

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI OFATUMUMAB L01XC10  
(ARZERRA®)**

**Presentata da** Dott. E. Angelucci – Direttore S.C. Ematologia P.O. “Armando Businco” – ASL 8 CAGLIARI

**In data** Ottobre 2011

**Per le seguenti motivazioni**

*“Il farmaco rappresenta una nuova opzione terapeutica per pazienti con scarse alternative a disposizione. La risposta globale dell'Ofatumumab è nettamente superiore rispetto ai farmaci attualmente in uso”.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La leucemia linfatica cronica è una sindrome linfoproliferativa cronica tipica dell'anziano ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da decorso indolente nella maggior parte dei casi.

E' la forma di leucemia più frequente nei paesi occidentali con un'incidenza di 3,5 casi su 100.000 ab/anno.

La malattia è caratterizzata da un progressivo accumulo di cellule B mature nel sangue, nei linfonodi, nella milza, nel fegato e nel midollo osseo con organomegalia durante il decorso della malattia.

Gli stadi più avanzati si caratterizzano per la presenza di anemia e piastrinopenia che dimostrano il coinvolgimento del midollo osseo. I pazienti hanno un tempo di sopravvivenza compreso tra uno e sette anni.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

L'approccio terapeutico è variabile a seconda dello stadio della malattia. Negli stadi precoci si ha un approccio di tipo “watch & wait” successivamente può essere palliativo (clorambucile) e con la progressione si procede con trattamenti più aggressivi a base di fludarabina da sola o in associazione con ciclofosfamide, sino ad arrivare all'aggiunta dell'anticorpo monoclonale antiCD20 che ha comportato un aumento significativo dell'efficacia del trattamento. Gli anticorpi monoclonali più utilizzati per i pazienti con progressione della malattia sono rituxumab e alemtuzumab. Il rituxumab da solo non è usato a causa del suo basso tasso di risposta in pazienti pretrattati o non trattati. Alemtuzumab ha buoni tassi di risposta ma è anche associato ad una elevata tossicità, in particolare infezioni opportunistiche. Sebbene diverse combinazioni di regimi terapeutici sono state valutate su pazienti recidivanti e refrattari, al momento nessun regime si è dimostrato superiore.

Pazienti non responders ai trattamenti sopra riportati presentano una malattia molto più aggressiva ed una bassa aspettativa di vita.

**3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

Ofatumumab è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA con “approvazione condizionata” perché i dati presentati erano piuttosto scarsi e sono attesi ulteriori dati. Il CHMP ha ritenuto che, poiché non esistevano altri trattamenti autorizzati per i pazienti non responders al trattamento con fludarabina e alemtuzumab in combinazione, i benefici del medicinale sono maggiori dei rischi per questo gruppo di pazienti.

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

AIFA ha classificato ofatumumab in classe H e sottoposto il farmaco a monitoraggio con Registro (<http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>).

### Indicazioni

Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.

### Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è di 300 mg di Ofatumumab per la prima infusione e di 2000 mg di Ofatumumab per le infusioni successive. Lo schema infusionale è di 8 infusioni settimanali consecutive, seguite, 4-5 settimane più tardi, da 4 infusioni mensili consecutive (ovvero ogni 4 settimane). Ofatumumab deve essere somministrato come push o bolo endovenoso.

## 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Gli studi condotti su ofatumumab sono estremamente limitati, lo studio registrativo è uno studio di fase II, multicentrico, condotto in aperto su un sottogruppo di pazienti.

L'efficacia clinica di Ofatumumab è stata dimostrata in un'analisi ad interim pianificata dallo studio in corso Hx-CD20-406 (braccio singolo, in aperto, multicentrico) e in uno studio complementare di supporto Hx-CD20-402 (in aperto, dose ranging, multicentrico).

Ofatumumab è stato somministrato in monoterapia a 154 pazienti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC) di età superiore a 18 anni (età mediana: 63 anni, 72% maschi, 97% bianchi), i pazienti avevano ricevuto in media 5 terapie precedenti, incluso Rituximab (57%).

