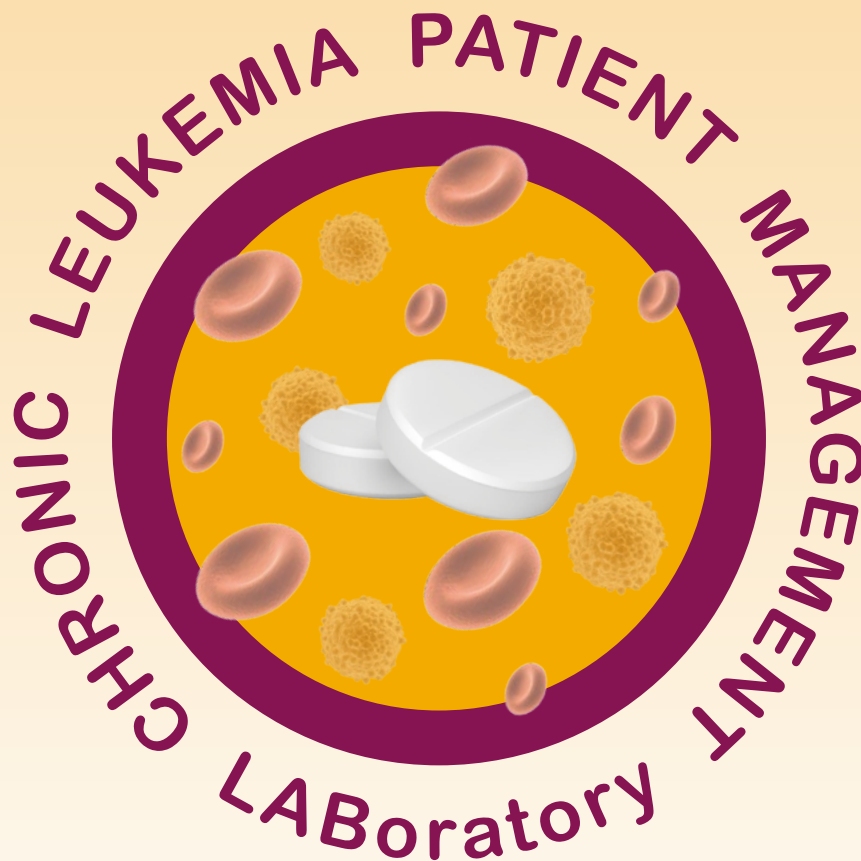


CREATE Lab

ChRonic lEukemia pATient managEmEnt



PROGETTO

RAZIONALE ED OBIETTIVI

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la tipologia di leucemia dell'adulto più comune nei Paesi occidentali. L'età media alla diagnosi è intorno ai 70-75 anni; in questa fascia d'età i pazienti presentano spesso numerose comorbidità: ne consegue che l'approccio terapeutico deve basarsi, oltre che sull'efficacia, sulla tollerabilità dei trattamenti, che è influenzata anche dalla loro durata.

Negli ultimi anni la chemio-immunoterapia (CIT) ha rappresentato lo standard di cura in prima linea, ma oggi è superata da altre terapie con farmaci a diverso meccanismo d'azione, solitamente costituite dagli inibitori di BTK (tirosin-chinasi di Bruton) e della proteina BCL-2, anche in combinazione con altri farmaci, tra cui anticorpi monoclonali anti-CD20. Queste diverse opzioni di trattamento, oltre al profilo di efficacia, sono influenzate da numerose variabili, quali, ad esempio:

- ➔ differente profilo di sicurezza
- ➔ disponibilità di terapie continuative vs terapie a durata fissa
- ➔ tipologia di somministrazione: parenterale vs orale.

In particolare, con riferimento al trattamento di prima linea con associazioni a durata fissa, sebbene venetoclax+ibrutinib e venetoclax+obinutuzumab possano dare risposte profonde e durature, alcuni loro effetti collaterali, quali la tossicità cardiovascolare nella prima e le reazioni infusionali o la (SLT) nella seconda, rimangono motivo di preoccupazione, soprattutto nei pazienti più anziani, che non devono solo vedere allungarsi la propria aspettativa di vita, ma anche migliorare la qualità della stessa, grazie a terapie più accessibili e che presentino minori reazioni avverse.

In questo ambito, grazie a nuove evidenze scientifiche, l'inibitore di BTK di seconda generazione acalabrutinib, in associazione con venetoclax ed eventualmente obinutuzumab, può cambiare lo standard di cura e diventare uno dei principali riferimenti nella terapia della LLC per i pazienti non precedentemente trattati.

Obiettivo del presente documento è, tramite il coinvolgimento di un panel multidisciplinare di esperti a livello nazionale, discutere lo stato dell'arte nel trattamento di prima linea della patologia, analizzarne i bisogni insoddisfatti dal punto di vista del clinico, del paziente e del *payor*, e focalizzarsi sulle terapie a durata fissa, in particolare sul valore aggiunto di acalabrutinib (nella doppietta acalabrutinib-venetoclax e nella tripletta acalabrutinib-venetoclax-obinutuzumab) in termini di efficacia, sicurezza e sostenibilità, al fine di supportarne il miglior posizionamento nel percorso terapeutico della LLC.



CARATTERISTICHE DELLA PATOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

La Leucemia Linfatica Cronica è un tumore ematologico che rientra tra le neoplasie a cellule B nella classificazione WHO (*World Health Organization*)^[1]. Tale patologia è caratterizzata da linfociti B maturi che si espandono in maniera incontrollata (generando il cosiddetto *clone linfocitario*) e si accumulano nel sangue, nel midollo osseo e negli organi linfatici (come i linfonodi e la milza) spesso causando linfadenomegalia e splenomegalia. Un aumento fuori controllo di questi linfociti ha inoltre come conseguenza una diminuzione dei globuli rossi e delle piastrine, condizioni responsabili dell'insorgenza di anemia e piastrinopenia. In questi pazienti aumenta inoltre il rischio di contrarre infezioni e di sviluppare seconde neoplasie, verosimilmente per una progressiva immuno-disregolazione promossa dai linfociti leucemici.

La LLC è il tipo di leucemia dell'adulto più comune nei Paesi Occidentali. Nel mondo ogni anno colpisce circa 5 persone ogni 100.000, rappresentando circa il 30% di tutti i casi di leucemia^[2]. È tipica delle persone anziane, l'età media(na) alla diagnosi è attorno ai 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 LLC è diagnosticata ad un'età >75 anni, mentre meno del 10% è diagnosticata prima dei 50 anni^[3]. Inoltre, colpisce in misura leggermente maggiore gli uomini rispetto alle donne: in Italia, infatti, le stime confermano un numero di circa 1.600 nuovi casi ogni anno tra gli uomini e 1.150 tra le donne^[4].

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

La diagnosi di LLC avviene solitamente in maniera casuale, in assenza di sintomi, a seguito di esami del sangue di routine, in cui vengono registrati valori elevati di linfociti, oppure in seguito all'individuazione di linfadenopatie diffuse nel collo, nelle ascelle o all'inguine^[5]. Nella gran parte dei casi i soggetti sono quindi asintomatici mentre possono manifestare stanchezza, febbre e sudorazione, sintomi però comuni anche ad altre patologie, in fasi più avanzate.

La conferma di diagnosi di LLC si ottiene attraverso la valutazione dei parametri morfologici, dei valori di conta linfocitaria e dei risultati dell'esame di immunofenotipizzazione. Nello specifico un paziente affetto da LLC presenta le seguenti caratteristiche:

- ➔ numero di linfociti B superiore a 5×10^9 in un prelievo di sangue periferico (linfocitosi) che persiste da almeno tre mesi^[6];
- ➔ presenza, nello striscio di sangue periferico, di linfociti leucemici più piccoli, con un nucleo più denso caratterizzato da assenza di nucleoli e cromatina parzialmente aggregata rispetto ai linfociti maturi. La presenza di linfociti più grandi non deve superare il 55% del numero totale di linfociti^[7];
- ➔ presenza di una popolazione monoclonale con immunofenotipo caratteristico, CD19+ CD5+, con bassi livelli di espressione del CD20 e delle immunoglobuline di superficie, e del CD79b^[8];
- ➔ frequente presenza di alterazioni cromosomiche a carico delle cellule midollari e del sangue individuate tramite analisi citogenetica/FISH^[9].

Le procedure diagnostiche standard prevedono l'immunofenotipizzazione del solo sangue periferico per giungere ad una diagnosi completa e precisa. In particolari casi, dove il coinvolgimento linfonodale è la prima manifestazione (senza linfocitosi), la diagnosi deriva dalla biopsia linfonodale.

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

(Stadiazione, Marcatori Biologici, Comorbidità)

La LLC è una patologia caratterizzata da un andamento variabile a seconda delle caratteristiche del paziente: in alcuni la patologia può presentarsi in forma asintomatica per anni o decenni, mentre in altri la progressione può essere più rapida. Non è ancora possibile giungere ad una guarigione completa; nella maggior parte dei casi le persone con diagnosi di LLC convivono con la leucemia per molti anni. L'aspettativa di vita varia da pochi anni fino a 20, con una media di dieci anni dalla diagnosi. Il tasso di sopravvivenza del paziente può dipendere da: i) le caratteristiche del paziente (età, sesso, comorbidità e *performance status ECOG*), ii) le caratteristiche della malattia e iii) la sensibilità della malattia al momento del trattamento. Tra i fattori prognostici negativi vi sono: età superiore ai 65 anni, sesso maschile, stadio avanzato della patologia, valore di $ECOG > 1$, numero di comorbidità maggiore di 6, presenza/assenza di determinati marcatori molecolari e presenza di cariotipo complesso ^(10,11).

Stadiazione

Per la definizione dello stadio della malattia vengono utilizzati i due sistemi di stadiazione Rai e Binet, che dividono i gruppi di pazienti con diverse prognosi, in base alla valutazione delle caratteristiche cliniche e dei valori di emocromo.

