

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: BLINCYTO (blinatumomab)****Indicazione:**

BLINCYTO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatriche di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia, come parte della terapia di consolidamento.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	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.	X
SCARSO	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.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento:		
<p><i>La leucemia linfoblastica acuta (ALL) è la neoplasia più comune nell'età pediatrica, con un'incidenza annua stimata per l'età 0-18 anni di circa 6300 casi/anno nell'UE (vedi Forman et al, 2014, EPAR EMA e Svendsen AL et al, J Pediatr. 2007).</i></p> <p><i>Con l'utilizzo degli attuali protocolli polichemioterapici intensivi risk-adapted, il tasso di lungo sopravvivenza/cura dopo terapia di prima linea nei pazienti pediatriche con ALL a cellule B negativa per il cromosoma Philadelphia (Ph- B-ALL) è pari o superiore all'85%.</i></p> <p><i>In caso di recidiva o di refrattarietà (r/r) alla terapia di induzione di prima linea, la strategia terapeutica attuale si basa sulla somministrazione di regimi polichemioterapici di re-induzione ad elevata intensità (vedi p.e. Locatelli F et al, Blood 2012). Non esiste attualmente uno standard terapeutico riconosciuto e la raccomandazione di tutte le principali linee guida è quella di partecipare a studi clinici coordinati da gruppi cooperativi internazionali e di procedere, ove possibile, ad un trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche (HSCT) di consolidamento.</i></p> <p><i>La prognosi dei pazienti con r/r Ph- B-ALL è severa (vedi p.e. Nguyen K et al, Leukemia 2008), in particolare per i pazienti con recidiva precoce (l'OS a 5 anni è 21% in pazienti recidivati entro 18 mesi dalla prima diagnosi) e con recidiva midollare isolata (OS a 5 anni 24%).</i></p> <p><i>In setting più avanzati di recidiva trovano indicazione la terapia con blinatumomab in monoterapia e l'utilizzo di tisagenlecleucel (Kymriah). In particolare, blinatumomab è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatriche di età pari o superiore a 1 anno con r/r Ph- B-ALL in recidiva dopo aver ricevuto almeno due precedenti terapie, o in recidiva dopo HSCT. In questi pazienti, blinatumomab ha permesso di ottenere una remissione di malattia (CR/CRh*) nel 28.6% (95%CI 18.4, 40.6) dei casi, con RFS e OS mediane pari a 6.8 mesi (95%CI 2.2, 12) e 7.5 mesi (98%CI 4, 11.8), rispettivamente (vedi EPAR EMA).</i></p> <p><i>Kymriah è autorizzato per il trattamento di pazienti pediatriche e giovani adulti fino a 25 anni di età con B-ALL refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. In questa popolazione lo studio ELIANA ha</i></p>		

mostrato come il trattamento con tisagenlecleucel fosse capace di indurre una remissione di malattia (CR/CRI) nell'82% dei casi (95%CI 72, 90), con mediane di DoR e OS non raggiunte alle analisi più aggiornate e tassi di DoR e OS a 18 mesi del 66% (95%CI 52, 77) e 70% (95%CI 58, 79), rispettivamente (vedi Maude SL et al, NEJM 2018; Grupp SA et al, Abstract on Biol Blood Marrow Transplant 2019).

Nessun farmaco è attualmente indicato in maniera specifica per il trattamento di consolidamento dei pazienti pediatrici affetti da r/r Ph- B-ALL ad alto rischio in prima recidiva. La terapia di consolidamento nei pazienti che ottengono una seconda remissione di malattia dopo terapia di induzione è basata sulla somministrazione sequenziale di "blocchi" di polichemioterapia che includono sia principi attivi già utilizzati in fase di induzione, sia altri chemioterapici non cross-resistenti (ad esempio, il terzo blocco di terapia dei pazienti ad alto rischio nello studio registrativo 20120125 [HC3] includeva desametasone, vincristina, daunorubicina, metotrexate, ifosfamide e PEG-asparaginasi).

In considerazione della presenza di strategie terapeutiche alternative con un impatto limitato sulla storia clinica della malattia il **bisogno terapeutico** nella indicazione approvata è considerato **moderato**.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	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.	O
IMPORTANTE	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.	X
MODERATO	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.	O
SCARSO	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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

L'efficacia di blinatumomab come componente della terapia di consolidamento nell'indicazione approvata è stata valutata principalmente nello studio pivotal 20120215, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di un singolo ciclo di blinatumomab rispetto al III blocco di chemioterapia di consolidamento (HC3) previsto dal protocollo IntReALL (vedi Locatelli F et al, JAMA 2021) in pazienti pediatrici con Ph- B-ALL ad alto rischio in prima recidiva di malattia.

Per essere arruolati i pazienti dovevano avere una malattia ad alto rischio secondo i criteri I-BFM SG/IntReALL e aver ricevuto con successo la terapia di induzione e i primi due blocchi di chemioterapia di consolidamento previsti dal protocollo IntReALL.. I pazienti erano randomizzati 1:1 a ricevere blinatumomab o il III blocco di chemioterapia di consolidamento previsto dal protocollo IntReALL (blocco HC3).

Globalmente, 121 bambini e adolescenti con r/r Ph- B-ALL ad alto rischio sono stati sottoposti a screening nello studio 2012205, 108 sono stati randomizzati e 105 sono stati trattati. Le caratteristiche al basale dei pazienti erano

rappresentative della popolazione target, con un'età mediana di circa 6 anni e il 70% dei pazienti nella classe di età 1-9 anni.