Dei 154 pazienti arruolati, 59 erano resistenti alla terapia con Fludarabina e Alemtuzumab, in 118 pazienti sono state rilevate aberrazioni cromosomiche: 33 pazienti presentavano la delezione 17p, 50 pazienti presentavano la delezione 11q, 16 pazienti presentavano la trisomia 12q, 30 pazienti avevano un cariotipo normale, 19 pazienti presentavano la delezione 13q.

Il tasso di risposta complessivo era del 58% nei pazienti resistenti a fludarabina e alemtuzumab, i pazienti che hanno avuto precedente terapia con rituximab, in monoterapia o in associazione, hanno avuto un tasso di risposta al trattamento simile a quelli che non avevano avuto precedenti terapie.

I risultati completi dell'endpoint primario composito sono i seguenti:

Tasso di risposta complessivo	Responders n. 34, (58%), CI 99% 40-74
Tasso di risposta nei pazienti con precedente terapia con rituximab	Responders n. 19/35 (54%), CI 95% 37-71
Tasso di risposta nei pazienti con anomalie cromosomiche	
Delezione 17p	Responders n. 7/17 (41%), CI 95% 18-67
Delezione 11q	Responders n. 15/24 (63%), CI 95% 41-81
Mediana della sopravvivenza globale (OS)	Mesi 13,7, CI 95% 9,4- non stimabile
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	Mesi 5,7, CI 95% 4.4-8.0
Durata mediana della risposta	Mesi 7,1, CI 95% 3.7-7.6
Tempo mediano alla successiva terapia per LLC	Mesi 9.0, CI 95% 7.3-10.7

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

Sono stati riscontrati miglioramenti clinici, con una durata minima di due mesi, anche nei soggetti con anomalie al basale.

Lo studio ha interessato anche 79 pazienti con linfadenopatia bulky (linfonodo >5 cm) non responders a fludarabina. I pazienti arruolati sono stati trattati con 8 infusioni settimanali di ofatumumab (330 mg per dose) seguite da 4 infusioni mensili (2000 mg per dose) in un periodo di 24 settimane. I risultati pubblicati sono quelli dell'analisi ad interim pianificata dei dati raccolti a maggio 2008 (due terzi dell'arruolamento pianificato). In questi pazienti i risultati sono stati i seguenti:

Tasso di risposta complessivo	47%, CI 99% 32-62
Mediana della sopravvivenza globale (OS)	Mesi 15,4, CI 95% 10,2-20,2
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	Mesi 5,9, CI 95% 4,9-6,4

Il tasso di risposta complessivo è del 56%.

In un secondo studio di fase I/II (Hx-CD20-402), in aperto, multicentrico, è stata esaminata l'efficacia e la sicurezza di ofatumumab in 33 pazienti LLC in ricaduta o refrattaria (età mediana 61 anni (range: 27–82 anni), 58% maschi e 100% bianchi) con un'aspettativa di vita > 3 mesi.

I pazienti sono stati suddivisi in tre coorti di 3 (A), 3 (B) e 27 (C) a ricevere 4 infusioni, una volta alla settimana di ofatumumab alle dosi seguenti: (A) 1 di 100 mg e 3 di 500 mg, (B) una di 500 mg e 3 di 1000 mg, (C) una di 500 mg e 3 di 2000 mg. La massima dose tollerata non è mai stata raggiunta. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento ad eccezione di un paziente nel gruppo C che è uscito dallo studio dopo la prima infusione a causa di un evento avverso grave. Il numero medio di precedenti trattamenti era 3 (range 1-9).

I risultati sul endpoint primario sono stati i seguenti:

	A	B	C	Totale
Non valutabili	0	0	1	1
Risposta obiettiva (%)	1 (33)	0	13 (50)	14 (44)
95% CI	1-91	-	30-70	29-67

Il tasso di risposta nella coorte C era del 50%, un paziente ha avuto una remissione nodulare parziale e 12 una remissione parziale.

La maggior parte degli eventi avversi sono capitati dopo la prima infusione, e il numero di eventi avversi è diminuito a ogni successiva infusione.

