presenti in più del 40% dei pazienti. La mediana dei precedenti regimi terapeutici effettuati era di 3.

L'esito principale dello studio era la **Progression Free Survival (PFS)**; esiti secondari erano il tasso di **risposta globale e completa, la risposta linfonodale e la sopravvivenza globale**.

I criteri utilizzati per la definizione dei tassi di risposta e di progressione erano quelli dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), valutati da una commissione indipendente, in cieco rispetto al trattamento assegnato.

Lo studio è stato interrotto prima della fine programmata per maggiore efficacia del trattamento idelalisib+rituximab. **A 6 mesi** di follow-up la percentuale di **pazienti liberi da progressione** era del **93% e 46%** rispettivamente nei bracci idelalisib+ rituximab vs placebo+ rituximab (HR^o: 0.15; 95%CI 0.08-0.28); la durata mediana della PFS nei pazienti del gruppo placebo è stata di 5.5 mesi, mentre nei pazienti del gruppo idelalisib non è stata raggiunta.

Ref.	Tipo studio	Intervento (110 pz)	Controllo (110 pz)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenza
Furman NEJM 2014	RCT in doppio cieco. Stratificato per presenza di del 17p o mutazioni del TP53.	Idelalisib cpr 150 mg/bid,+ Rituximab e.v. 375 mg/m ² (1° dose); 500 mg/m ² per 7 dosi. Somm. rituximab per circa 6 mesi	Placebo + rituximab	PFS* - Progression Free Survival	OS - Overall Survival Tassi di risposta globale e completa Risposta linfonodale	MODERATA
*PFS definita come intervallo dalla randomizzazione alla progressione di malattia o morte per qualsiasi causa (qualsiasi si verifici prima)						

Grefo - raccomandazioni evidence based

Leucemia Linfatica Cronica (LLC)- idelalisib e ibrutinib -
maggio 2016
Pag. 10

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, la stima del tasso di **sopravvivenza a 12 mesi** è stata del **92%** nel braccio idelalisib e del **80%** nel braccio placebo, **HR** per la mortalità di **0.28 (95% CI: 0.09-0.86)**; la durata mediana della sopravvivenza globale non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci.

Il **tasso di risposta globale**, rilevato su 177 pazienti, è stato del 81% nei pazienti con idelalisib+rituximab vs 13% nel braccio placebo+rituximab (OR= 29.92; p<0.001). Tutte le risposte erano risposte parziali.

Le analisi per sottogruppi mostrano una maggiore efficacia, in termini di PFS, per idelalisib+rituximab anche nella popolazione con mutazioni.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, l'incidenza di eventi avversi è stata paragonabile nei due bracci di trattamento, con una prevalenza di eventi avversi di grado 2. Gli eventi avversi più frequenti nel braccio idelalisib sono stati: febbre, fatigue, nausea, brividi e diarrea; mentre nel braccio placebo sono stati: reazioni al sito di infusione, fatigue, tosse, nausea e dispnea.

Gli eventi avversi gravi si sono presentati rispettivamente nei bracci di trattamento idelalisib e placebo nel 40% e 35% dei casi; in entrambi i bracci si sono osservati polmoniti, febbre e neutropenia febbrile.

Fra gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento, nel braccio idelalisib (8%) sono stati principalmente a carico **gastrointestinale e cutaneo**; mentre nel braccio placebo+rituximab (10%) sono stati principalmente **infezioni e disordini respiratori**.

(*recidiva: fallimento terapeutico o progressione di malattia entro 6 mesi dalla fine della terapia antileucemica di I linea)
°aggiustato per progressione o morte nel braccio idelalisib

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** Niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase III (**Downgrade:-1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Niente da rilevare
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MODERATA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (26 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di idelalisib e rituximab in seconda linea di terapia

*Bilancio
Benefici/rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto da 2 membri del Panel e favorevole da 24 su 26 votanti presenti.

Raccomandazione

La raccomandazione è stata definita come Positiva Debole. In particolare 17 componenti si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 8 di "positiva forte" e uno di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, **idelalisib in associazione a rituximab**, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

**Quesito
Clinico 2**

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **ibrutinib**?

**Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili:
ibrutinib**

Di seguito si riporta la descrizione dello studio registrativo, di fase III, di ibrutinib nel trattamento della Leucemia Linfatica Cronica in seconda linea di terapia.