Secondo il sistema Rai⁽¹²⁾ la malattia viene divisa in cinque stadi correlati ad un diverso tasso di sopravvivenza, ora raggruppabili in tre distinti sottogruppi:

- ➔ Rai 0 (basso rischio): solo linfocitosi periferica e midollare
- ➔ Rai I (rischio intermedio): linfocitosi+ adenomegalia
- ➔ Rai II (rischio intermedio): linfocitosi+ splenomegalia e/o epatomegalia
- ➔ Rai III (rischio alto): linfocitosi+ anemia ($Hb < 11 \text{ gr/dl}$)
- ➔ Rai IV (rischio alto): linfocitosi+ piastrinopenia ($< 100000/\text{mmc}$).

Secondo il sistema Binet⁽¹³⁾ la malattia viene divisa in tre stadi, a seconda che il tumore interessi le 5 diverse aree linfoidi (cervicale, ascellare, inguinale, milza e fegato):

- ➔ Binet A: $Hb > 100 \text{ g/l}$; piastrine $> 100 \times 10^9/\text{l}$; meno di tre organi linfoidi coinvolti
- ➔ Binet B: $Hb > 100 \text{ g/l}$; piastrine $> 100 \times 10^9/\text{l}$; più di tre organi linfoidi coinvolti
- ➔ Binet C: $Hb < 100 \text{ g/l}$; piastrine $< 100 \times 10^9/\text{l}$ indipendentemente dal numero di organi linfoidi coinvolti.

Oggigiorno, entrambi i sistemi hanno meno rilevanza dal punto di vista clinico, poiché nella stragrande maggioranza dei pazienti la malattia viene diagnosticata negli stadi iniziali.



Marcatori biologici

Parametri fondamentali per stratificare i pazienti al momento del trattamento e decidere la terapia più appropriata sono i marcatori biologici; di seguito ne vengono riportati alcuni tra i più rilevanti:

- ➔ la presenza di **delezioni**, cioè la mancanza di una parte dei cromosomi: in particolare la delezione 17p (con conseguente perdita del gene TP53)
- ➔ le **mutazioni** a carico del gene *TP53*
- ➔ l'analisi del **riarrangiamento** dei geni (mutati/non mutati) della regione variabile delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV)
- ➔ la presenza di un cariotipo complesso, non ancora considerata in maniera unanime come essenziale da valutare.

Un paziente con un buon profilo genetico e quindi responsivo alle terapie farmacologiche, solitamente presenta uno status mutato del gene IGHV, nessuna aberrazione a carico di TP53 e assenza di cariotipo complesso. Al contrario, i risultati di diversi studi riportano che la presenza di delezione 17p, mutazioni del gene TP53, uno stato non-mutato del gene IGHV e un cariotipo complesso predicono una minor risposta alle terapie e una maggiore probabilità di recidiva precoce^[14,15].

Comorbidità (fit e unfit):

La diagnosi e il trattamento della LLC è un processo molto articolato, oltre che per l'eterogeneità clinico-biologica della malattia, anche perché i pazienti, che hanno età media elevata, presentano spesso comorbidità di cui bisogna tener conto nel momento dell'assegnazione della terapia, per cui diventa determinante definire il tipo di trattamento da assegnare in base alle condizioni generali del paziente. Il paziente senza rilevanti comorbidità (spesso definito come "*fit*"), funzionalmente indipendente, è infatti eleggibile a tutte le tipologie di trattamenti disponibili, mentre il paziente anziano e spesso affetto da coesistenti condizioni morbose (spesso definito come "*unfit*") è caratterizzato da condizioni patologiche tali da imporre l'impiego di medicinali a basso profilo di tossicità e, talora, la riduzione delle dosi dei medicinali.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

La tempestiva valutazione clinico-biologica al momento della decisione di intraprendere un trattamento terapeutico ed il conseguente inquadramento prognostico conducono alla migliore gestione del singolo paziente. Effettivamente, le opzioni di trattamento per la LLC possono essere personalizzate e variare a seconda del motivo di inizio del trattamento, del profilo biologico, della “fitness” e dell’età del paziente. Considerata l’età media elevata dei pazienti, bisogna tener conto del fatto che la leucemia, spesso, non è la sola condizione patologica che essi si trovano ad affrontare e che il profilo di sicurezza dei farmaci può influenzare sensibilmente la scelta terapeutica.

Riassumendo, la terapia della LLC viene definita nell’ambito di un articolato processo decisionale, che deve tener presente tutti i seguenti aspetti:

- a) indicazione per iniziare il trattamento;
- b) l’età e le condizioni cliniche generali del paziente;
- c) le caratteristiche cliniche della malattia;
- d) alcune caratteristiche biologiche (per conoscere i fattori predittivi di risposta);
- e) i risultati dei trial clinici.

Il trattamento standard per i pazienti affetti da LLC asintomatici, in stadi precoci di malattia, che non presentano adenopatie massive, è l’approccio di sorveglianza attiva (*Watch-and-Wait*), che non prevede terapia farmacologica ma solo il monitoraggio del paziente con esami clinici specifici e conta delle cellule ematiche a cadenza definita.

È da sottolineare l’importanza delle vaccinazioni e dei controlli preventivi oncologici in questa fase di monitoraggio.

Al contrario, in presenza di malattia avanzata o che diviene sintomatica, sono disponibili differenti strategie terapeutiche, sia di prima linea che nelle linee successive, in caso di patologia recidivante e refrattaria.

Dopo l’importante avanzamento apportato dalla CIT, che comprende l’associazione di agenti chemioterapici (come fludarabina insieme a ciclofosfamide o bendamustina) in combinazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab), il trattamento della LLC è stato trasformato nell’ultimo decennio grazie ad una migliore comprensione dei pathways molecolari coinvolti nella malattia. Negli anni recenti i trattamenti di riferimento sono costituiti da farmaci a bersaglio molecolare, utilizzati da soli o in associazione, con schemi di trattamento continuativo oppure, più recentemente, a durata fissa. L’avvento di terapie mirate con agenti target che interferiscono con i meccanismi di crescita e sopravvivenza delle cellule leucemiche, come gli inibitori della tirosina chinasi di Bruton (BTKi) di prima generazione (ibrutinib) e di seconda (acalabrutinib e zanubrutinib), congiuntamente allo sviluppo dell’inibitore di BCL-2 (venetoclax) ed al più recente anticorpo monoclonale anti-CD20 (obinutuzumab), ha apportato numerosi miglioramenti alle cure dei pazienti, sostituendo la CIT come standard di trattamento. Infatti, la terapia basata sugli inibitori di BTK e BCL2 ha costantemente mostrato un miglioramento netto della sopravvivenza libera da progressione prolungata e, in alcuni casi, anche un aumento della sopravvivenza complessiva rispetto alla CIT negli studi di fase III di prima linea. Questo miglioramento è particolarmente pronunciato nei sottogruppi di LLC ad alto rischio definiti da IGHV non mutato, delezione 17p (17p-) e/o mutazione di TP53, ma con un adeguato follow-up è anche evidente nei pazienti a basso rischio genetico (IGHV mutato), rendendo la CIT superata. Nonostante i notevoli progressi, questi marcatori continuano a rivestire un impatto prognostico e predittivo differenziale nel contesto delle terapie mirate, soprattutto se di durata fissa, rendendo obbligatoria la stratificazione del rischio nella gestione di prima linea. Inoltre, gli agenti inibitori di BTK, BCL2 e anti-CD20 differiscono nei loro profili di sicurezza, il che richiede un adeguamento della scelta del trattamento in base alle caratteristiche del paziente, le condizioni coesistenti, concomitanti e gli aspetti logistici relativi all’erogazione dell’assistenza.



Trattamenti di prima linea

Questo documento intende focalizzarsi sui trattamenti di prima linea, per i quali attualmente le linee guida EHA/ESMO riportano differenti approcci terapeutici disponibili per i pazienti affetti da LLC^[16]:

- ➔ Trattamento continuo in monoterapia con BTKi come ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib, fino a progressione
- ➔ Trattamento continuo di BTKi (ibrutinib o acalabrutinib) in associazione con l'anticorpo monoclonale anti CD-20 (obinutuzumab), fino a progressione; (opzione attualmente NON rimborsata in Italia)
- ➔ Trattamento a durata fissa con l'inibitore di BCL2 (venetoclax) combinato con l'anticorpo monoclonale anti CD-20 (obinutuzumab) per 12 cicli
- ➔ Trattamento a durata fissa con 3 cicli di BTKi (ibrutinib) seguiti da 12 cicli di ibrutinib-venetoclax
- ➔ Trattamento a durata fissa con chemio-immunoterapia quale fludarabina-ciclofosfamide-rituximab (FCR), solo per pazienti con profilo genetico a basso rischio (IGHV mutata e nessuna aberrazione di TP53) e cariotipo non complesso (meno di 5 aberrazioni); ad impiego limitato, raccomandato solo se le terapie target non sono rimborsate.

Lo status mutazionale di IGHV, di TP53 e la presenza/assenza di delezione 17p sono criteri fondamentali da valutare prima di definire l'adeguato trattamento terapeutico per un paziente, come si rileva nella figura 1.

