
RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED

Posto in terapia dei farmaci per la leucemia linfatica cronica in seconda linea

A cura del gruppo Farmaci Oncologici Innovativi Friuli Venezia Giulia (FOIFVG)

Raccomandazione n. 5
Novembre 2019



FOIFVG

Farmaci Oncologici Innovativi Friuli Venezia Giulia

Progetto finanziato dalla Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia,
Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia

Panel FOIFVG

Membri votanti

Giuseppe Toffoli – *Coordinatore Panel FOIFVG, Direttore SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica. Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS (CRO-Aviano)*

Michele Spina – *Direttore SOC di Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati. CRO-Aviano*

Valter Gattei – *Direttore SOC di Oncoematologia Clinico Sperimentale. CRO-Aviano*

Francesco Zaja – *Direttore SC di Ematologi, ASUITS*

Federico Silvestri – *Direttore Dipartimento Medico e SOC Medicina Interna Latisana. AAS2 "Bassa Friulana-Isontina"*

Paolo Schincariol – *Direttore SOC di Farmacia. ASUITS*

Stefano Visintin – *Direttore SOC di Farmacia Unica Aziendale. AAS2 "Bassa Friulana-Isontina"*

Barbara Basso – *Direttore ff SOC Farmacia. AAS5 "Friuli Occidentale"*

Paolo Baldo – *Direttore ff SOSD di Farmacia. CRO-Aviano*

Mariagrazia Michieli – *Responsabile SOSD di Oncoematologia Trapianti Emopoietici e Terapie Cellulari. CRO-Aviano*

Anna Ermacora – *Responsabile dell'Ematologia – SOC Medicina Interna. AAS5 "Friuli Occidentale"*

Pietro Bulian – *Ematologo SOC di Oncoematologia Clinico Sperimentale. CRO-Aviano*

Maurizio Rupolo – *Ematologo SOSD di Oncoematologia Trapianti Emopoietici e Terapie Cellulari. CRO-Aviano.*

Jacopo Olivieri – *Ematologo SOC di Clinica Ematologica-Centro Trapianti e Terapie Cellulari "C. Melzi", delegato del prof. Renato Fanin*

Adolfo Rogato – *Ematologo Dipartimento Medico e SOC Medicina Interna. AAS2 "Bassa Friulana-Isontina"*

Marianna Chiozzotto – *Ematologo Dipartimento Medico e SOC Medicina Interna. AAS2 "Bassa Friulana-Isontina"*

Gabriele Pozzato – *Ematologo SOC di Ematologia. ASUITS*

Stefania Grimaz – *Oncologo SOC Oncologia. AAS3 "Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli"*

Michele Dal Bo – *Dirigente Biologo SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica. CRO-Aviano*

Valentina Solfrini – *Dirigente Area Farmaci e Dispositivi Medici - Regione Emilia-Romagna*

Marilena Bongiovanni – *Presidente Associazione dei pazienti "Angolo"*

Segreteria Scientifica

Marilena Marinelli - *Biotecnologo Farmaceutico. SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica. CRO-Aviano*

Chiara Zanusso – *Farmacista. SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica. CRO-Aviano*

Melissa Borgia – *Biotecnologo Medico. SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica. CRO-Aviano*

Lucia Scarabel – *Biotecnologo Farmaceutico. SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica. CRO-Aviano*

Mario Cirino – *Farmacista. SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica. CRO-Aviano*

© Regione Friuli Venezia Giulia 2019

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali. Il presente documento è stato realizzato grazie al progetto "FOIFVG-Individuazione di un modello collaborativo regionale per la definizione del ruolo in terapia delle innovazioni farmacologiche in oncologia utilizzando il metodo GRADE" finanziato dalla Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia – Contributi per la ricerca clinica, traslazionale, di base, epidemiologica e organizzativa, di cui all'art. 15 comma 2 lettera b) della L.R. 17/14.

Il presente documento è stato realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare regionale con il supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco e Dispositivi Medici della Regione Emilia Romagna. Si ringraziano la Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia e i responsabili scientifici del progetto che hanno contribuito alla realizzazione del progetto: Dott. Giuseppe Toffoli, Dott.ssa Anna Maria Marata, Dott. Paolo Schincariol, Dott.ssa Antonio Addis, Dott.ssa Barbara Basso, Prof. Silvio Brusaferrò, Dott. Aldo Iop, Ing. Franco Scolari, Dott. Enrico Vigevani.

