

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: ONUREG (azacitidina)****Indicazione terapeutica:**

Onureg è indicato come terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRI) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

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: <i>La leucemia mieloide acuta (AML) è una malattia clonale del sistema emopoietico caratterizzata da un'alterata proliferazione e dal mancato differenziamento di un clone di cellule staminali emopoietiche della linea mieloide, con conseguente accumulo nel midollo osseo di cellule funzionalmente immature (blasti mieloidi) e inibizione della normale emopoiesi. L'AML presenta una elevata eterogeneità clinica e biologica, e la scelta della terapia è effettuata tenendo in conto parametri citogenetici, molecolari e clinici.</i> <i>Il paradigma "classico" di trattamento dei pazienti candidabili a protocolli di chemioterapia intensiva include una fase di induzione, che tradizionalmente consta di uno o due cicli di chemioterapia di combinazione con citarabina e antracicline (p.e. regimi "3+7"-like), e il cui obiettivo è il raggiungimento della remissione completa (CR) di malattia. Con questo approccio è possibile ottenere una CR nel 60-80% dei casi (vedi p.e. Dombret H et al, Blood 2016). La terapia di induzione è solitamente seguita da uno o più cicli di "consolidamento", al fine di aumentare le chance di un controllo a lungo termine di malattia. La terapia di consolidamento consiste nella somministrazione di ulteriori cicli di chemioterapia (p.e. citarabina ad alte dosi) o, specialmente nei pazienti a rischio più elevato di fallimento terapeutico, nel trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche (HSCT). Gli outcome long-term nei pazienti trattati con chemioterapia di consolidamento dipendono dalla classe di rischio, con un OS rate atteso a 10 anni pari a 69%, 38%, 33% e 12% rispettivamente nei pazienti con rischio favorevole, cariotipo normale, rischio intermedio e rischio elevato (vedi p.e. Grimwade D et al, Blood 1998 e Wheatley K et al, Br J Haematol 1999). Queste percentuali sono significativamente più basse (34%, 15-10%, 2%) nei pazienti di età >65 anni (vedi Grimwade D et al, Blood 2001). Nei pazienti che avevano ricevuto un consolidamento con HSCT vs. terapia convenzionale l'OS e l'EFS a 4 anni erano 40% vs. 30% e 33% vs. 17%, rispettivamente; la mortalità secondaria al trattamento era però non trascurabile (28% vs. 6%, rispettivamente).</i> <i>Negli ultimi anni agenti "targeted" sono stati aggiunti alla terapia di induzione/consolidamento tradizionale in alcuni setting particolari, ad esempio gemtuzumab ozogamicin per i pazienti con rischio citogenetico basso/intermedio e con blasti CD33+ (HR vs. 3+7 0.66; 95%CI 0.49-0.89; vedi Lambert J et al, Haematologica 2019), o la midostaurina per i pazienti FLT3+ (OS e EFS rate a 4 anni 51% e 28%, rispettivamente; vedi Stone RM et al, NEJM 2017).</i> <i>Per pazienti con AML secondaria a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC) è autorizzata per il trattamento di induzione e consolidamento una formulazione liposomiale di una associazione fissa</i>		

di daunorubicina e citarabina in rapporto molare 1:5, studiata per massimizzare l'attività antitumorale sinergica in questi setting ad alto rischio. Con questo approccio l'OS rate a 60 mesi era 18% vs. 8% con un regime "3+7" standard (vedi Vyxeos EPAR EMA).