Evidenze disponibili (Byrd JC. et al. *N Eng J Med* 2014 – PCYX-1112, RESONATE)

Il principale studio registrativo è un RCT, di fase III, in aperto, in cui 391 pazienti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC) o con piccolo linfoma linfocitario (SLL), recidivato o refrattario sono stati randomizzati a ricevere ibrutinib per via orale, alla dose di 420 mg al giorno oppure ofatumumab e.v. (300 mg alla prima somministrazione, seguito da 7 somministrazioni di 2.000 mg alla settimana e successivamente da 8 somministrazioni di 2.000 mg ogni 4 settimane). La durata prevista dello studio era fino a progressione o tossicità inaccettabile. Lo studio era stratificato sulla base della presenza della delezione del 17p13.1 e della resistenza alla chemio-immunoterapia con analoghi purinici. (Resistenza definita come nessuna risposta o recidiva entro 12 mesi dopo l'ultima somministrazione di un analogo purinico). Il cross over dal braccio di controllo con ofatumumab a quello con ibrutinib era concesso.

I pazienti, inclusi nello studio, erano pazienti con LLC o SLL, prevalentemente in stadio avanzato, recidivati dopo l'ultimo trattamento (progressione di malattia, dopo 6 mesi o più dal precedente raggiungimento della risposta completa o parziale) non candidabili al trattamento con chemioimmunoterapia con analoghi purinici (87-88% di resistenza agli analoghi purinici nei due bracci), con Performance Status 0-1 (il PS era uguale a 1 in entrambi i bracci). Il numero medio di precedenti trattamenti nel braccio ibrutinib era di 3, mentre nel braccio ofatumumab era di 2, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto precedenti trattamenti con analoghi purinici, agenti alchilanti e anticorpi anti CD-20, spesso somministrati in combinazione; la quota di pazienti con ridotta funzionalità renale (stima della clearance creatinina <60 ml/min. era del 32-31%, rispettivamente nei due bracci). Per quanto riguarda la presenza di comorbidità non legate alla LLC, misurata attraverso la scala CIRS (Cumulative illness rating scale, range da 0 a 56, in cui i valori più alti indicano un aumentato numero o gravità delle patologie coesistenti), il 32% dei pazienti aveva un punteggio CIRS > 6 in entrambi i bracci di trattamento. Età mediana dei pazienti era di 67 anni; la durata mediana della malattia era di circa 7.5 anni. La presenza della delezione del 17p o di altre mutazioni si è osservata in circa il 57% dei pazienti in entrambi i bracci di trattamento. La durata mediana del follow-up è stata di 9.6 mesi.

Al tempo dell'analisi, la durata mediana della **PFS** non era raggiunta, mentre quella di ofatumumab era di **8.1 mesi**, con un HR di progressione o morte di 0.22 (95%CI: 0.15-0.32).

(*recidiva: fallimento terapeutico o progressione di malattia entro 6 mesi dalla fine della terapia antileucemica di I linea)

Ref.	Tipo studio	Intervento (195 pz)	Controllo (196 pz)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenza
Byrd NEJM 2014	RCT in aperto Stratificato per -presenza di delezione del crom. 17p -Resistenza alla chemio-immunoterapia con analoghi purinici	Ibrutinib x os 420 mg/die	Ofatumumab e.v. 1° dose: 300 mg 2°-7° dose: 2000 mg/sett. 8°-16° dose: 2000 mg/ogni 4 sett.	Durata della PFS* (Progression Free Survival*)	Durata della OS - Overall Survival Tassi di risposta globale	MODERATA
*PFS definita come intervallo dalla randomizzazione alla progressione di malattia o morte per qualsiasi causa (qualsiasi si verifichi prima) come da criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)						

A 6 mesi, la percentuale di pazienti liberi da progressione era del **88% e 65%** rispettivamente nei bracci ibrutinib e ofatumumab, effetto osservato indipendentemente dalle caratteristiche cliniche o molecolari basali.

Fra i **pazienti con delezione del cromosoma 17p13.1**, la durata mediana di PFS non era raggiunta nel braccio ibrutinib e di 5.8 mesi nel braccio ofatumumab, con un HR di morte o progressione di 0.25 (95%CI: 0.14-0.45). A 6 mesi, la quota di pazienti con questo tipo di delezione, liberi da progressione era del **83%** nel braccio ibrutinib e del **49%** nel braccio ofatumumab.