Nell'analisi principale, con un follow-up mediano di 22.4 mesi, lo studio 20120205 ha dimostrato come l'utilizzo di blinatumomab vs. abbia comportato un vantaggio statisticamente significativo in termini di EFS, con una mEFS NR (95%CI 24,5, NR) nel braccio sperimentale vs. 7.7 mesi (95%CI 4.5, 12.7) nel braccio HC3 (HR 0.33 95% CI 0.18, 0.61, $p < 0.001$). Le curve di KM si separavano precocemente per poi rimanere chiaramente distinte sino alla fine del periodo di osservazione.

Gli endpoint secondari erano globalmente coerenti con i dati di EFS. In particolare, l'analisi più matura di OS (DCO 14/09/2020) mostrava un vantaggio statisticamente significativo in favore del braccio sperimentale (HR 0.33, 95%CI 0.15, 0.72; $p = 0.003$): questo dato è di rilievo se si considera come 13/54 pazienti nel braccio di controllo siano stati successivamente trattati con blinatumomab al momento della recidiva ($n = 12$) o per persistenza di MRD+ ($n = 1$), e 3/54 abbiano ricevuto una terapia con CARTs anti-CD19. Anche il tasso di negativizzazione della MRD era a favore del braccio sperimentale (90% con blinatumomab vs. 54% dopo HC3, $p < 0.001$), mentre la frazione di pazienti successivamente avviati a HSCT era simile nei due gruppi di trattamento (88.9% vs. 85.2%, rispettivamente), così come la mortalità nei 100 giorni post-HSCT (4.3% vs. 5.6%, rispettivamente). Il tasso di mortalità per recidiva post-HSCT era però più basso con blinatumomab (6.3%) rispetto a HC3 (21.1%).

Il valore terapeutico aggiunto di Blincyto nell'indicazione in esame è pertanto importante.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

Lo studio 20120215 è un trial clinico di fase III randomizzato, controllato e condotto in aperto, disegnato per confrontare, in pazienti pediatriche con Ph- B-ALL ad alto rischio in prima recidiva di malattia, l'efficacia e la sicurezza di un singolo ciclo di blinatumomab vs. il III blocco di chemioterapia di consolidamento previsto dal protocollo IntReALL.

L'alto rischio al momento della recidiva era definito dalla durata della remissione dopo trattamento di prima linea e dalla modalità di recidiva (i.e. extranodale, combinata o midollare isolata), ma non dalla presenza/assenza di specifiche alterazioni genetiche. I pazienti a rischio elevato erano caratterizzati da una recidiva molto precoce ("very early relapse", i.e. < 18 mesi dalla prima diagnosi) o, in caso di coinvolgimento midollare isolato, anche da una recidiva precoce ("early relapse", i.e. ≥ 18 mesi dalla diagnosi ma < 6 mesi dalla fine della terapia di prima linea). Nello studio 20120215 erano considerati ad alto rischio anche i pazienti con status MRD+ al momento della randomizzazione, anche se questo dato era mancante per circa 1/3 dei pazienti.

L'endpoint principale dello studio era l'EFS, definita come il tempo dalla randomizzazione alla recidiva (incluso status midollo osseo M2), mancato ottenimento della CR, insorgenza di una seconda neoplasia o morte per qualsiasi causa. In considerazione del setting ad alto rischio, la sopravvivenza globale è considerato un endpoint critico per la valutazione del beneficio clinico a lungo termine: l'analisi di OS è attualmente immatura, e l'analisi finale è attesa per il 2023.

Lo studio era stato disegnato per arruolare almeno 202 pazienti, ma l'arruolamento è stato interrotto prematuramente per efficacia al momento della prima analisi ad interim (IA1), su raccomandazione del DMC. Le evidenze attualmente disponibili sono basate su un sample size ridotto ($N = 108$).

Si effettua un singolo downgrade per imprecisione in considerazione del ridotto sample size e dell'imaturità del dato di OS al momento dell'analisi ad interim.

*La **qualità delle prove** è considerata **moderata**.*

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

*Si ritiene che a **Blincyto** possa essere riconosciuta l'**innovatività** in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico **moderato** 2) valore terapeutico aggiunto **importante** 3) qualità delle evidenze **moderata**.*

Autore/i: AIFA

Domanda: Blincyto rispetto a blocco di consolidamento HC3 per il trattamento di consolidamento dei pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B negativa per il cromosoma Philadelphia e ad alto rischio in prima recidiva

Setting: R/R Ph- B-ALL pediatrica ad alto rischio

Bibliografia: Locatelli F et al, JAMA 2021, EPAR EMA

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Blincyto	blocco di consolidamento HC3	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sopravvivenza libera da eventi (EFS) (follow up: mediana 22.4 mesi; valutato con: HR)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	<i>mEFS: NR (95%CI 24,5, NR) nel braccio Blincyto (n=54) vs. 7.7 mesi (95%CI 4.5, 12.7) nel braccio HC3 (n=54)</i> <i>HR 0.33 95% CI 0.18, 0.61, p<0.001.</i>		 Moderata		CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	--	---	--	---------

Sopravvivenza globale (OS) (follow up: mediana 22.4 mesi; valutato con: HR)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^{a,b}	nessuno	mOS NR in entrambi i bracci di trattamento HR 0.33 95%CI 0.15, 0.72; p=0.003		 Moderata		CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------------	---------	---	--	---	--	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Lo studio era stato disegnato per arruolare almeno 202 pazienti, ma l'arruolamento è stato interrotto prematuramente per efficacia al momento della prima analisi ad interim (IA1), su raccomandazione del DMC. Le evidenze attualmente disponibili sono basate su un sample size ridotto (N=108).

b. In considerazione del setting ad alto rischio, la sopravvivenza globale è considerato un endpoint critico per la valutazione del beneficio clinico a lungo termine: l'analisi di OS è attualmente immatura (analisi finale attesa per il 2023).