Nei pazienti non idonei a chemioterapia intensiva l'utilizzo di agenti demetilanti (HMA) ha mostrato una maggiore efficacia rispetto ai trattamenti convenzionali, con un OS mediana di 10 mesi con azacitidina in monoterapia (HR 0.85 vs. CCR, 95%CI 0.69, 1.03; vedi Dombret H et al, Blood 2015) e 8 mesi con decitabina in monoterapia (HR 0.85 vs. CCR, 95%CI 0.69, 1.04; vedi Kantarjian HM et al, JCO 2012). La combinazione di azacitidina con venetoclax ha portato ad un incremento della OS mediana vs. azacitidina in monoterapia (15 vs. 10 mesi, rispettivamente), con un HR pari a 0.66 (95%CI 0.52, 0.85, vedi DiNardo CD et al, NEJM 2020)

Nel paradigma classico del trattamento della AML non è inclusa una fase di mantenimento, come si evidenzia anche nelle principali linee guida europee (vedi p.e. linee guida ESMO, Heuser M et al, Ann Oncol 2020; linee guida ELN, Döhner H et al, Blood 2017). A differenza di quanto osservato nella leucemia acuta promielocitica e nella leucemia acuta linfoblastica, infatti, per la AML non vi sono evidenze chiare di beneficio clinico a supporto della terapia di mantenimento con agenti chemioterapici convenzionali.

Nel 2013 l'utilizzo di istamina dicloridrato (Ceplene) + IL-2 è stato autorizzato per il trattamento di mantenimento dei pazienti con AML in prima remissione; a causa di limiti nello sviluppo clinico e per l'assenza di un dimostrato beneficio nei pazienti di età superiore ai 60 anni, il suo utilizzo non è però raccomandato dalle principali linee guida né rimborsato dal SSN.

L'utilizzo di midostaurina (Rydapt) in mantenimento è autorizzato per i pazienti con AML FLT3+ nell'ambito di una strategia di combinazione che include anche induzione e consolidamento, ma non è attualmente rimborsato dal SSN. L'assenza di randomizzazione e il ridotto numero di pazienti all'inizio della fase di mantenimento non permettevano, infatti, di stabilire il contributo specifico del mantenimento all'efficacia globale della combinazione.

In considerazione della presenza di varie strategie terapeutiche alternative caratterizzate da un impatto comunque limitato sulla storia clinica della malattia, il **bisogno terapeutico** nella leucemia mieloide acuta 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.	O
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.	X
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 e la sicurezza della terapia di mantenimento con Onureg sono supportate dai risultati di un singolo studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo e condotto in doppio cieco, lo studio QUAZAR (CC-486-AML-001).

Questo studio pivotal ha arruolato e randomizzato 472 pazienti, 238 al braccio sperimentale (azacitidina per os [AZA]) e 234 al braccio di controllo (placebo). Al momento del data-cut-off date primario (Luglio 2019) la maggior parte dei pazienti aveva interrotto il trattamento in entrambi i bracci di studio (81.1% e 88.9% nel gruppo AZA e placebo, rispettivamente).

Le caratteristiche al basale dei pazienti erano in linea con i criteri di inclusione/esclusione dello studio: l'età mediana era 68 anni (range 55-86), con lieve prevalenza dei pazienti di sesso maschile (M 52%, F 48%), in linea con l'epidemiologia dell'AML. La maggioranza dei pazienti aveva un ECOG PS score al basale <2 (92%). L'AML non ulteriormente specificata era la diagnosi prevalente in entrambi i bracci di trattamento (62%), seguita da AML secondaria a MDS o con caratteristiche MDS-like (~20%). L'86% dei pazienti era nella classe di rischio citogenetico intermedio e il 14% nella classe di rischio elevato. Tutti i pazienti erano in CR (80%) o CRi (20%) dopo terapia di induzione (20%) o almeno un ciclo di consolidamento (80%), con un tempo mediano dal raggiungimento della CR alla randomizzazione di 85 giorni (range 7-263). Come da criterio di inclusione, i pazienti arruolati nello studio QUAZAR erano tutti non eleggibili a trapianto, in primis per età (65%) o comorbidità (22%). Il 15% e 11% dei pazienti non aveva effettuato un trapianto, rispettivamente, per mancanza di un donatore disponibile (15%) o per decisione personale (10%).