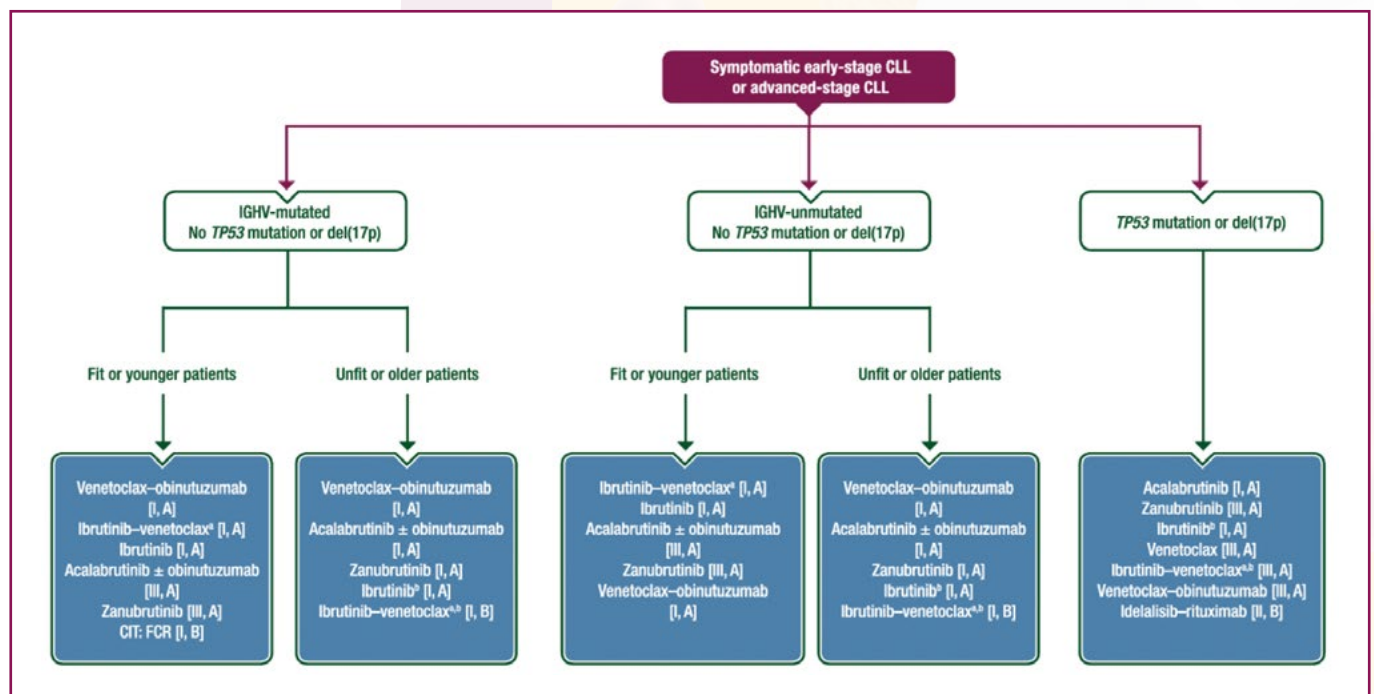


Figura 1. Terapie di prima linea, tratte da *ESMO Clinical Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia* (Eichhorst B. et al; 2024).

CIT (chemioimmunoterapia), CLL (Leucemia Linfatica Cronica), del (delezione), FCR (fludarabina-ciclofosfamide-rituximab), IGHV (catena pesante variabile delle immunoglobuline). **a.** Trattamento ibrutinib-venetoclax a durata fissa di 15 mesi. **b.** Trattamento ibrutinib o ibrutinib-venetoclax deve essere valutato con attenzione in pazienti anziani con comorbidità cardiache.

Attualmente non tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate da EMA corrispondono a quelle effettivamente rimborsate dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), a seguito di valutazione di AIFA (Tabella 1).

Principio attivo	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Indicazioni ammesse alla rimborsabilità SSN
Acalabrutinib	In monoterapia o in associazione a obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC non trattata in precedenza In associazione a venetoclax con o senza obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC non trattata in precedenza In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una precedente terapia	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC non trattata in precedenza In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una precedente terapia
Ibrutinib	In monoterapia o in associazione a rituximab o obinutuzumab o venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti con LLC non trattata in precedenza In monoterapia o in associazione a bendamustina e rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una precedente terapia	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con LLC non trattata in precedenza In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una precedente terapia In associazione a venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti con LLC non trattata in precedenza
Venetoclax	In monoterapia è indicato per il trattamento della LLC: • in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure • in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B In combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC che hanno ricevuto almeno una precedente terapia In associazione a ibrutinib è indicato per il trattamento di pazienti con LLC non trattata in precedenza In combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC non trattati in precedenza e non candidabili a CIT di prima linea del tipo FCR	In monoterapia è indicato per il trattamento della LLC: • in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure • in assenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B In associazione a ibrutinib è indicato per il trattamento di pazienti con LLC non trattata in precedenza e non candidabili a CIT di prima linea del tipo FCR In combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC non trattati in precedenza



Principio attivo	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Indicazioni ammesse alla rimborsabilità SSN
Obinutuzumab	In associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da LLC non pretrattata e con comorbidità tali da renderli non idonei a terapia con fludarabina piena In monoterapia o in associazione a rituximab o ibrutinib è indicato per i pazienti affetti da LLC non trattata in precedenza In associazione a venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC non trattati in precedenza e non candidabili a CIT di prima linea del tipo FCR	In associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da LLC non pretrattata e con comorbidità tali da renderli non idonei a terapia con fludarabina piena In associazione a venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC non trattati in precedenza e non candidabili a CIT di prima linea del tipo FCR
Zanubrutinib	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC

Tabella 1. Lista delle indicazioni terapeutiche autorizzate e delle indicazioni ammesse alla rimborsabilità dal SSN per i principali farmaci utilizzati per il trattamento di prima linea di pazienti affetti da LLC.

Terapie a durata fissa

Nello sviluppo delle strategie terapeutiche, le opzioni a durata fissa costituiscono un approccio relativamente recente; rispetto ai trattamenti continuativi, offrono diversi benefici nel medio-lungo termine sia per i pazienti sia per il SSN.

In particolare:

- ➔ per il paziente si osserva un miglioramento della qualità della vita, grazie alla diminuzione degli effetti collaterali e alla riduzione delle visite in ospedale, sia per la somministrazione delle terapie sia per la gestione degli eventi avversi.
- ➔ per la struttura sanitaria questo approccio comporta una riduzione dell'impegno clinico ed organizzativo, sia per la diminuzione delle somministrazioni/dispensazioni delle terapie che per la minore gestione degli eventi avversi nel medio-lungo periodo. Tuttavia, occorre tenere presente una fase iniziale caratterizzata da un numero maggiore di accessi, necessari per il *ramp-up* terapeutico e la gestione degli eventi avversi dovuti alla combinazione di due farmaci, oltre alle reazioni infusionali che possono verificarsi con l'impiego dell'anticorpo monoclonale anti CD-20.
- ➔ per il SSN, i vantaggi costituiscono una riduzione del costo/terapia e dei costi di assistenza (sia per erogare il trattamento farmacologico, sia per gestirne gli eventi avversi).

In base alle linee guida EHA/ESMO⁽¹⁶⁾, in pazienti affetti da LLC senza mutazioni di TP53 e delezioni 17p e indipendentemente dallo stato mutazionale di IGHV, **l'approccio terapeutico preferenziale, a parità di efficacia, dovrebbe essere dato alle terapie a durata fissa.**

In particolare, nella scelta tra le terapie a durata fissa ad oggi rimborsate (ibrutinib-venetoclax o venetoclax-obinutuzumab) e le terapie continuative con BTKi, vengono preferite, quando il profilo del paziente lo consente, le prime in quanto associate ad una ridotta tossicità e di eventi avversi. Inoltre,

l'impiego delle terapie a durata fissa, caratterizzate da lunghi periodi di intervallo privi di trattamento, consentirebbe il ritrattamento del paziente al momento della ricaduta (a seconda delle normative nazionali), limitando la selezione clonale e il manifestarsi di eventi avversi nel corso del follow-up^[17,18,19].

Nei pazienti con delezione 17p o con mutazioni di TP53, è invece da preferire la terapia continuativa con BTKi di seconda generazione, sebbene anche la terapia di durata fissa inizi ad assumere un ruolo interessante (si veda di seguito per la tripletta acalabrutinib+venetoclax+obinutuzumab).

Terapie orali

La LLC è una patologia che colpisce in maggior parte individui anziani che, grazie all'avvento delle nuove terapie, pur non guarendo completamente, vedono allungarsi la prospettiva media di vita. La cronicizzazione della patologia implica un aumento del numero di pazienti sopravvissuti, comportando anche una maggiore frequenza di accessi alle strutture sanitarie, con il rischio concreto di saturarne le risorse, oltre ad aumentare il carico di pazienti e caregiver.

Le *“Linee di indirizzo sull'integrazione ospedale-territorio in oncologia”* elaborate nel 2024 da Agenas e recepite dalla Conferenza Stato Regioni/PA, con specifico riferimento al setting assistenziale del paziente onco - ematologico, sottolineano che l'attività dei punti di accesso territoriali, in stretto contatto con il centro di riferimento, potranno ridurre la pressione sulle strutture ospedaliere, agevolando la quotidianità di pazienti e caregiver^[20].

Una terapia orale, oltreché finita, ha il vantaggio di limitare gli accessi ospedalieri rispetto alle terapie continuative e/o iniettabili in ambiente ospedaliero; la dispensazione delle terapie orali potrebbe essere quindi agevolata da un potenziamento della rete oncoematologica territoriale. Se si pensa inoltre ad un individuo affetto da LLC ancora in età lavorativa, la terapia completamente orale, oltre a semplificare il percorso terapeutico, ridurrebbe anche i costi sociali extra-SSN (es. assenze lavorative).

Infine, la modalità di somministrazione orale offre un importante vantaggio anche sul tema della mobilità extraregionale, determinata dalla concentrazione dei centri di riferimento in alcune regioni italiane. Una terapia esclusivamente orale facilita la gestione del paziente presso una struttura di prossimità, limitando gli spostamenti in centri di riferimento extraregionali e migliorando così la qualità della vita sia del paziente che del caregiver.



Bisogni insoddisfatti

Come già segnalato nel capitolo precedente, ad oggi le terapie di prima linea nella LLC a durata fissa rimborsate dal SSN sono:

1. Ibrutinib + venetoclax
2. Venetoclax + obinutuzumab

Si riportano in tabella 2 i dati di efficacia e tollerabilità delle due associazioni nella terapia di prima linea della LLC ^[21].