In termini di **Sopravvivenza globale**, ibrutinib è risultato superiore ad ofatumumab; la mediana di **sopravvivenza non è stata raggiunta** in entrambi i bracci di trattamento al tempo dell'analisi; la quota di pazienti vivi a 12 mesi era rispettivamente di **90% e 81%** nei bracci ibrutinib e ofatumumab con HR per la mortalità di 0.43 (95%CI: 0.24-0.79), circa il 30% dei pazienti nel braccio ofatumumab era passato ad ibrutinib in seguito a progressione di malattia.

Nell'articolo è riportato che la superiorità di ibrutinib in termini di OS si mantiene nei sottogruppi distinti per caratteristiche genetiche. Nel forrest plot riportato nell'appendix non si osserva una differenza statisticamente significativa fra ofatumumab e ibrutinib, probabilmente perché l'analisi non è adeguatamente potenziata.

HR per la mortalità nel sottogruppo di pazienti con del 17p è di 0.46 (95%CI: 0.20-1.07); nei pazienti senza la delezione del 17 p è di 0.42 (95%CI: 0.18-0.97).

Per quanto riguarda il **tasso di risposta**, dalla valutazione indipendente è risultato che il **43%** dei pazienti nel braccio ibrutinib ha avuto una risposta parziale (RP) rispetto al **4%** dei pazienti con ofatumumab, OR:17.4 (95%CI: 8.1-37.3). Ai pazienti con risposta parziale, nel gruppo ibrutinib va aggiunto un ulteriore **20%** con risposta parziale e presenza di linfocitosi, per un totale di **63% di RP**. (la linfocitosi non è stata considerata progressione di malattia, nel 77% dei casi si è risolta durante il periodo di follow-up).

La durata mediana del trattamento è stata di 8.6 mesi per i pazienti del gruppo ibrutinib e di 5.3 mesi per i pazienti in trattamento con ofatumumab. Il tasso di interruzione del trattamento correlato agli eventi avversi è stato del 4% in entrambi i bracci.

La quota di eventi avversi, di ogni grado, con frequenza superiore al 10% era paragonabile nei due bracci (99% ibrutinib vs 98% ofatumumab); fra gli eventi avversi di tipo non ematologico, di qualsiasi grado, con frequenza maggiore al 20%, si sono osservate nel braccio ibrutinib diarrea, fatigue, febbre e nausea e nel braccio ofatumumab reazioni al sito di infusione, fatigue e tosse. Complessivamente la percentuale di pazienti con almeno un evento avverso di **grado III** era del **57% vs 47%** rispettivamente nei bracci ibrutinib e ofatumumab. Più frequentemente nel braccio **ibrutinib** erano **diarrea** (4% vs 2%) e **fibrillazione atriale** (3% vs 0%).

Per quanto riguarda gli eventi emorragici si è osservata una maggiore incidenza di eventi di qualsiasi grado, nel braccio ibrutinib (44%) rispetto ad ofatumumab (12%). Gli eventi emorragici maggiori (di grado ≥ 3 o che hanno richiesto trasfusioni ematiche o l'ospedalizzazione) sono stati dell'1% nel gruppo ibrutinib e del 2% nel gruppo ofatumumab.

Va ricordato che i pazienti in trattamento con warfarin erano esclusi dallo studio.

Altri eventi avversi, di qualsiasi grado, più comunemente riscontrati nel braccio ibrutinib rispetto ad ofatumumab sono stati rash (8% vs 4%), febbre (24% vs 15%), annebbiamento della vista (10% vs 3%) (tutti generalmente di grado 1-2). Infezioni di ogni grado sono state riscontrate più frequentemente nel braccio ibrutinib (70% vs 54%), mentre la frequenza di infezioni di grado III è stata paragonabile nei due bracci (ibrutinib 24% vs ofatumumab 22%).

Reazioni al sito di infusione, neuropatia sensoriale periferica, orticaria, sudorazioni notturne, prurito erano più comuni nel braccio ofatumumab.