All'analisi primaria per OS, con un follow-up mediano di 41.2 mesi e il 70% di eventi osservati, lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario: la mediana di OS era 24.7 mesi (95%CI 18.7, 30.5) nel braccio AZA vs. 14.8 mesi (95%CI 11.7, 17.6) nel braccio placebo, pari ad un HR per OS di 0.69 (95%CI 0.55, 0.86, $p=0.0009$). La percentuale di pazienti vivi a due anni era 50.6% nel braccio sperimentale e 26.9% nel gruppo di controllo. Le curve di KM si separavano precocemente con una tendenza a ricongiungersi nelle code, per quanto il maggiore tasso di censoring dopo i due anni non permetteva valutazioni precise sull'entità di un eventuale vantaggio terapeutico a lungo termine. Non si evidenziava alcuna fase di plateau, confermando la prognosi infausta di questi pazienti.

I dati di RFS erano coerenti con l'analisi di OS, e mostravano come il tempo mediano alla recidiva o morte per leucemia fosse più lungo con AZA (mRFS 10.2 mesi, 95%CI 7.9, 12.9) vs. placebo (mRFS 4.8 mesi, 95%CI 4.6, 6.4), con un HR pari a 0.65 (95%CI 0.52, 0.81; $p=0.0001$). L'andamento delle curve di KM per la RFS era simile a quello osservato per l'OS.

Le analisi di sottogruppo e di sensitivity erano coerenti con l'analisi principale, con una tendenza verso una riduzione dell'effetto clinico in sottogruppi caratterizzati da una prognosi relativamente migliore (p.e. AML con anomalie citogenetiche ricorrenti, AML non secondarie a MDS/CMML, pazienti con 3 o più cicli di consolidamento e/o con status MRD negativo al termine della chemioterapia). Un trend verso una maggiore efficacia poteva essere osservato in pazienti di età ≥ 75 anni (HR 0.48, 95%CI 0.25, 0.94). Il limitato sample size nei sottogruppi e l'elevata eterogeneità non permettevano però di trarre conclusioni definitive.

Le analisi di HR-QoL non hanno evidenziato variazioni statisticamente significative, né in positivo né in negativo, nelle scale/dimensioni pre-specified.

I dati dello studio QUAZAR hanno confermato il profilo di sicurezza noto dell'azacitidina, caratterizzato principalmente da eventi avversi gastrointestinali e mielotossicità.

Globalmente, i risultati dello studio QUAZAR indicano come l'utilizzo di Onureg come terapia di mantenimento abbia permesso di prolungare significativamente l'OS e la RFS rispetto al placebo. Si evidenzia però come l'azacitidina in formulazione sottocutanea, da sola o in associazione a venetoclax (accesso sec. Legge 648/96), sia già utilizzata per il trattamento dei pazienti con AML in recidiva. Lo studio registrativo QUAZAR non includeva la possibilità di crossover ed il controllo sulle linee di terapia successive era limitato. Un'analisi post-hoc (dati da CSR) mostrava come, nel sottogruppo di pazienti sottoposti a terapia con azacitidina s.c. al momento della recidiva il vantaggio in termini di OS fosse conservato: mOS 23.9 mesi (95%CI 11.0, 34.3) nel braccio AZA vs. 14.8 mesi (95%CI 11.2, 18.1) nel braccio placebo, pari ad un HR 0.6 (95%CI 0.33, 1.10). La natura post-hoc di questi dati ed il limitato sample size del

sottogruppo dei pazienti con successiva terapia a base di azacitidina (n=56 [12%], braccio AZA n=20, braccio placebo n=36) non permettono di valutare con certezza quale sia la migliore strategia terapeutica a lungo termine (i.e. mantenimento con Onureg vs. utilizzo di azacitidina s.c. in combinazione/monoterapia al momento della recidiva), ma è possibile concludere che la somministrazione precoce di AZA orale possa avere un impatto positivo in termini di sopravvivenza almeno in un sottogruppo di pazienti. Per questo motivo, il valore terapeutico aggiunto del mantenimento con Onureg può essere considerato moderato.

Il **valore terapeutico aggiunto** della terapia di mantenimento con **Onureg** nel contesto della strategia terapeutica della LMA è considerato **moderato**.

