

**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'****Medicinale: Besponsa (inotuzumab ozagamicin)**

**Indicazione:** BESPONSA è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI).

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	<b>X</b>
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
<p><b>Commento:</b></p> <p><i>Le alternative terapeutiche attualmente disponibili nell'indicazione in esame sono:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protocolli polichemioterapici intensivi (+/- TKI in LLA-B R/R Ph+)</li> <li>- TKI in monoterapia (solo LLA-B Ph+)</li> <li>- blinatumomab (solo LLA-B Ph-)</li> </ul> <p><i>Il trapianto di cellule staminali allogeniche è l'unica strategia potenzialmente curativa, ma il suo beneficio clinico è in gran parte condizionato dalla possibilità di ottenere risposte complete (preferibilmente MRD negative) con i trattamenti precedenti.</i></p> <p><i>I dati disponibili in letteratura mostrano che, con i trattamenti attualmente disponibili, la possibilità di ottenere una remissione completa in questo setting è inferiore al 50%, con una possibilità di accedere al trapianto di circa il 24% (studio TOWER). Per tali ragioni, si ritiene che gli standard terapeutici attuali abbiano un impatto limitato sugli esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti per la LLA-B R/R e quindi il bisogno terapeutico è considerato moderato.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo	

	libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>X</b>
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	

**Commento:**

Con i limiti intrinseci dei confronti indiretti (p.e. vs. blinatumab), i dati dello studio registrativo INOVATE ALL supportano una maggiore efficacia di Besponsa rispetto alle alternative terapeutiche attualmente disponibili in termini di:

- Percentuale di remissioni complete (CR+CRi 81% con Besponsa vs. max 50% con chemioterapia o blinatumomab)
- Incremento della percentuale di pazienti potenzialmente candidabile a trapianto di cellule staminali allogeniche (unico approccio curativo): 43.3% con Besponsa vs. 11-24% con chemioterapia o blinatumomab

Nonostante i dati attualmente disponibili depongano a favore di un incremento della percentuale di pazienti vivi a 24 mesi rispetto a chemioterapia (23% vs. 10%), si sottolinea che i dati di OS a lungo termine forniti dalla Azienda non sono sufficientemente robusti (code delle curve di OS scarsamente informative per il limitato numero di soggetti a rischio). Inoltre, l'OS mediana con Besponsa (7.7 mesi) non è distante da quella ottenibile con chemioterapia (4.4-6.7 mesi) e globalmente sovrapponibile a quella osservata con blinatumomab (7.7 mesi)

Si sottolinea inoltre che i pazienti trattati con Besponsa e successivamente sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche hanno presentato un incremento della mortalità nei primi 100 giorni post-trapianto (aumentata incidenza di VOD/SOS) che comporta una riduzione del valore aggiunto del farmaco. Per tale motivo il valore aggiunto di Besponsa è considerato moderato.

**QUALITA' DELLE PROVE**

(Vedi tabella GRADE allegata)

<b>ALTA</b>		
<b>MODERATA</b>		<b>X</b>
<b>BASSA</b>		
<b>MOLTO BASSA</b>		

**Commento:**

Le prove a supporto dell'indicazione in esame sono derivate da un singolo studio di fase III, randomizzato, controllato in aperto, multicentrico.

È stato osservato un serio difetto di precisione nell'analisi di OS che ha comportato un downgrade del livello di qualità delle prove:

- L'HR dell'analisi di sopravvivenza è stato calcolato tramite modello di Cox, ma l'andamento delle curve di OS nell'analisi primaria e nelle analisi di sottogruppo (p.e. in pazienti sottoposti a trapianto allogenico) suggerisce che l'assunto della proporzionalità del rischio potrebbe non essere stato rispettato. Per tale

*motivo, la qualità delle prove è considerata moderata.*

**GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'**

**Riconoscimento dell'innovatività:**

Il bisogno terapeutico nell'indicazione in esame è stato valutato come moderato; il valore terapeutico aggiunto di Besponsa, valutato sugli esiti dello studio pivotal ALL INOVATE ed in relazione all'attuale standard terapeutico è stato considerato moderato; la qualità delle prove a supporto dell'efficacia e della sicurezza del farmaco è stata valutata come moderata. Per tali ragioni si riconosce a Besponsa una innovatività condizionata.

**Domanda:** inotuzumab ozagamicin rispetto a chemioterapia citotossica per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria dell'adulto

**Setting:** leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria dell'adulto

**Bibliografia:** Bespona EMA EPAR; Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bespona	chemioterapia citotossica	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Remissione completa (valutato con: incidenza cumulativa)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	88/109 (80.7%)	32/109 (29.4%)	<b>RR 2.75</b> (1.94 a 3.90)	<b>514 più per 1.000</b> (da 276 più a 851 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Overall Survival (follow up: mediana 7,4 mesi; valutato con: Metodo di KM)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	122/164 (74.4%)	130/162 (80.2%)	<b>HR 0.77</b> (0.58 a 1.03)	<b>89 meno per 1.000</b> (da 9 più a 193 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

#### Explanations

a. L'HR è calcolato tramite modello di Cox, ma l'andamento delle curve di sopravvivenza nell'analisi primaria e nelle analisi di sottogruppo dell'OS suggerisce che l'assunto della proporzionalità del rischio potrebbe non essere stato rispettato.