Bibliografia	Fischer NEJM 2019 Al-Sawaf 2021	Eichhorst 2023	Niemann 2023	Tam 2022
EFFICACIA				
Regime	Venetoclax + O	Venetoclax + O	Ibrutinib + Venetoclax	Ibrutinib + Venetoclax
N. pazienti	216	229		
N. pazienti	216			
Età mediana e caratteristiche	72 pazienti con comorbidità	62 pazienti senza comorbidità	71 pazienti con comorbidità	60 pazienti senza comorbidità
% CR	49%	57%	39%	55%
% OR	85%	91%	87%	96%
Follow-up	Mediana 52,4 mesi	Mediana 38,8 mesi	Mediana 46 mesi	Mediana 28 mesi
PFS	88% a 2 anni 74% a 4 anni	94.2% a 3 anni	74.6% a 42 mesi	95% a 2 anni
EVENTI AVVERSI Grado 3/4				
% Neutropenia	53	45.2	35	38
% Anemia	8	4.8	<5	<5
% Piastrinopenia	14	14.9	<5	20
% Infezioni	17	13.2	15	6
% AE fatali	2.4	3.9	6.6	6.6%
Altro	TLS di laboratorio 1,5%	TLS di laboratorio 2,6% TLS clinica 0,4% (gr 3)	No TLS clinica	TLS di laboratorio 6%
O: obinutuzumab; TLS: sindrome da lisi tumorale (tumor lysis syndrome)				

Tabella 2. Efficacia e tollerabilità di venetoclax con obinutuzumab o con ibrutinib nella terapia di prima linea della LLC.

Si consideri inoltre che i risultati dei trial clinici controllati devono essere trasferiti ai pazienti comuni tenendo conto che, di norma, la popolazione affetta da LLC ha un'età mediana più alta e un numero di comorbidità maggiore rispetto a quelle dei pazienti arruolati negli studi, con conseguente aumento degli eventi avversi e delle sospensioni del trattamento^[22].

Le due opzioni attualmente disponibili presentano alcune limitazioni. In particolare:

1. Ibrutinib + venetoclax

Il trattamento è sconsigliato nei pazienti con profilo di rischio cardiovascolare, ipertensione non controllata e alto rischio di sanguinamento. In particolare, la scheda registro di monitoraggio AIFA blocca l'arruolamento del paziente con *"Anamnesi positiva per patologia cardiovascolare clinicamente rilevante (es. aritmia non controllata, scompenso cardiaco di classe NYHA 3-4, infarto del miocardio, angina instabile, sindrome coronarica acuta) nei 6 mesi precedenti"* o *"in terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K"* o *"ha presentato ictus ischemico o emorragico nei 6 mesi precedenti"*.

2. Venetoclax + obinutuzumab

Il trattamento è sconsigliato nei pazienti con alto rischio di sindrome da lisi tumorale. In particolare, la scheda registro di monitoraggio AIFA ne blocca l'arruolamento del paziente qualora il medico prescrittore, in considerazione del rischio di sindrome da lisi tumorale, non abbia effettuato *“una valutazione del carico tumorale, compresa una valutazione radiologica ed ematochimica (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina), e corrette eventuali anomalie preesistenti”*.

Inoltre, la stessa scheda registro di monitoraggio AIFA riporta che il trattamento è accessibile solo a pazienti non candidabili a chemioimmunoterapia di prima linea, tipo FCR.

Infine, questa associazione, a differenza della prima, prevede la somministrazione parenterale ospedaliera di obinutuzumab, che può produrre reazioni infusionali di grado 3-4 nel 9% dei pazienti, comportando ulteriore impegno assistenziale a carico sia della struttura sanitaria sia del paziente e suoi famigliari o *care-partner*.

Vi è quindi interesse nell'individuare un trattamento che a parità di efficacia, assicuri un miglior profilo di sicurezza, soprattutto in ambito cardiovascolare ed ematologico, con rischio nullo o limitato di Sindrome da Lisi Tumorale e che comporti un basso carico assistenziale.

ACALABRUTINIB: NUOVE EVIDENZE

a) Studio Amplify

Una nuova opportunità è ora costituita dalla associazione a durata fissa di acalabrutinib con venetoclax e acalabrutinib in associazione a venetoclax + obinutuzumab.

I risultati dello studio randomizzato, multicentrico e open-label di fase III AMPLIFY, presentati in occasione del Congresso dell'*American Society of Hematology 2024* ^[23,24], mostrano che il trattamento combinato e a durata fissa di acalabrutinib con venetoclax, in associazione o meno ad obinutuzumab, ha portato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemio-immunoterapia con FCR/BR in pazienti adulti fit affetti da LLC non trattati in precedenza.

Il trial, che ha coinvolto 867 pazienti, ha paragonato 3 schemi terapeutici a durata fissa: i) acalabrutinib-venetoclax (AV) e ii) acalabrutinib-venetoclax-obinutuzumab (AVO) con durata di 14 mesi; iii) chemio-immunoterapia con FCR/BR con durata di 6 mesi. I pazienti erano stratificati per età, stadio di malattia, stato mutazionale IGHV e per regione geografica. L'endpoint primario era la definizione della progressione libera da malattia Progression Free Survival (PFS) tra i trattamenti AV *versus* FCR/BR. Al raggiungimento dell'endpoint primario si sarebbero analizzati gli endpoint secondari come: la valutazione della PFS di AVO *versus* FCR/BR, i valori di *Undetectable Minimal Residual Disease* (uMRD), la sopravvivenza globale (Overall Survival-OS) di AV/AVO *versus* FCR/BR.

I pazienti arruolati nello studio presentavano un'età media di 61 anni, con un 27% di pazienti di età >65 anni, assenza di delezioni 17p e mutazioni in TP53, ECOG score uguale o minore di 2. Più della metà dei pazienti presentava stadiazione RAI 0-II della malattia, il 59% con uno stato non mutato del gene IGHV e il 15% un cariotipo complesso (>= 3 aberrazioni).

I risultati dei bracci sperimentali hanno mostrato, a 36 mesi di follow-up, un tasso di PFS del 76,5 % per AV e 83,1% per AVO in confronto al 66,5% osservato con FCR/BR. Al follow-up mediano di 41 mesi il



trattamento AV ha fatto registrare una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte del 35% rispetto a FCR/BR (rapporto di rischio [HR] 0,65; intervallo di confidenza [CI] 95% 0,49-0,87; $p=0,0038$), con un vantaggio che si mantiene nei sottogruppi di pazienti oggetto di stratificazione per età e rischio. La combinazione AVO ha mostrato una riduzione del 58%, se confrontata con la CIT ([HR] 0,42; [CI] 95% 0,30-0,59; $p=0,0001$). In particolare, è interessante sottolineare come il trattamento con AVO, riporta gli effetti positivi maggiori registrati soprattutto nei pazienti caratterizzati da prognosi peggiore, ovvero quelli con IGHV non mutato.

È stato inoltre registrato un trend positivo a 36 mesi, dei tassi di sopravvivenza globale (OS) per AV (94,2%) rispetto alla CIT (85,9%) ([HR] 0,33; [CI] 95% 0,18-0,56; $p=0,0001$). Sottraendo il numero di morti per COVID-19 dall'analisi dell'OS complessiva, entrambi i bracci sperimentali AV e AVO hanno mostrato valori positivi di sopravvivenza globale rispetto alla terapia con FCR/BR.

In generale acalabrutinib ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile al trattamento di confronto: la percentuale di eventi avversi (AEs) di grado maggiore o uguale a 3 è del 53,6% nei pazienti trattati con AV, del 69,4% nei trattati con AVO e del 60,6% in quelli trattati con FCR/BR. La neutropenia si conferma l'evento avverso maggiormente riscontrato in tutti i bracci sperimentali: 26,8% in AV, 35,2% in AVO e 32,4% in FCR/BR. Altri AEs riscontrati sono stati mal di testa, febbre e reazioni derivate dall'infusione del farmaco (IRRs), quest' ultime rilevate nel 19,7% dei casi (2,1% di grado 3-4). Le percentuali talvolta maggiori di eventi avversi registrate per i trattamenti AV e AVO dipendono dalla maggiore lunghezza di questi trattamenti (14 mesi) rispetto alla chemioimmunoterapia (6 mesi).

Per quanto riguarda i tassi di lisi tumorale, il profilo di sicurezza di acalabrutinib è risultato migliore in entrambi i bracci in cui il farmaco è stato somministrato (AV e AVO) rispetto alla CIT. Il tasso di fibrillazione atriale è risultato molto basso e numericamente confrontabile nei tre bracci sperimentali. Allo stesso modo, la frequenza complessiva di eventi cardiaci, inclusa l'ipertensione, è risultata bassa, anche se lievemente superiore nei bracci contenenti acalabrutinib (durata della terapia 14 mesi) rispetto alla CIT (durata della terapia 6 mesi).

b) Studio accademico di fase II di acalabrutinib, venetoclax e obinutuzumab (AVO) nella LLC ad alto rischio

Nel 2025 Davids e i collaboratori del *Dana-Farber Cancer Institute*, del *Beth Israel Deaconess Medical Center*, dello *Stamford Hospital* e della *Brown University Health*, hanno riportato i risultati relativi all'attività ed alla sicurezza della tripletta AVO in 72 pazienti non precedentemente trattati, di età mediana 63 anni (range 36-80), il 65% dei quali presentava un'aberrazione di TP53^[25]. La terapia veniva somministrata per un totale di 15 mesi con sequenza di somministrazione di farmaci simile allo studio AMPLIFY. Il trattamento veniva sospeso nei pazienti con malattia residua minima (MRD) non rilevabile al mese 15 e, in caso contrario, proseguiva con la combinazione acalabrutinib e venetoclax sino al mese 27. A questo punto, in caso di persistenza di MRD rilevabile, il trattamento proseguiva sino a progressione. L'endpoint primario dello studio era l'ottenimento della remissione completa (RC) con MRD midollare non rilevabile con metodica citofluorimetrica e sensibilità 10^{-4} al termine del mese 15. La RC con MRD non rilevabile è stata osservata nel 42% dei pazienti con e senza aberrazione di TP53. Una MRD non rilevabile è stata rilevata nel 71% dei pazienti con aberrazione TP53. La PFS stimata a 4 anni nei pazienti con aberrazioni TP53 era pari al 70% (95% CI, 55 to 91). Tra gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati osservati neutropenia e trombocitopenia rispettivamente nel 36% e 28% dei casi, infezioni nel 10% dei casi, reazioni infusionali nel 4%, fibrillazione atriale nel 3% dei casi, ipertensione nel 10% dei casi.