Eventi fatali si sono verificati rispettivamente nel 4% e nel 5% dei gruppi ibrutinib e ofatumumab, principalmente a causa di infezioni. La riduzione del dosaggio è avvenuta per il 4% dei pazienti trattati con ibrutinib a causa di diarrea.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** studio in aperto per la valutazione della PFS, ma la valutazione della risposta e della progressione è avvenuta da parte di una commissione indipendente non a conoscenza del trattamento assegnato.
Dato del follow-up disponibile, 9.8 mesi pubblicato; non sono ancora pubblicati i dati al follow-up di 16 mesi.
È stato effettuato il cross over alla progressione, al tempo della prima analisi 57 pazienti erano passati dal braccio ofatumumab a quello ibrutinib.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase III (**downgrade: -1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MODERATA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (26 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di ibrutinib in seconda linea di terapia

*Bilancio
Benefici/rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato favorevole da 25 su 26 membri del Panel presenti e incerto da 1.

Raccomandazione

La raccomandazione è stata definita come **Positiva Debole**. In particolare 15 componenti si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 10 di "positiva forte" e uno di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), recidiva o refrattaria dopo almeno una linea di terapia, **ibrutinib**, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

**Quesito
Clinico 3**

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), **in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53**, non idonei alla chemioimmunoterapia, è raccomandabile l'impiego in prima linea di terapia di **idelalisib in associazione a rituximab**?

Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili: idelalisib+rituximab

Per quanto riguarda la popolazione specifica con delezione del 17p o mutazione del TP53, le prove di efficacia derivano dall'analisi per sottogruppi del principale studio registrativo di fase III (Furman et Al; *N Eng J Med* 2014) - per la descrizione dello studio vedere sezione sulla valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili per idelalisib+rituximab, quesito clinico 1.

Nello studio registrativo la popolazione con delezione o mutazione era rappresentata per il 40% circa. Rispetto al dato sulla **PFS**, l'analisi per sottogruppi sui pazienti con mutazione/delezione, definita a priori e che era stata uno dei fattori di stratificazione della randomizzazione, ha confermato una maggiore efficacia a favore del gruppo di trattamento con **idelalisib+rituximab**, HR:0.12 (0.05-0.32); la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio idelalisib+rituximab mentre nel braccio di controllo con placebo+rituximab è stata di 4 mesi (appendix dello studio).

Non sono riportati dati sulla overall survival, nell'intera popolazione dello studio la sopravvivenza globale mediana non è raggiunta in nessuno dei due bracci.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** il dato di efficacia nella popolazione con delezione o mutazione deriva da analisi per sottogruppi, seppur definita a priori
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase III (**downgrade -1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** il dato di efficacia nella sottopopolazione con mutazioni, viene traslato dai pazienti inclusi nello studio, precedentemente trattati, ai pazienti della pratica clinica in prima linea di terapia (**downgrade -1**)
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA**

Raccomandazione

**Non
formulata**

Raccomandazione non formulata in coerenza con quanto comunicato da EMA ed AIFA in termini di raccomandazioni temporanee sulla sicurezza del farmaco (23 marzo 2016).

Riassunto delle Raccomandazioni temporanee di EMA/AIFA:

- *Non deve essere iniziato un trattamento di prima linea con idelalisib in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) con delezione 17p o mutazione TP53.*
- *Per i pazienti affetti da LLC con delezione 17p o mutazione TP53 già in trattamento con idelalisib come terapia di prima linea, i medici devono valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio individuale e decidere se proseguire il trattamento*

Il Panel rimane in attesa degli aggiornamenti e delle decisioni di EMA/AIFA

**Quesito
Clinico 4**

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), **in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53**, per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata, è raccomandabile l'impiego di **ibrutinib** in prima linea di terapia?

Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili: ibrutinib

Per quanto riguarda la popolazione specifica con delezione del 17p o mutazione del TP53, le prove di efficacia derivano dall'analisi per sottogruppi dello studio registrativo (Byrd et Al; *N Eng J Med* 2014) e da uno studio di fase II, a braccio singolo nei pazienti con LLC e con aberrazioni del TP53 (pazienti precedentemente non trattati e recidivati o refrattari - Farooqui et Al; *Lancet Oncol* 2015)

Byrd et Al; N Eng J Med 2014

Nell'ambito del principale studio registrativo di ibrutinib, la popolazione con delezione del 17p era rappresentata dal 32% circa di tutti i pazienti inclusi.

