

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI BENDAMUSTINA L01AA09
(LEVACT®)**

Presentata da Dott.Longinotti - Direttore Ist. Ematologia Università di Sassari - ASL1

In data novembre 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

“Bendamustina è un farmaco innovativo a doppio meccanismo d'azione: alchilante e antimetabolita, indicato nel trattamento di prima linea della LLC in quei pazienti per i quali non è opportuna una terapia contenente fludarabina. E' un farmaco che offre una terapia efficace, buona tollerabilità rispetto agli effetti avversi e al contempo dei comprovati vantaggi farmacoeconomici. Le indicazioni d'uso si estendono anche al trattamento del Linfoma non Hodgkin e del Mieloma multiplo”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La leucemia linfatica cronica è la patologia leucemica più comune al mondo con un'incidenza di 4:100000/anno. Tale incidenza ha un incremento di 30:100000/anno nell'età superiore agli 80 anni.

L'età media di diagnosi è 69 anni e il 14% dei pazienti affetti hanno età inferiore ai 55 anni.

La diagnosi è stabilita dal seguente criterio:

- presenza di un valore maggiore o uguale a 5000 Linfociti B/microlitro nel sangue periferico per un tempo almeno di 3 mesi.
- La “clonality” dei linfociti B circolanti deve essere confermata dalla Citometria a flusso (studio dell'immunofenotipo).
- Le cellule leucemiche presenti nella striscia di sangue sono caratteristicamente piccole, linfociti maturi con scarso citoplasma, nucleo denso, nucleoli assenti e presenza di parziali aggregati di cromatina.
- Analisi citogenetica: studio dei cromosomi linfocitari presenti nel sangue e nel midollo
- Biopsia midollare e agoaspirato: prelievo di tessuto osseo o aspirazione di midollo osseo nella parte posteriore dell'osso iliaco.

In molti casi la LLC può restare silente e stabile per molti anni senza richiedere trattamento ma solo osservazione ed esami periodici.

La progressione si può associare alla comparsa di sintomi come:

- astenia, perdita di peso affaticabilità. Molto spesso si assiste a un progressivo aumento della conta periferica dei linfociti nell'emocromo, del volume dei linfonodi superficiali e profondi e talvolta delle dimensioni della milza. Alla progressione si associa un indebolimento delle difese immunitarie che espone a una maggiore incidenza di infezioni. Talvolta sopraggiungono complicanze autoimmuni come anemia e piastrinopenia. La LLC nel 95 % dei casi origina dai linfociti B, nel restante 5% dai linfociti T.

Il mieloma multiplo è una patologia ematologica. E' il cancro che si sviluppa nel midollo osseo soprattutto in quello localizzato nella spina dorsale, nelle ossa del bacino, costole e la regione delle spalle e dei fianchi.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il mieloma colpisce le plasmacellule, cellule produttrici di immunoglobuline che hanno il compito di contrastare infezioni e malattie. Nel mieloma le plasmacellule normali si trasformano in maligne e producono grandi quantità di immunoglobulina monoclonale detta M proteina e/o catene leggere che si possono repertare nelle urine come proteine di Bence Jones.

Le cellule maligne sono in grado di spiazzare e inibire la produzione di globuli rossi e anticorpi nel midollo osseo. Inoltre aggregati di cellule del mieloma causano delle lesioni alla parte compatta dell'osso dette "lesioni osteolitiche", con evidenti segni di perdita di massa ossea.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il primo farmaco utilizzato per il trattamento della LLC è stato il Clorambucile (da solo o combinato con prednisone) che riesce a contenere la malattia per il 77% dei casi, senza incidere tuttavia sulla durata della sopravvivenza. Lo scenario terapeutico si è modificato con l'introduzione, nei primi anni 90, delle purine tra cui la fludarabina.

I risultati di un largo studio randomizzato che comparava la fludarabina vs clorambucile mostrarono una più elevata percentuale di risposte, maggiore durata di tali risposte e migliore sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con l'analogo purinico. Più recentemente la fludarabina è stata utilizzata in combinazione con ciclofosfamide ottenendo un potenziamento di efficacia dei farmaci in associazione in termini di percentuali di risposte. Per tale motivo la combinazione di fludarabina e ciclofosfamide costituisce ad oggi il "gold standard" per il trattamento di LLC. In pazienti giovani, affetti da LLC a prognosi sfavorevole e stadio avanzato è giustificato l'impiego di protocolli chemioterapici altamente citotossici finalizzati all'eradicazione della malattia.

Altro farmaco attualmente impiegato è il Rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico umanizzato che riconosce la proteina transmembrana CD20 espressa nei linfociti B normali e neoplastici. La bassa densità di espressione di CD20 nella LLC, la presenza di elevata massa tumorale che favorisce una rapida clearance dell'anticorpo monoclonale e la presenza di elevati livelli di CD55 e CD59 che hanno ruolo di inibitori del complemento, sono fattori negativi per una risposta terapeutica al Rituximab.

Il tentativo di superare tale ostacolo ha portato a due studi che hanno come concetto basilare la "dose intensification": il primo basato sul progressivo aumento della dose somministrata, il secondo invece sull'aumento della frequenza di somministrazione.