Riassumendo, acalabrutinib in associazione a venetoclax con o senza l'aggiunta di obinutuzumab, come dimostrato dai risultati dello studio AMPLIFY, ha mostrato benefici significativi nel trattamento a durata fissa di 14 mesi^[23,24] con aumento di PFS e OS nei trattamenti a durata fissa AV e AVO versus FCR/BR. Lo studio accademico di fase II di Davids e collaboratori^[25] ha dimostrato e confermato l'ottima attività e la buona sicurezza della tripletta AVO nei pazienti ad alto rischio per la presenza di aberrazioni TP53.

Anche se non sono ad oggi disponibili confronti diretti tra le associazioni a durata fissa (acalabrutinib-venetoclax, acalabrutinib-venetoclax-obinutuzumab) e le due associazioni rimborsate (ibrutinib-venetoclax e venetoclax-obinutuzumab), si può affermare che:

- a)** acalabrutinib, BTKi di seconda generazione, è noto per aver già dimostrato risultati significativi in termini di efficacia e tollerabilità quando somministrato in monoterapia nel trattamento in prima linea;
- b)** diversi studi hanno mostrato una PFS comparabile tra acalabrutinib e ibrutinib, mentre acalabrutinib presenta un profilo di sicurezza superiore, sia per quanto riguarda la totalità degli eventi avversi correlati agli BTKi, sia in particolare per la minor incidenza di fibrillazione atriale e tossicità cardiovascolare^[26,27];
- c)** il rischio di sindrome da lisi tumorale è sostanzialmente assente quando acalabrutinib è utilizzato in monoterapia o in associazione a venetoclax.



ASPETTI ECONOMICI ED ANALISI DI COSTO-CONSEGUENZE

Un'analisi di cost-consequence è stata condotta con l'obiettivo di stimare l'impatto economico derivante dall'introduzione dei regimi acalabrutinib+venetoclax (AV) e acalabrutinib+venetoclax+obinutuzumab (AVO) nel trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica, rispetto a uno scenario in cui tali opzioni non sono disponibili e il trattamento è limitato alle sole terapie attualmente approvate nella pratica clinica. Lo scenario controfattuale ("senza AV/AVO") include infatti le opzioni FCR/BR (fludarabina+ciclofosfamide+rituximab/bendamustina+rituximab), ibrutinib+venetoclax, venetoclax+obinutuzumab e le monoterapie con inibitori di BTK. Il confronto ha dunque l'obiettivo di evidenziare le differenze in termini di costi complessivi per il Servizio Sanitario Nazionale, assumendo un'efficacia equivalente tra i trattamenti (hazard ratio pari a 1 per tutti i confronti).

Metodologia

Per la valutazione dell'impatto economico dell'introduzione dei regimi acalabrutinib+venetoclax e acalabrutinib+venetoclax+obinutuzumab nel trattamento di prima linea della LLC, è stato adottato un modello di transizione tra stati di salute (state transition model) a struttura coerente con le più recenti raccomandazioni metodologiche in ambito di health technology assessment (HTA) internazionale.

Struttura del modello

Il modello considera tre stati principali (Figura 2):

1. Malattia non progredita (progression-free)
2. Malattia progredita (progressed disease)
3. Morte

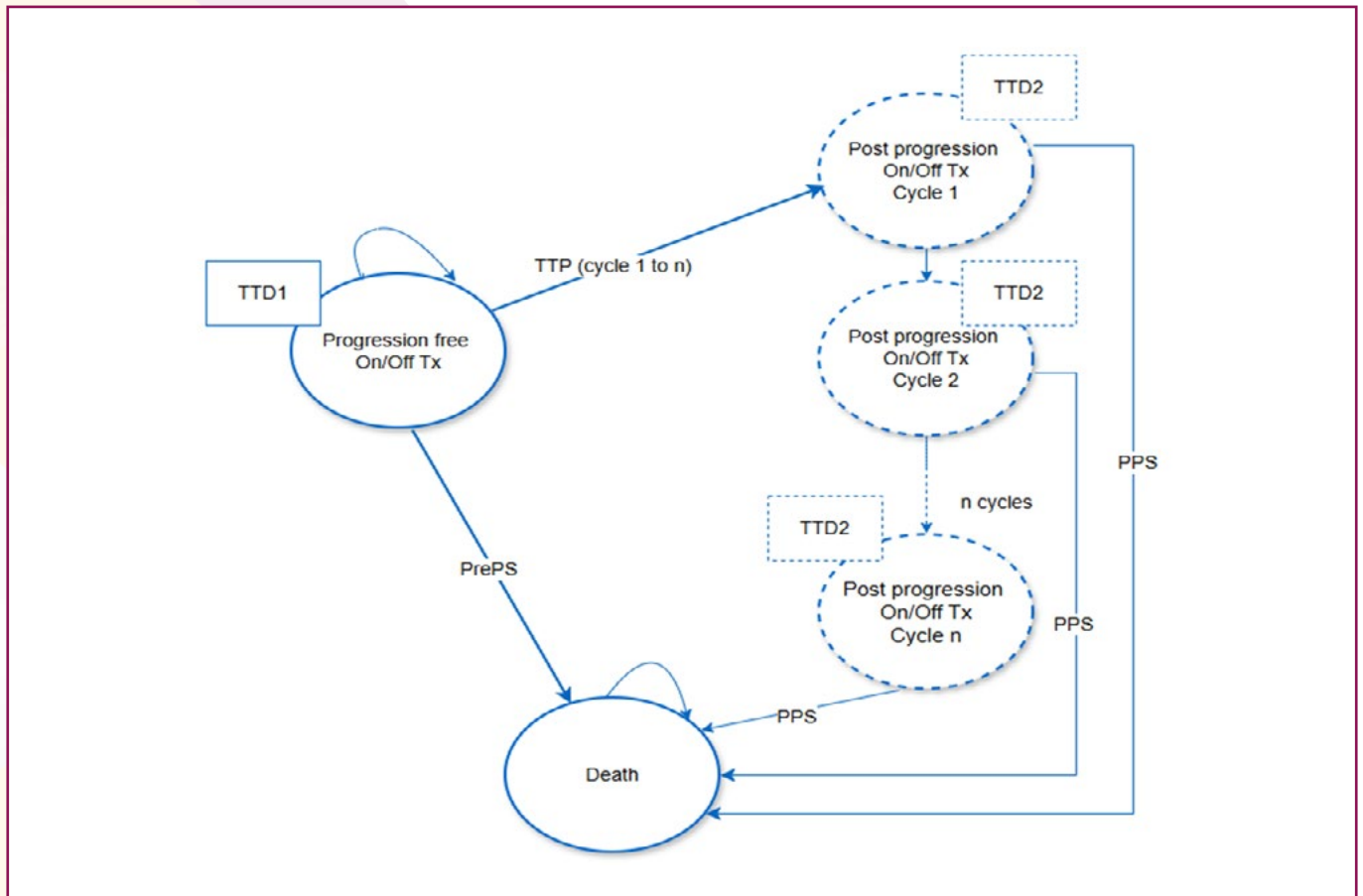


Figura 2. Struttura del modello di cost-consequence.

Abbreviazioni: PPS, post progression survival; PrePs, Pre progression survival; TTD, time to treatment discontinuation; TTP, time to progression; Tx, treatment.

Ogni stato principale è ulteriormente suddiviso in sottostati che distinguono le fasi in trattamento e fuori trattamento, al fine di rappresentare accuratamente i costi, l'utilizzo delle risorse e l'efficacia dei regimi terapeutici durante l'intero percorso clinico del paziente.

La struttura consente di simulare l'evoluzione della malattia nel tempo e l'impatto economico associato, integrando sia i costi diretti sanitari sia le dinamiche temporali di interruzione del trattamento, progressione e decesso.



Orizzonte temporale e ciclo modellistico

L'orizzonte temporale scelto per l'analisi è di 20 anni, in linea con la storia naturale della LLC e in coerenza con valutazioni economiche condotte in ambito europeo (es. NICE TA891 e TA931). Il modello impiega un ciclo di simulazione di 28 giorni, che riflette l'organizzazione tipica dei regimi terapeutici onco-ematologici.

Parametri di transizione e fonti dei dati

Le probabilità di transizione tra gli stati sono state determinate attraverso dati derivanti dallo studio clinico randomizzato AMPLIFY^[24] per i regimi AV, AVO e FCR/BR. In particolare, sono stati considerati:

- ➔ Time to progression (TTP)
- ➔ Time to treatment discontinuation (TTD)
- ➔ Pre-progression survival (PrePS)
- ➔ Post-progression survival (PPS)

Per i comparatori non inclusi nello studio AMPLIFY (es. ibrutinib+venetoclax, venetoclax+obinutuzumab), si è assunta una parità di efficacia con AV, ipotizzando un hazard ratio pari a 1 in linea con le assunzioni del modello inglese.

Il parametro PPS è stato modellato utilizzando dati dello studio ASCEND^[28], che fornisce una maggiore maturità di follow-up rispetto ad AMPLIFY per la sopravvivenza post-progression.

Costi inclusi nell'analisi

L'analisi è stata condotta dal punto di vista del SSN, includendo i seguenti costi diretti:

- ➔ Acquisto farmaci: valutato utilizzando prezzi ex-factory nazionali pubblicati in Gazzetta Ufficiale e durata del trattamento derivata da AMPLIFY
- ➔ Somministrazione: differenziata per via orale o endovenosa, secondo DRG e tariffe standard ospedaliere italiane
- ➔ Eventi avversi: considerati solo quelli di grado ≥ 3 con incidenza $\geq 5\%$, in coerenza con linee guida ISPOR e NICE^[29]
- ➔ Trattamenti successivi: modellati in base alla pratica clinica italiana, validati tramite panel di esperti.