QUALITA' DELLE PROVE

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

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

L'efficacia e la sicurezza di Onureg sono state studiate in un singolo trial clinico di fase III, randomizzato, controllato con placebo e condotto in doppio cieco, lo studio QUAZAR (CC-486-AML-001).

Lo studio QUAZAR è stato disegnato per valutare l'efficacia di un mantenimento prolungato con azacitidina (AZA) per os in pazienti di età ≥55 anni, non eleggibili a HSCT (inclusi pazienti che avevano rifiutato il trapianto), con AML de novo o secondaria a MDS/CMML, rischio citogenetico intermedio-alto e in prima CR/CRi dopo terapia di induzione +/- consolidamento. I pazienti con APL, AML evoluta da CML o MPN, o AML con traslocazioni che definiscono un basso rischio citogenetico (inv(16), t(8:21), t(16;16)) erano specificamente esclusi.

Globalmente, la popolazione in studio identificava pazienti con AML a prognosi infausta e ad elevato rischio di recidiva; si sottolinea però come l'indicazione approvata sia più ampia, ed include tutti i pazienti adulti indipendentemente dall'età e dal rischio citogenetico. Per questo motivo si effettua un downgrade per la ridotta generalizzabilità dei risultati osservati nello studio pivotal all'indicazione approvata.

I pazienti erano randomizzati 1:1 a ricevere BSC + AZA (300 mg al giorno) o placebo nei gg. 1-14 di cicli di 28 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabile. Il trattamento poteva essere incrementato a 21 giorni su 28 in caso di aumento della conta dei blasti tra 5% e 15%. L'efficacia dell'incremento della durata del trattamento di AZA/placebo da 14 a 21 giorni non è stata valutata in uno specifico "sotto-studio" e non è attualmente nota, ma il razionale farmacocinetico (impatto della limitata biodisponibilità di AZA somministrata per OS sulla mancata efficacia) è condivisibile.

L'endpoint principale dello studio era l'OS e non era permesso alcun cross-over: I principali endpoint secondari erano la RFS, ovvero il tempo tra la randomizzazione e la data di prima recidiva o morte, e le valutazioni di HR-QoL basate sulla FACIT-Fatigue scale e l'EQ-5D-3L.

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

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

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

Autore/i: AIFA

Domanda: Azacitidina per os (Onureg) rispetto a placebo per la terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRI) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)

Setting: AML 1st line (maintenance)

Bibliografia: Wei AH et al. NEJM 2020; EPAR EMA

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Azacitidina per os (Onureg)	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza globale (OS) (follow up: mediana 41.2 mesi; valutato con: mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	OS mediana: 24.7 mesi (95%CI 18.7, 30.5) nel braccio AZA vs. 14.8 mesi (95%CI 11.7, 17.6) nel braccio placebo. HR per OS 0.69 (95%CI 0.55, 0.86, p=0.0009).			 Moderata	CRITICO	
Sopravvivenza libera da recidiva (RFS) (follow up: mediana 41.2 mesi; valutato con: mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	RFS mediana: 10.2 mesi (95%CI 7.9, 12.9) nel braccio AZA vs. 4.8 mesi (95%CI 4.6, 6.4) nel braccio placebo. HR per RFS 0.65 (95%CI 0.52, 0.81; p= 0.0001).			 Moderata	CRITICO	

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Lo studio registrativo QUAZAR è stato disegnato per valutare l'efficacia di un mantenimento prolungato con azacitidina (AZA) per os in pazienti di età ≥55 anni, non eleggibili a HSCT (inclusi pazienti che avevano rifiutato il trapianto), con AML de novo o secondaria a MDS/CMML, rischio citogenetico intermedio-alto e in prima CR/CRI dopo terapia di induzione +/- consolidamento. L'indicazione approvata è però più ampia, ed include tutti i pazienti adulti indipendentemente dall'età e dal rischio citogenetico. La generalizzabilità dei risultati osservati nello studio QUAZAR all'indicazione approvata è incerta.