Rispetto al dato sulla **PFS**, l'analisi per sottogruppi sui pazienti con delezione, definita a priori e che era stata uno dei fattori di stratificazione della randomizzazione, ha confermato una maggiore efficacia a favore del gruppo di trattamento con **ibrutinib**, HR di morte o progressione di 0.25 (95% CI: 0.14-0.45). **La PFS mediana** non è stata raggiunta nel braccio ibrutinib mentre nel braccio di controllo con ofatumumab è stata di 5.8 mesi.

A 6 mesi la quota di pazienti, con questo tipo di delezione, liberi da progressione era del **83%** nel braccio ibrutinib e del **49%** nel braccio ofatumumab.

In termini di **overall survival**, l'articolo riporta che la superiorità di ibrutinib si mantiene in tutti i sottogruppi distinti per caratteristiche genetiche, il forrest plot degli Hazard ratios per la sopravvivenza globale (appendix dello studio) mostra tutti valori di HR minori di uno, non sempre statisticamente significativi. In particolare rispetto all'hazard ratio della sopravvivenza nei pazienti con delezione del 17p, non si osserva una differenza statisticamente significativa fra ofatumumab e ibrutinib, **HR 0.46 (0.20-1.07)**, probabilmente perché l'analisi non è adeguatamente potenziata (127 pazienti).

Farooqui et Al (Lancet Oncol 2015)

E' uno studio, di fase II, a braccio singolo, che ha incluso 51 pazienti con leucemia linfocitica cronica, 47 presentavano una delezione del 17p13.1 e 4 pazienti una mutazione del TP53 in assenza della delezione 17p13.1. L'età mediana dei pazienti inclusi era di 62 anni, erano prevalentemente uomini e con uno stadio di malattia (Rai) prevalentemente III/IV. Rispetto alle precedenti terapie effettuate, 35 erano pazienti non precedentemente trattati per LLC e 16 con malattia recidivata o refrattaria. I pazienti ricevevano ibrutinib, somministrato per via orale alla dose di 420 mg/die, fino a progressione o tossicità inaccettabile. Esito principale era il tasso di risposta globale dopo 6 cicli di terapia alla 24° settimana. Esiti secondari erano: la sicurezza, la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione, la miglior risposta, la risposta nodale. Le valutazioni di risposta erano basate sui criteri IWCLL 2008. Il follow-up mediano è stato di 24 mesi. A **24 settimane**, 48 pazienti erano **valutabili per la risposta** (33 non precedentemente trattati e 15 refrattari/recidivanti); il 92%(44/48) ha ottenuto una risposta, il 50%(24/48) ha ottenuto una risposta parziale e il 42% (20/48) una risposta parziale con linfocitosi. Rispetto ai 33 pazienti naive ai trattamenti per LLC 32 (97%) hanno raggiunto una risposta obiettiva, con una risposta parziale nel 55% dei casi (18/33) e con una risposta parziale con linfocitosi nel 42% dei casi (14/33). Fra i 15 pazienti con LLC recidivante/refrattaria 6 (40%) hanno avuto una risposta parziale, altri 6 (40%) una risposta parziale con linfocitosi e 3 sono rimasti in malattia stabile. La stima della **sopravvivenza libera da progressione** e della **sopravvivenza globale** a 24 mesi su tutti i pazienti, dall'analisi ITT, è risultata rispettivamente dell'82% (95%CI: 71-94) e 80% (95%CI: 68-94). La stima della OS è stata dell' 84% (95%CI: 72-100) per i pazienti precedentemente non trattati e del 74% (95%CI: 57-100) per i pazienti recidivati o refrattari. Per quanto riguarda il profilo di tossicità di ibrutinib, la maggioranza degli eventi avversi di tipo non ematologico sono

ibrutinib, 1 linea, delezioni e mutazione

stati di grado 1-2 (artralgia, diarrea, rash, spasmi muscolari, nail ridging ed ecchimosi). Il più frequente evento avverso di grado 3 non ematologico era la polmonite (6%). Fra gli eventi avversi di grado 3-4 di tipo ematologico si sono osservati: neutropenia 24% , anemia 14% , trombocitopenia 10%

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** il dato di efficacia nella popolazione con delezione o mutazione deriva da analisi per sottogruppi, seppur definita a priori
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase III (**downgrade -1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** il dato di efficacia nella sottopopolazione con mutazioni, viene traslato dai pazienti inclusi nello studio, precedentemente trattati, ai pazienti della pratica clinica in prima linea di terapia (**downgrade -1**)
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (25 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e raccomandazione sull'utilizzo di ibrutinib, in prima linea di terapia nei pazienti con delezione del 17p o con mutazione TP53

*Bilancio
Benefici/rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **favorevole**. In particolare 16 su 25 membri del Panel presenti hanno espresso un parere favorevole e 9 di incerto.