Tutti i costi sono stati aggiornati e adattati al contesto italiano utilizzando fonti tariffarie ufficiali (es. AIFA, Ministero della Salute).

Scenario base e analisi alternativa

Due scenari sono stati simulati:

- ➔ Scenario “Mondo senza AV/AVO”: in cui i pazienti sono trattati con le sole terapie oggi rimborsate.
- ➔ Scenario “Mondo con AV/AVO”: che riflette l'introduzione dei regimi innovativi con ipotesi di up-take progressivo (AV: 25%, AVO: 3%).

Un'analisi di scenario alternativa ha considerato esclusivamente i regimi a durata fissa (durata limitata), escludendo trattamenti a durata continuativa (es. BTKi in monoterapia), per valutare la sostenibilità economica in un contesto comparabile in termini di struttura terapeutica.

Considerazioni metodologiche

L'approccio adottato è di tipo cost-consequence analysis, che isola le implicazioni economiche evitando stime di QALY o LYs. Questa scelta riflette la necessità di:

- ➔ offrire una visione chiara dell'impatto finanziario per il SSN;
- ➔ minimizzare l'incertezza associata alle stime di utilità (es. EQ-5D), in un contesto con regimi a efficacia clinica comparabile;
- ➔ allinearsi alle più recenti applicazioni modellistiche nei paesi UE (NICE, CDA, PBAC) che utilizzano modelli di transizione a stati per la LLC.

La valutazione dell'impatto economico è stata condotta come differenza assoluta tra i costi totali attesi nei due scenari, senza applicare alcuna stima differenziale di efficacia (né in termini di life-years né di QALYs). Questo approccio consente di evidenziare in maniera chiara il potenziale carico finanziario (o risparmio) per il sistema sanitario, lasciando a eventuali analisi future l'approfondimento sull'efficienza clinica relativa.



L'analisi ha simulato un totale di 1.000 pazienti trattati in prima linea per LLC, distribuiti secondo due scenari alternativi descritti precedentemente e riportati nelle tabelle di seguito:

	Distribuzione pazienti Scenario caso-base	
	Mondo senza	Mondo Con
Acalabrutinib + venetoclax	0%	25%
Acalabrutinib + venetoclax + obinutuzumab	0%	3%
FCR/BR	15%	10%
Ibrutinib + venetoclax	30%	25%
Venetoclax + obinutuzumab	30%	20%
BTKi monotherapy	25%	17%
TOTALE	100%	100%

In un'analisi di scenario alternativa, sono stati considerati esclusivamente i regimi terapeutici a durata fissa, ovvero quelli con durata di trattamento predefinita e limitata nel tempo. In questo contesto, sono stati esclusi i trattamenti a durata continuativa, come le monoterapie con ibrutinib e altre terapie continue.

Sono stati quindi esclusi i pazienti trattati con BTKi in monoterapia e FCR/BR, riassegnando proporzionalmente la loro quota agli altri regimi in base alla distribuzione relativa esistente nello scenario originario.

	Distribuzione pazienti Scenario solo durata fissa	
	Mondo senza	Mondo Con
Acalabrutinib + venetoclax	0%	35%
Acalabrutinib + venetoclax + obinutuzumab	0%	4%
Ibrutinib + venetoclax	50%	34%
Venetoclax + obinutuzumab	50%	27%
TOTALE	100%	100%

Validazione del modello

Il modello è stato validato internamente mediante controllo qualità e tramite revisione da parte di un gruppo di esperti nazionale di clinici italiani, che ha contribuito all'affinamento di ipotesi critiche come il TTD e la gestione post-progressione.

Risultati

La tabella dei costi totali nello scenario caso base evidenzia un risparmio complessivo di oltre 22,5 milioni di euro nella simulazione a 20 anni derivante dall'introduzione dei regimi AV e AVO. Il risparmio è guidato principalmente dalla riduzione dei costi farmacologici diretti (-11,6 milioni €) e da una minore spesa per i trattamenti successivi alla progressione (-10,4 milioni €), a conferma del potenziale dei nuovi regimi nel garantire un controllo clinico più duraturo della malattia.

La diminuzione dei costi per eventi avversi gravi (-429.403 €) rafforza ulteriormente il profilo di sostenibilità, suggerendo un beneficio anche in termini di tollerabilità e qualità dell'assistenza. I costi di fine vita risultano simili nei due scenari, indicando che la differenza si concentra principalmente nella fase attiva e intermedia del percorso terapeutico. Questo rafforza l'idea che l'introduzione di AV/AVO non solo non aggrava il carico economico del SSN, ma anzi lo riduce nel medio-lungo periodo.

	Costi totali		
	Mondo senza	Mondo Con	CCA
Drug costs (€)	178.165.739 €	166.484.111 €	-11.681.628 €
Administration costs (€)	50.031 €	35.717 €	-14.314 €
Subsequent treatment costs (€)	54.186.071 €	43.731.631 €	-10.454.440 €
Adverse event costs (€)	3.465.877 €	3.036.474 €	-429.403 €
End of life costs (€)	813.009 €	805.153 €	-7.857 €
Total Cost	236.680.728 €	214.093.087 €	-22.587.641 €

Risultati analisi cost-consequence Follow-up 20 anni CASO-BASE (tutti i trattamenti disponibili).

Nello scenario limitato ai regimi terapeutici a durata fissa, il risparmio economico netto per il SSN è pari a circa 5,6 milioni di euro. Sebbene i costi dei farmaci risultino superiori nello scenario "Mondo con" (+11 milioni €), questi vengono ampiamente compensati dalla marcata riduzione dei costi relativi ai trattamenti successivi (-15,7 milioni €) e agli eventi avversi (-1,03 milioni €).

Questo scenario dimostra che, anche nel confronto con opzioni terapeutiche simili per durata, AV/AVO presentano un vantaggio economico sostenibile, grazie a un profilo di gestione clinica più favorevole. L'incremento dei costi iniziali viene più che bilanciato dalla ridotta necessità di ulteriori linee terapeutiche, configurando AV/AVO come un investimento efficace nel lungo termine.

	Costi totali		
	Mondo senza	Mondo Con	CCA
Drug costs (€)	116.046.390 €	127.146.052 €	11.099.661 €
Administration costs (€)	39.562 €	24.514 €	-15.048 €
Subsequent treatment costs (€)	57.024.611 €	41.312.804 €	-15.711.807 €
Adverse event costs (€)	4.421.694 €	3.391.148 €	-1.030.546 €
End of life costs (€)	795.796 €	792.971 €	-2.825 €
Total Cost	178.328.053 €	172.667.489 €	-5.660.564 €

Risultati analisi cost-consequence Follow-up 20 anni (Scenario alternativo, solo terapie a durata fissa)



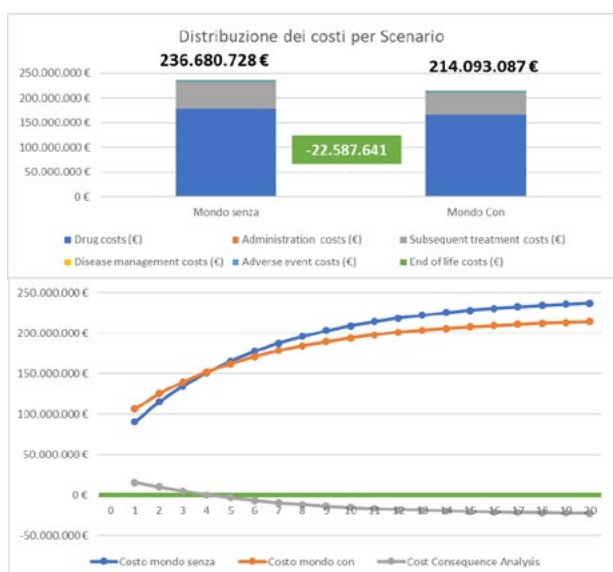
I grafici sottostanti mostrano in modo chiaro che, sebbene l'analisi consideri un orizzonte temporale di 20 anni, il ritorno economico dell'investimento nei regimi AV/AVO si realizza ben prima di tale termine. In entrambi gli scenari considerati (caso base e scenario a durata fissa), si osserva infatti un break-even anticipato, ovvero il momento in cui i risparmi cumulati derivanti dalla riduzione dei costi successivi e degli eventi avversi, compensano completamente l'iniziale incremento di spesa per l'acquisizione dei nuovi farmaci. Questo avviene entro i primi anni di trattamento, rendendo l'adozione di AV/AVO vantaggiosa non solo nel lungo periodo, ma anche su un orizzonte di breve-medio termine, rilevante per la sostenibilità finanziaria del SSN.

Nel caso base, che include tutte le opzioni terapeutiche disponibili per la LLC, la curva dei costi totali nello scenario "Mondo con" si discosta da quella dello scenario "Mondo senza" già nei primi 2-3 anni, con un risparmio che continua a crescere fino al decimo anno e si stabilizza successivamente. Il risparmio complessivo, pari a oltre 22 milioni di euro, è guidato principalmente da una riduzione dei trattamenti successivi e da una minore incidenza di eventi avversi severi, con conseguente contenimento dei costi sanitari diretti.