17 pazienti (51%) hanno avuto infezioni, e l'88% di queste era di grado 1 e 2. Uno degli eventi di polmonite interstiziale è stata fatale, tutti gli altri casi si sono risolti in un mese.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

I principali farmaci attualmente in uso nella terapia della LLC sono il Rituximab, l'Alemtuzumab e la Fludarabina. Il Rituximab è un anticorpo di sintesi, con una struttura molto simile agli anticorpi prodotti dal nostro sistema immunitario. Questo farmaco non può essere utilizzato da solo, perché ha efficacia ridotta sia nei pazienti non trattati che nei pazienti pre-trattati.

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

A differenza dell'Ofatumumab, anticorpo monoclonale di origine esclusivamente umana, il Rituximab è un anticorpo chimerico, in quanto costituito da una parte di origine umana e una parte di origine murina.

La Fludarabina è un farmaco antimetabolita che, esercitando l'azione tossica a livello delle cellule neoplastiche, ne provoca la morte. Si può somministrare da sola o in associazione con altri farmaci chemioterapici.

La somministrazione di questo farmaco ha comportato percentuali di risposta del 80% e, in particolare, del 52% nel LLC ma, in caso di pazienti che presentano refrattarietà alla Fludarabina è necessario l'uso di un farmaco alternativo, quale l'Ofatumumab.

L'Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale che favorisce la lisi dei linfociti B legandosi alla proteina di membrana CD52.

Anche in questo caso si tratta di un anticorpo monoclonale chimerico e questa è una delle principali caratteristiche che lo distinguono dall'Ofatumumab.

E' un farmaco che concede buone risposte ma è associato a elevata tossicità e ad aumento significativo del rischio di sviluppo di infezioni opportunistiche.

L'Alemtuzumab può essere somministrato in associazione con Fludarabina, in quanto è stato dimostrato che la somministrazione combinata induce una sopravvivenza libera da progressione mediana aumentata di 7 mesi, rispetto alla somministrazione di sola Fludarabina.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'Ofatumumab è un farmaco autorizzato in pazienti affetti da LLC refrattari alla terapia con Fludarabina e Alemtuzumab e pertanto costituisce una ulteriore opzione terapeutica nei pazienti non responders, nello studio registrativo dimostra una risposta globale del 58%.

Il NICE nelle sue valutazioni basate sul rapporto costo/efficacia ha valutato che il costo per ogni QALY guadagnato supera la soglia di accettabilità stabilita.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

	prezzo ex factory (IVA esclusa)	prezzo al pubblico (IVA inclusa):
<b>OFATUMUMAB</b> 100 mg concentrato per soluzione ev in flacone (vetro) da 5 ml (20 mg/ml) – 3 flaconi:	723,00 euro	1193,24 euro
<b>OFATUMUMAB</b> 100 mg concentrato per soluzione ev in flacone (vetro) da 5 ml (20 mg/ml) – 10 flaconi	2411,00 euro	3979,11 euro
<b>FLUDARABINA</b> 50 mg concentrato per soluzione ev in flacone (vetro) da 2 ml (25 mg/ml) – 5 flaconi	571,49 euro	
<b>ALEMTUZUMAB</b> 10 mg concentrato per soluzione ev in flacone (vetro) da 3 ml– 3 flaconi	1299,92 euro.	

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

L'utilizzo in monoterapia di Ofatumumab è di 22,300 mg, rispetto al prezzo ex factory del farmaco (10 flaconi), vengono applicati, oltre agli sconti obbligatori di legge, anche uno sconto commerciale alla farmacia e un cost sharing come da indicazione da GU.

Questa riduzione si traduce in un costo di terapia effettivo con Ofatumumab in linea con quello delle altre terapie utilizzate nell'ambito della LLC, pari a circa 13.600 euro per una durata di 12 infusioni complessive.

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

### MOTIVAZIONI

L'Ofatumumab costituisce una ulteriore opzione terapeutica nei pazienti non responders o che non possono utilizzare fludarabina e alemtuzumab

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Arzerra® riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. EPAR EMA 62802/2012;
3. Wierda W.G. et al. – Ofatumumab as single-agent CD Immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia - Journal of Clinical Oncology vol. 28, n. 10, aprile 2010;
4. Coiffier B. et al. – Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study – Blood, vol 111, n. 3, february 2008;
5. UVEF Report HTA 2011