Raccomandazione

La raccomandazione è stata definita come **Positiva Debole**. In particolare 17 componenti si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 4 di "positiva forte" e 4 di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con leucemia linfatica cronica [LLC], con presenza di delezione del cromosoma 17p o mutazione di TP53, non idonei alla chemioimmunoterapia, **ibrutinib** potrebbe essere utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: BASSA ★★☆☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Uso atteso dei farmaci per LLC nella regione Emilia-Romagna:

Poiché i due farmaci, idelalisib+rituximab e ibrutinib, competono per la stessa indicazione terapeutica, tipologia di pazienti e linea di terapia e considerato che per entrambi i farmaci è stata formulata una raccomandazione positiva debole, il Panel ha deciso di esprimere un'una stima di uso atteso complessiva per i due farmaci nei pazienti con LLC, recidivata o refrattaria, dopo almeno una linea di terapia (compreso l'uso in prima linea nei pazienti con mutazione TP53 o del 17p).

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con **idelalisib+rituximab o con ibrutinib** corrisponde a circa **250 pazienti/anno** in Emilia Romagna.

Il panel concorda che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, (ad es: coagulopatie per ibrutinib e problematiche epatiche per idelalisib) il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità**.

Bibliografia

- EMA. Assessment report for idelalisib (Zytiga®). Proc. n. EMEA/H/C/003843/0000. Luglio 2014. Disponibile on line all'indirizzo:
- EMA. Assessment report for Ibrutinib (Imbruvica®) proc. n. EMEA/H/C/003791/0000. Luglio 2014. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf
- Ematologia in progress. Trattato online. Sezione su Leucemia Linfatica Cronica. Antonio Cuneo, Gian Matteo Rigolin (4 marzo 2015). <http://www.ematologiainprogress.it/category/leucemia-linfatica-cronica/> (ultimo accesso: maggio 2016).
- Eichhorst B. et al, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v78-v84.
- NCCN Guidelines: NON hodgkin's Lymphoma. Versione 3.2016
- NICE technology appraisal guidance [TA359]. Idealisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Ottobre 2015
- Furman R. et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Eng J Med* . 2014; 2014;370:997-1007.
- Byrd JC. et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia (RESONATE); *N Eng J Med* 2014. 2014; 371: 213-23.
- Farooqui MZH et Al, Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 169-76
- Byrd JC. Et Al, Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-2506.

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★★
moderata	★★★★☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, pos-

sibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:

- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400
- H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;407-415
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1294-1302
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1303-1310
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1311-1316
- M. Brunetti et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 140-150
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 151-157
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 158-172
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 173-183
- J. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 719-725
- J.C. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 726-735

Appendice 2.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di idelalisib e ibrutinib nella Leucemia Linfatica Cronica

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante (1-3); importante (4-6); critico o essenziale (7-9). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	Media	Importanza
Qualità della vita	8	essenziale
Sopravvivenza globale (overall survival)	8	essenziale
Sopravvivenza libera da progressione	8	essenziale
Tasso di risposta obiettiva	7	importante
Risposta ematologica	6	importante
Risposta citogenetica	5	importante
Risposta molecolare	5	importante
Esiti di tossicità generale e specifica	Media	Importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	essenziale
Tossicità di grado III o IV	8	essenziale
Interruzione in assenza di progressione	7	essenziale
Dispnea di grado III-IV	7	essenziale
Trombocitopenia di grado III-IV	7	essenziale
Neutropenia di grado IV	7	essenziale
Insufficienza renale	6	importante
Anemia di grado IV	6	importante
Astenia di grado IV	6	importante
Iperglicemia di grado III-IV	6	importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato in letteratura (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

*Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) Publish Date: May 28, 2009. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (ultimo accesso 2016)

Eventi avversi ematologici classificati secondo i criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL).