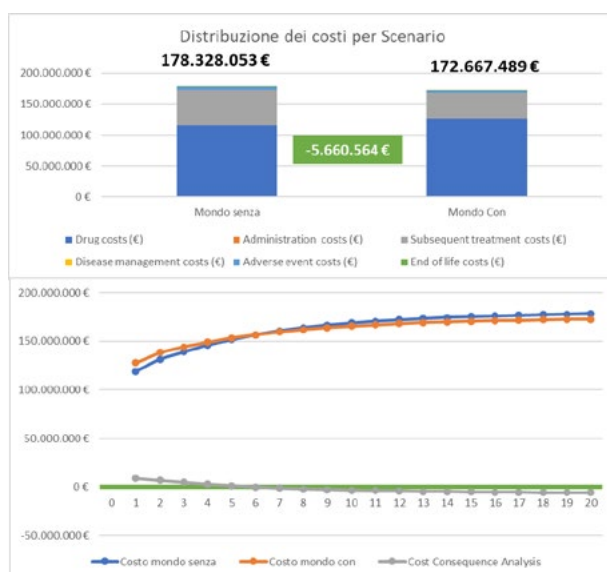
Anche nello scenario alternativo, limitato ai soli regimi a durata fissa, si evidenzia una separazione progressiva delle curve a partire dal quinto anno, con un risparmio netto di circa 5,6 milioni di euro che si consolida nel tempo. Sebbene in questo contesto l'investimento iniziale in AV/AVO comporti un incremento dei costi farmacologici (ai prezzi attuali), tale differenziale viene rapidamente riassorbito grazie a una più efficiente gestione clinica della malattia.

In entrambi i casi, l'introduzione di AV/AVO risulta associata a un effetto economico favorevole stabile e duraturo, configurandosi come una scelta non solo clinicamente valida, ma anche coerente con i principi di sostenibilità e allocazione efficiente delle risorse pubbliche.

Scenario CASO BASE, tutti i trattamenti disponibili (Follow-up 20 anni)



Scenario alternativo, solo trattamenti a durata fissa (Follow-up 20 anni)



In conclusione, l'analisi presentata ha valutato l'impatto economico potenziale derivante dall'introduzione dei regimi acalabrutinib+venetoclax e acalabrutinib+venetoclax+obinutuzumab nel trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica, attraverso un modello di tipo cost-consequence adattato al contesto sanitario italiano.

I risultati suggeriscono che, in entrambi gli scenari analizzati (caso base e scenario alternativo a durata fissa), l'introduzione di AV e AVO potrebbe essere associata a una riduzione dei costi complessivi per il SSN, attribuibile in particolare alla riduzione dell'impiego di terapie successive e alla più favorevole gestione degli eventi avversi. Tali effetti si manifestano già nei primi anni di trattamento, con un punto di break-even anticipato, e si consolidano nel lungo termine.

Tuttavia, è importante sottolineare che questi risultati si basano su una serie di assunzioni modellistiche che, pur coerenti con la letteratura e le fonti disponibili al momento dell'analisi, possono essere oggetto di revisione in presenza di nuove evidenze.

Alla luce di questi elementi, è possibile affermare che:

- ➔ L'adozione di AV/AVO non solo esclude un incremento del burden finanziario, ma contribuisce attivamente all'ottimizzazione e all'impiego più efficiente delle risorse sanitarie nel medio-lungo termine, generando potenziali risparmi e sostenibilità economica per il sistema. I nuovi regimi si integrano con le esigenze di programmazione economica del SSN, grazie alla prevedibilità dei costi e all'assenza di trattamenti a durata continuativa.
- ➔ La disponibilità di un'alternativa totalmente orale (full-oral), a durata fissa, amplia le opzioni terapeutiche in modo coerente con i bisogni clinici e organizzativi, anche in pazienti fragili o comorbidi.



CONCLUSIONI

La leucemia linfatica cronica è una patologia tipica dell'anziano, le cui frequenti comorbidità rendono l'approccio terapeutico molto complesso. Negli ultimi anni l'innovazione farmacologica ha sensibilmente aumentato la speranza di vita ma anche la qualità della stessa, in quanto la ricerca si è indirizzata non solo sull'efficacia delle terapie ma anche sulla loro tollerabilità. Per questa patologia cronica, poter disporre di terapie a durata fissa costituisce un importante valore aggiunto che si coniuga con l'esigenza di ampliare le opzioni terapeutiche disponibili, in quanto la scelta del trattamento avviene in base alle caratteristiche del paziente, alle condizioni coesistenti concomitanti e agli aspetti logistici relativi all'erogazione dell'assistenza.

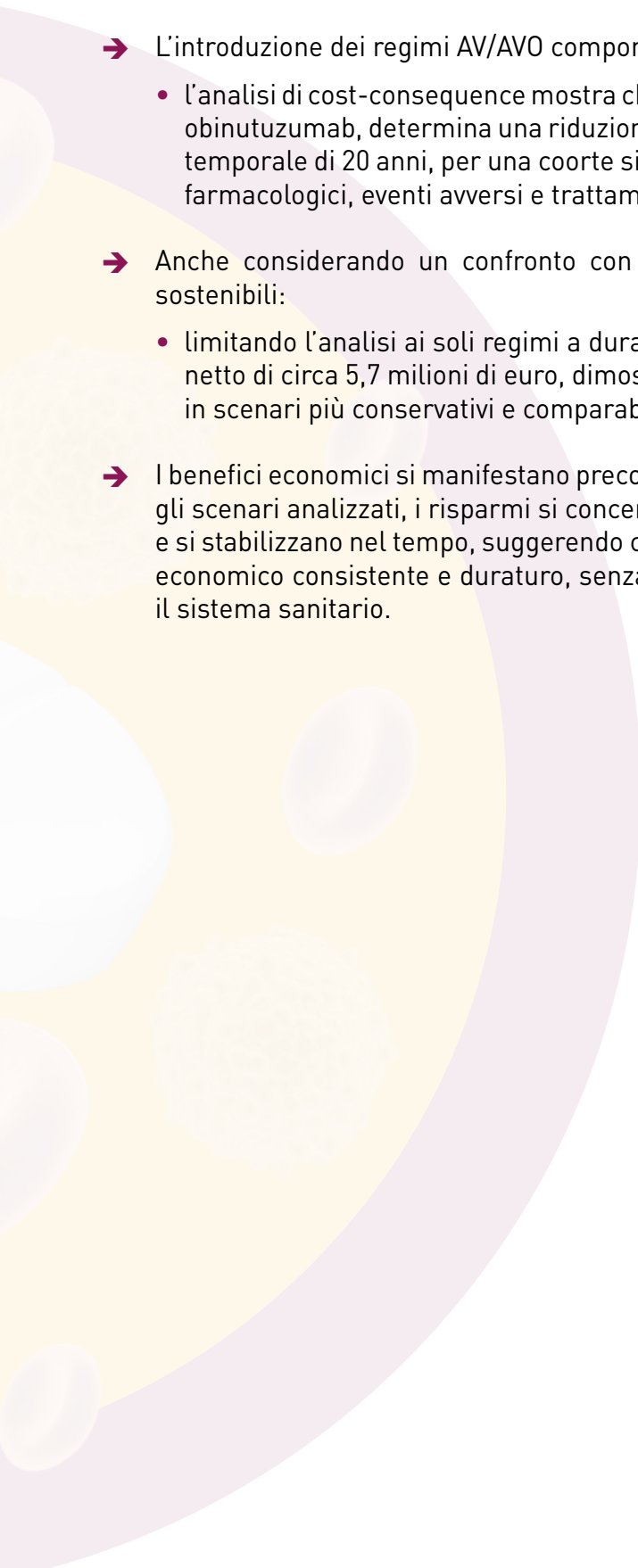
Si propone pertanto di riconoscere la rimborsabilità SSN della doppietta AV e della tripletta AVO, entrambe a durata fissa, nel trattamento di prima linea della LLC, affiancandole ai trattamenti già rimborsati e, in particolare, ai due a durata fissa (le doppiette venetoclax-obinutuzumab e venetoclax-ibrutinib). Infatti, i regimi terapeutici con acalabrutinib (AV e AVO) rappresentano un'alternativa sicura e tollerabile, che se confrontati con i trattamenti di riferimento standard, risultano vantaggiosi per molti pazienti appartenenti alle diverse fasce di età e a tutti i gruppi di rischio, con particolare riferimento alla minor tossicità cardiovascolare ed ematologica, e il minor rischio di sindrome da lisi tumorale e reazioni infusionali. Da un punto di vista economico, l'introduzione di AV/AVO risulta associata a un effetto favorevole stabile e duraturo, coerentemente con i principi di sostenibilità e allocazione efficiente delle risorse pubbliche, coniugando innovazione clinica e responsabilità economica e ponendosi come un'opportunità per rafforzare l'equità del sistema salute in un'ottica di medio periodo.

KEY MESSAGES

- ➔ La LLC è il tipo di leucemia dell'adulto più comune nei Paesi occidentali. Nel mondo ogni anno colpisce circa 5 persone ogni 100.000, rappresentando circa il 30% di tutti i casi di leucemia. È tipica delle persone anziane, l'età media alla diagnosi è attorno ai 70 anni.
- ➔ Ad oggi non è possibile giungere ad una guarigione completa; nella maggior parte dei casi le persone con diagnosi di LLC convivono con la leucemia per molti anni. L'aspettativa di vita è variabile in rapporto all'età alla diagnosi, alle caratteristiche cliniche del paziente e comunque in continuo aumento nelle ultime decadi.
- ➔ La terapia della LLC viene definita nell'ambito di un articolato processo decisionale, che deve tener presente tutti i seguenti aspetti:
 - indicazione per iniziare il trattamento;
 - l'età e le condizioni cliniche generali del paziente;
 - le caratteristiche cliniche della malattia;
 - alcune caratteristiche biologiche (per conoscere i fattori predittivi di risposta);
 - i risultati dei trial clinici.
- ➔ In particolare, considerata l'età media elevata dei pazienti, spesso la leucemia non è la sola condizione patologica che essi si trovano ad affrontare, e il profilo di sicurezza dei farmaci può influenzare sensibilmente la scelta terapeutica. Per questi motivi è importante che il clinico disponga di molteplici opzioni terapeutiche diversificate e flessibili.
- ➔ L'avvento di terapie mirate con agenti target che interferiscono con i meccanismi di crescita e sopravvivenza delle cellule leucemiche, come gli inibitori della tirosina chinasi di Bruton di prima generazione (ibrutinib) e di seconda (acalabrutinib e zanubrutinib), l'inibitore di BCL-2 (venetoclax) e l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (obinutuzumab), ha apportato numerosi miglioramenti alle cure dei pazienti sostituendo la chemio-immunoterapia come standard di trattamento.
- ➔ Nonostante i notevoli progressi assicurati da queste innovazioni terapeutiche, i marcatori biologici mantengono un impatto prognostico e predittivo differenziale nel contesto delle terapie target, rendendo obbligatoria la stratificazione del rischio nella gestione di prima linea. Inoltre, gli agenti inibitori di BTK, BCL2 e anti-CD20 differiscono nei loro profili di sicurezza, il che richiede un adeguamento della scelta del trattamento in base alle caratteristiche cliniche del paziente, le condizioni coesistenti, concomitanti e gli aspetti logistici relativi all'erogazione dell'assistenza.
- ➔ Nel trattamento di prima linea della LLC, recentemente i trattamenti farmacologici a durata fissa hanno affiancato quelli a durata continuativa. I vantaggi delle strategie terapeutiche a durata fissa, rispetto a un trattamento continuativo, sono:
 - per il paziente: miglioramento della qualità della vita, con riduzione degli effetti collaterali e degli accessi ospedalieri;
 - per la struttura sanitaria: la riduzione dell'impegno clinico ed organizzativo;
 - per il SSN: riduzione del costo/terapia, riduzione dei costi di assistenza;
 - per il clinico: possibilità di ritrattamento del paziente (se autorizzato dalla normativa nazionale) al momento di una eventuale ricaduta, limitando la selezione clonale e il manifestarsi di eventi avversi nel corso del follow-up.