In entrambi gli studi la risposta globale è stata del 40% e in tutti i casi si trattava di risposte parziali. I pazienti che rispondevano al rituximab apparentemente erano anche pazienti la cui malattia era risultata sensibile alla fludarabina, mentre i pazienti fludarabina resistenti avevano minori probabilità di rispondere. In considerazione di ciò e del noto sinergismo in vitro tra omologhi purinici e rituximab, sono stati condotti vari studi con lo scopo di valutare l'associazione Fludarabina-Rituximab e Fludarabina-Ciclofosfamide-Rituximab.

I trials hanno suggerito come tali associazioni siano in grado di dare un incremento significativo di remissioni complete cliniche e molecolari

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Bendamustina è indicata nel trattamento di prima linea nella Leucemia Linfoide Cronica (stadio binet B o C) in quei pazienti per i quali non è appropriata una chemioterapia contenente fludarabina.

Nel linfoma non Hodgkins indolente come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione della malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab.

Trattamento di prima linea contro il mieloma multiplo (stadio DURIE-SALMON II con progressione o stadio III) in associazione con prednisone in pazienti oltre 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e affetti da neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di talidomide o bortezomid.

Posologia e modo di somministrazione

Per infusione endovenosa della durata di 30-60 minuti. L'infusione deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato ed esperto nell'uso degli agenti chemioterapici. La riduzione della funzione midollare è correlata all'aumento della tossicità ematologica indotta da chemioterapici. Il trattamento non deve essere iniziato se i valori dei leucociti e/o delle piastrine scendono rispettivamente a meno di 3000/microlitro e/o meno di 75000/microlitro rispettivamente.

- monoterapia per LLC : 100 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2 , ogni 4 settimane.
- Monoterapia per Linfoma non Hodgkin indolente, refrattario al rituximab: 120mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2, ogni 3 settimane.
- Mieloma multiplo: 120 –150 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2 e 60 mg/m² per superficie corporea di prednisone i.v. o per o.s. nei giorni da 1 a 4, ogni 4 settimane.

Bendamustina è classificata in fascia H.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La bendamustina HCl è un agente alchilante innovativo. Attraverso uno studio multicentrico gli autori hanno valutato l'efficacia e la tossicità della bendamustina su pazienti refrattari al rituximab nel linfoma a cellule B indolenti. I pazienti risultati idonei N=100, età compresa tra 31 e 84 anni, hanno ricevuto bendamustina alla dose di 120 mg/m² per infusioni endovenose nei giorni 1 e 2 ogni 21 giorni per 6-8 cicli.

I pazienti hanno ricevuto una media di 2 regimi precedenti (range 0-6) e il 36% era refrattario al più recente regime chemioterapico.

La quota responsiva complessiva (ORR) è stata del 75%, di cui il 14% completamente responsiva, il 3% a responsività non confermata e il 58% a parziale responsività. La durata della responsività media (DOR media) è stata 9,2 mesi e l'assenza di progressione e sopravvivenza media è stata 9,3 mesi. I 6 decessi sono stati considerati una possibile conseguenza del trattamento. Tra le tossicità ematologiche reversibili si sono verificate: neutropenia (61%), trombocitopenia (25%) anemia (10%).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Altri effetti avversi non ematologici sono stati: nausea (77%), infezioni (69%), stanchezza (64%), diarrea (42%), vomiti (40%), febbre (36%), costipazione (31%), anoressia (24%).

Da questo studio multicentrico è stata tratta la conclusione che la bendamustina produce un alto tasso di responsività con accettabili effetti tossici in pazienti refrattari al rituximab affetti da linfoma non Hodgkin a cellule B indolenti.

Nonostante la bendamustina sia stata usata per più di 30 anni nel trattamento del linfoma, poco è noto sul piano di dosaggio ottimale nel caso di recidiva o refrattarietà delle cellule B affette da leucemia linfoproliferativa cronica. Vari dosaggi e piani terapeutici sono stati testati empiricamente e alcuni studi di fase II hanno mostrato un'importante efficacia.

Per determinare la massima dose tollerata, la dose tossica limitante e la dose terapeutica ottimale della bendamustina nei trials successivi di fase III, il German CLL Study Group nel 2005 ha designato uno studio di fase I/II nei pazienti pretrattati per CLL.

Per lo studio sono stati scelti 16 pazienti di età media di 67 anni, con ricaduta o refrattarietà alla LLC. Tutti i pazienti sono stati pretrattati con una media di 3 diversi regimi. La bendamustina è stata somministrata alla dose iniziale di $100\text{mg}/\text{m}^2$ nei giorni 1 e 2, ripetuta ogni 4 settimane.

Dai risultati è emerso che il maggiore effetto tossico è stata la leucocitopenia (grado CTC 3+4) in 7 pazienti su 16. 6 pazienti hanno avuto la dose ma in 3 di questi la tossicità ha determinato la riduzione della dose da 100 a $70\text{mg}/\text{m}^2$. La dose massima tollerata è stata di $70\text{mg}/\text{m}^2$.