- ➔ In base alle linee guida EHA/ESMO, in pazienti affetti da LLC senza mutazioni di TP53 e delezioni 17p e indipendentemente dallo stato mutazionale di IGHV, l'approccio terapeutico preferenziale, a parità di efficacia, dovrebbe essere dato alle terapie a durata fissa, in quanto associate ad una ridotta tossicità e numero di eventi avversi.
- ➔ Le due opzioni terapeutiche a durata fissa attualmente rimborsate dal SSN (ibrutinib + venetoclax e venetoclax + obinutuzumab) presentano le seguenti limitazioni:
 - il trattamento ibrutinib+venetoclax (totalmente orale) è sconsigliato nei pazienti con profilo di rischio cardiovascolare, ipertensione non controllata e alto rischio di sanguinamento;
 - il trattamento venetoclax+obinutuzumab (orale + endovenoso) è sconsigliato nei pazienti con alto rischio di SLT. Inoltre, la somministrazione parenterale di obinutuzumab avviene a livello ospedaliero e può produrre reazioni infusionali di grado 3-4 nel 9% dei pazienti, comportando ulteriore impegno assistenziale a carico di struttura sanitaria/paziente/care-giver/partner.
- ➔ L'affiancamento dell'associazione acalabrutinib+venetoclax ($\pm$ obinotuzumab) alle due opzioni attualmente rimborsate dal SSN per i pazienti non precedentemente trattati:
 - consente di trattare i pazienti che non possono accedere alle due alternative già rimborsate, a causa del loro profilo di sicurezza insoddisfacente e, in termini generali,
 - amplia le opzioni terapeutiche di cui il clinico può disporre, in uno scenario in cui la personalizzazione della terapia è una necessità imprescindibile, dettata dalle differenti condizioni del paziente,
 - in particolare, la combinazione acalabrutinib+venetoclax+obinutuzumab può rappresentare una tripletta efficace nei pazienti con delezione 17p o mutazione TP53 per i quali si ravvede l'utilità di una terapia a durata fissa, in alternativa alle consuete terapie continuative, come dimostrato nella recente pubblicazione di Davids^[25].
- ➔ In dettaglio, i principali vantaggi dell'associazione acalabrutinib+venetoclax rispetto alle due opzioni terapeutiche a durata fissa attualmente disponibili, a parità di efficacia, sono:
 - vs ibrutinib+venetoclax:
 - miglior profilo di sicurezza in ambito cardiovascolare ed ematologico
 - vs venetoclax+obinutuzumab
 - miglior profilo di sicurezza per rischio nullo o limitato di Sindrome da Lisi Tumorale e di reazioni infusionali
 - terapia totalmente orale con conseguente:
 - miglioramento della qualità della vita del paziente e del care-giver;
 - riduzione del carico assistenziale ospedaliero e dei costi ad esso associati;
 - miglioramento del problema della mobilità extra-regionale;
 - riduzione dei costi extra-SSN.

- 
- ➔ L'introduzione dei regimi AV/AVO comporta risparmi complessivi per il SSN, dove:
 - l'analisi di cost-consequence mostra che l'introduzione di acalabrutinib+ venetoclax, con o senza obinutuzumab, determina una riduzione dei costi totali fino a 22,6 milioni di euro su un orizzonte temporale di 20 anni, per una coorte simulata di 1000 pazienti, grazie soprattutto ai minori costi farmacologici, eventi avversi e trattamenti successivi.
 - ➔ Anche considerando un confronto con le sole terapie a durata fissa, AV/AVO si confermano sostenibili:
 - limitando l'analisi ai soli regimi a durata fissa, l'introduzione di AV/AVO comporta un risparmio netto di circa 5,7 milioni di euro, dimostrando la sostenibilità economica dei nuovi regimi anche in scenari più conservativi e comparabili per tipologia di trattamento.
 - ➔ I benefici economici si manifestano precocemente e si mantengono nel lungo termine: in entrambi gli scenari analizzati, i risparmi si concentrano già nei primi anni di trattamento (dal quinto anno) e si stabilizzano nel tempo, suggerendo che i regimi terapeutici AV/AVO garantiscono un vantaggio economico consistente e duraturo, senza incrementare il burden finanziario a lungo termine per il sistema sanitario.



BIBLIOGRAFIA

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: *Leukemia*. 2023 Sep;37(9):1944-1951. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care*. 2004; 13:279-87.
2. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2008;111:4916-214.
3. I numeri del cancro in Italia 2020. Gruppo di Lavoro AIOM - AIRTUM - Fondazione AIOM - PASSI - PASSI D'Argento - SIAPEC-IAP.
4. Johnson JB, Seftel M, Gibson SB. Chronic lymphocytic leukemia. In Greer JP, Forster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr editors. *Wintrobe's clinical hematology* 12th ed, Lippincott Philadelphia, PA 2009; p 2214-2255.
5. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, Schleinitz TA, Caporaso N; International Familial LLC Consortium. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol*. 2005. 130(3):325-32. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05550.x.
6. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SL, et al; Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 359(6):575-583, 2008.
7. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on LLC (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94:121-128.
8. Kantorova B, Malcikova J, Smardova J, et al. TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia: comparison of different detection methods. *Tumour Biol*. 2015;36:3371-3380.
9. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of LLC: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007; 21:2442-51.
10. Rigolin GM, Cibien F, Martinelli S, Formigaro L, Rizzotto L, Tammiso E, Saccenti E, Bardi A, Cavazzini F, Ciccone M, Nichele I, Pizzolo G, Zaja F, Fanin R, Galieni P, Dalsass A, Mestichelli F, Testa N, Negrini M, Cuneo A. Chromosome aberrations detected by conventional karyotyping using novel mitogens in chronic lymphocytic leukemia with "normal" FISH: correlations with clinicobiologic parameters. *Blood*. 2012;119:2310-3.
11. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (LLC): A prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2017;178:394-402.
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-234. 15.
13. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198-206.

14. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343: 1910-1916.
15. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:4473-4479.
16. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C, Hillmen P, Hallek M & Mey U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020. 2020.09.019.
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-5456.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32: 3059-3068.
19. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018;32: 1070-1080.
20. Linee di indirizzo sull'integrazione ospedale-territorio in oncologia. AGENAS Protocollo n. 2024/0010333 del 12/09/2024.
21. Cuneo A, Rigolin GM <https://www.ematologiainprogress.it/leucemia-linfatica-cronica/>.
22. Ghia P, Cuneo A. Ibrutinib in the real world patient: many lights and some shades. *Haematologica*. 2016;101:1448-1450.
23. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik AP, Lysak D, Eom KS, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst BF, Miller K, Munugalavadla V, Yu T, De Borja M, Ghia P. Fixed-Duration Acalabrutinib Plus Venetoclax with or without Obinutuzumab Versus Chemoimmunotherapy for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase 3 AMPLIFY Trial. *Blood*. 2024.144 (2024) 1009-1011.
24. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 392.8 (2025): 748-762.
25. Davids MS, Ryan CE, Lampson BL, Ren Y, Tyekucheva S, Fernandes SM, Crombie JL, Kim AI, Weinstock M, Montegaard J, Walker HA, Greenman C, Patterson V, Jacobson CA, LaCasce AS, Armand P, Fisher DC, Lo S, Olszewski AJ, Arnason JE, Ahn IE, Brown JR. Phase II Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab in a Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Population Enriched for High-Risk Disease. *J Clin Oncol*. 2025 Mar;43(7):788-799. doi: 10.1200/JCO-24-02503. Epub 2024 Dec 7. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Feb;43(4):480. doi: 10.1200/JCO-24-02716. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Mar 18;JCO2500466. doi: 10.1200/JCO-25-00466. PMID: 3964523



26. Roeker LE, DerSarkissian M, Ryan KJ, Chen Y, Wahlstrom SK, Hakre S, Yu L, Guo H, Mato AR. Comparing Acalabrutinib and Ibrutinib in the Real World: A Study of 2,509 Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.*, 2022.
27. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S and Jurczak W. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021. 39:3441-3452.
28. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, s A, De la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee J.H, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Trial J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861.
29. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022;25(1):10-31).

Il progetto CREATE Lab è stato:

ideato e organizzato da  **Dephaforum**

condotto con il sostegno di **AstraZeneca** 

Il documento è stato redatto da un panel di esperti, composto da:

- tre clinici onco-ematologi
- un farmacista ospedaliero
- un rappresentante di Associazione Pazienti
- un *payor* con esperienza regionale
- un economista sanitario.

Il modello economico è stato elaborato dal Prof. A. Marcellusi
dell'Università Statale degli Studi di Milano

Il presente documento è stato redatto nel mese di luglio 2025.