In accordo con i criteri NCI WG, 9 su 16 pazienti (56%) hanno risposto alla terapia a dosi minori o uguali a $80\text{mg}/\text{m}^2$, 2 pazienti hanno avuto completa remissione.

La durata media della responsività è stata di 2,47 mesi. Dopo un periodo di follow up di 53,2 mesi, 5 pazienti (31%) erano ancora in fase di remissione. Il tempo medio complessivo di sopravvivenza per tutti i pazienti è stato 45,6 mesi.

Lo studio ha quindi confermato l'efficacia della bendamustina in quei pazienti già pesantemente trattati e refrattari alle terapie. Nei pazienti pretrattati per LLC che presentano delle alterazioni nella funzionalità del midollo osseo è presumibile che tali complicazioni possano crescere con l'uso della bendamustina.

Sulla base di questi risultati la dose consigliata di bendamustina in pazienti refrattari è di $70\text{mg}/\text{m}^2$ nei giorni 1 e 2 ogni 4 settimane.

Uno studio multicentrico randomizzato di fase III del 2009, ha comparato l'efficacia e la sicurezza della bendamustina con il clorambucile, in pazienti non trattati in precedenza e affetti da LLC (Binet stage B o C).

319 pazienti con età inferiore o uguale a 75 anni, sono stati scelti casualmente per ricevere la bendamustina o il clorambucile. Di questi, 162 pazienti sono stati trattati con bendamustina al dosaggio di $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ per endovena nei giorni 1 e 2 mentre 157 pazienti sono stati trattati con clorambucile al dosaggio di $0,8\text{mg}/\text{kg}$ per via orale nei giorni 1 e 15.

I cicli di trattamento sono stati ripetuti ogni 4 settimane per un massimo di 6 cicli. La responsività al trattamento è stata accertata in accordo con i criteri del National Cancer Institute Working Group e la determinazione ultima sulla responsività è stata eseguita da una commissione di analisi indipendente.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

In 110 pazienti trattati con bendamustina (68%) e in 48 pazienti trattati con clorambucile (31%), sono state ottenute responsività parziali e complete. Un maggior numero di pazienti ha mostrato responsività completa con la bendamustina (31%) rispetto al clorambucile (2%). La mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata di 21,6 mesi con bendamustina e di 8,3 mesi con clorambucile. Bendamustina è anche stata associata ad una maggiore durata di remissione (21,8 mesi) rispetto al clorambucile (8 mesi).

L'Hematologic National Cancer Institute ha dimostrato che sono più comuni gli effetti avversi di grado 3 e 4 (secondo i CTC) con bendamustina, sviluppatasi nel 40% dei pazienti, rispetto a quelli con clorambucile, sviluppatasi nel 19% dei pazienti. Le infezioni severe (grado 3 e 4) sono state dell'8% nei pazienti trattati con bendamustina e del 3% in quelli trattati con clorambucile.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Bendamustina offre una significativa efficacia rispetto al clorambucile ed ha un profilo tossicologico migliore quando viene utilizzato come farmaco di prima linea per il trattamento della LLC.

Secondo il National Institute for Clinical Excellence di Londra la bendamustina è raccomandata come un'opzione per il trattamento di prima linea nella LLC, in quei pazienti in cui la terapia combinata con fludarabina non è appropriata, e dove l'unico altro trattamento per questi pazienti è il clorambucile.

La bendamustina è risultata meno tossica della fludarabina.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Bendamustina agisce con meccanismo d'azione doppio essendo un agente antimetabolita e antialchilante, presenta una notevole efficacia terapeutica combinata a minori effetti collaterali e comprovati vantaggi farmacoeconomici. Bendamustina rappresenta un'ulteriore importante opzione terapeutica per i pazienti affetti da LLC, linfoma non Hodgkin indolente e mieloma multiplo, che non possono essere trattati con le terapie standard.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Prezzo netto di cessione alle strutture SSN di Levact Bendamustina HCl

- Levact 5 flaconcini da 25 mg 277,80 euro
- Levact 20 flaconcini da 25 mg 1111,18 euro
- Levact 5 flaconcini da 100 mg 1111,18 euro

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

MOTIVAZIONI

Bendamustina rappresenta un'ulteriore importante opzione terapeutica per i pazienti affetti da LLC, linfoma non Hodgkin indolente e mieloma multiplo, che non possono essere trattati con le terapie standard.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Annals of oncology 21 2010, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow up.
3. Haematologica 2005 The Hematology Journal: Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, results of a phase I/II study of the German CLL Study Group.
4. Cancer 1 gen 2010: Bendamustine is effective therapy in patients with Rituximab-refractory, indolent B-cell non Hodgkin lymphoma.
5. Journal of clinical oncology september 10 2009: Phase III randomized study of Bendamustine compared with Chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia.
6. NICE Technology appraisal guidance 216, february 2011: Bendamustine for the first line treatment of chronic lymphocytic leukaemia.
7. Analisi del centro interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF). Facoltà di Farmacia dell'università degli studi di Napoli "Federico II" in collaborazione con l'unità di Health Technology Assessment dell'azienda ospedaliera San Carlo di Milano.