Si ringraziano coloro che hanno contribuito alla realizzazione del progetto: Dott.ssa Manuela Caizzi, Dott. Giovanni De Sabbata, Dott. Gianluca Festini, Dott.ssa Sara Francescon, Dott.ssa Cristina Furian, Dott.ssa Michela Guardascione, Dott.ssa Elisa Lucchini, Dott. Francesco Mazza, Dott.ssa Manuela Stulle e Dott.ssa Gabriella Tamaro.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare che ha contribuito alla stesura del presente documento concorda sulla necessità di una revisione del documento stesso almeno ogni due anni.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale Farmaci Oncologici Innovativi in Friuli Venezia Giulia (FOIFVG). Adozione a livello regionale delle raccomandazioni evidence-based sul posto in terapia dei farmaci per la leucemia linfatica cronica in seconda linea. Novembre 2019

Sommario

Premessa	6
Leucemia Linfatica Cronica e <i>flow chart</i> delle popolazioni.....	7
Sintesi delle Raccomandazioni FOIFVG	8
Raccomandazioni per pazienti con LLC in presenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, in seconda linea	8
Raccomandazioni per pazienti con LLC in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT e con PFS< 36 mesi o unfit, in seconda linea	9
Raccomandazioni per pazienti con LLC a basso rischio (IGHV mutata e assenza della delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea.....	11
Raccomandazioni per pazienti con LLC ad alto rischio (IGHV non mutata e/o con delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea.....	13
Popolazione dei pazienti FRAIL.....	15
Popolazione dei pazienti con patologie autoimmuni alla diagnosi	16
Popolazione dei pazienti con LLC in assenza di TP53m e del17p precedentemente trattati con ibrutinib	17
Trapianto allogenico di cellule staminali.	17
Introduzione alla leucemia linfatica cronica	18
Uso atteso dei farmaci per la leucemia linfatica cronica in seconda linea di terapia in Regione Friuli Venezia Giulia.....	23
Indicazioni registrate e rimborsate EMA/AIFA dei farmaci disponibili per il trattamento della leucemia linfatica cronica	25
<i>Trattamenti disponibili in seconda linea</i>	25
La metodica	27
1. I quesiti clinici	27
2. Esiti (outcomes)	29
3. Valutazioni delle prove di efficacia.....	32
4-5 Valutazione del rapporto beneficio/rischio ed elaborazione delle raccomandazioni	62
Raccomandazioni per pazienti con LLC in presenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, in seconda linea	63
Raccomandazioni per pazienti con LLC in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT e con PFS< 36 mesi o unfit, in seconda linea	66
Raccomandazioni per pazienti con LLC a basso rischio (IGHV mutata e assenza della delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea.....	70
Raccomandazioni per pazienti con LLC ad alto rischio (IGHV non mutata e/o con delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea. .	74

Bibliografia e sitografia	78
Appendice	82
Metodologia in breve	82

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence-based su alcuni farmaci oncologici di recente immissione in commercio con particolare riferimento agli innovativi al fine di suggerirne il posto in terapia ed individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica utilizzando il metodo GRADE per formulare le raccomandazioni.

È stato possibile raggiungere questo risultato grazie al progetto *“FOIFVG-Individuazione di un modello collaborativo regionale per la definizione del ruolo in terapia delle innovazioni farmacologiche in oncologia utilizzando il metodo GRADE”* finanziato dalla Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia con protocollo n. 0020464 del 16/12/2016, accettato con protocollo n. 21307/D del 19/12/2016 dal CRO e approvato con delibera n. 316 del 18/09/2017 (PI Dr. Giuseppe Toffoli) che vede la collaborazione di professionisti operanti nell'ambito sanitario della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, della regione Lazio e della Regione Emilia Romagna, in particolare alcuni membri del gruppo GrEFO (**Gruppo Regionale Farmaci Oncologici**) della regione Emilia-Romagna che con la loro esperienza sul metodo GRADE hanno contribuito a sviluppare al meglio il processo metodologico.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare FOIFVG (**Farmaci Oncologici Innovativi Friuli Venezia Giulia**) ha l'obiettivo di:

- 1) suggerire raccomandazioni, condivise con tutti i centri ematologici, oncologici ospedalieri ed universitari e istituti di cura a carattere scientifico regionali, per l'uso dei farmaci di recente introduzione, mediante l'individuazione per neoplasia e per linea terapeutica della strategia terapeutica con il miglior rapporto rischio/beneficio per i pazienti;
- 2) operare scelte omogenee in Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia anche al fine di garantire equità ai pazienti;
- 3) garantire un percorso trasparente e strutturato ai fini di una migliore verifica e sostenibilità della spesa farmaceutica regionale.

Il Panel elabora raccomandazioni con un approccio basato su quesiti formulati dal gruppo FOIFVG. Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo validato e riproducibile che attraverso l'utilizzo di una serie di passaggi giunge alla formulazione della raccomandazione considerando:

- qualità delle prove di efficacia e di sicurezza ed il loro significato clinico,
- rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- accettabilità e preferenze,
- costo e uso delle risorse.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per linea terapeutica tenendo conto dell'insieme delle prove di efficacia attualmente disponibili e dei confronti diretti e/o indiretti che ne derivano. Il fine è di individuare una strategia di cura globale e formulare forza e verso della raccomandazione per i farmaci registrati e utilizzati nella singola linea di trattamento (vedi descrizione grafica della strategia terapeutica).

Flow chart delle terapie disponibili per la leucemia linfatica cronica, 2° linea

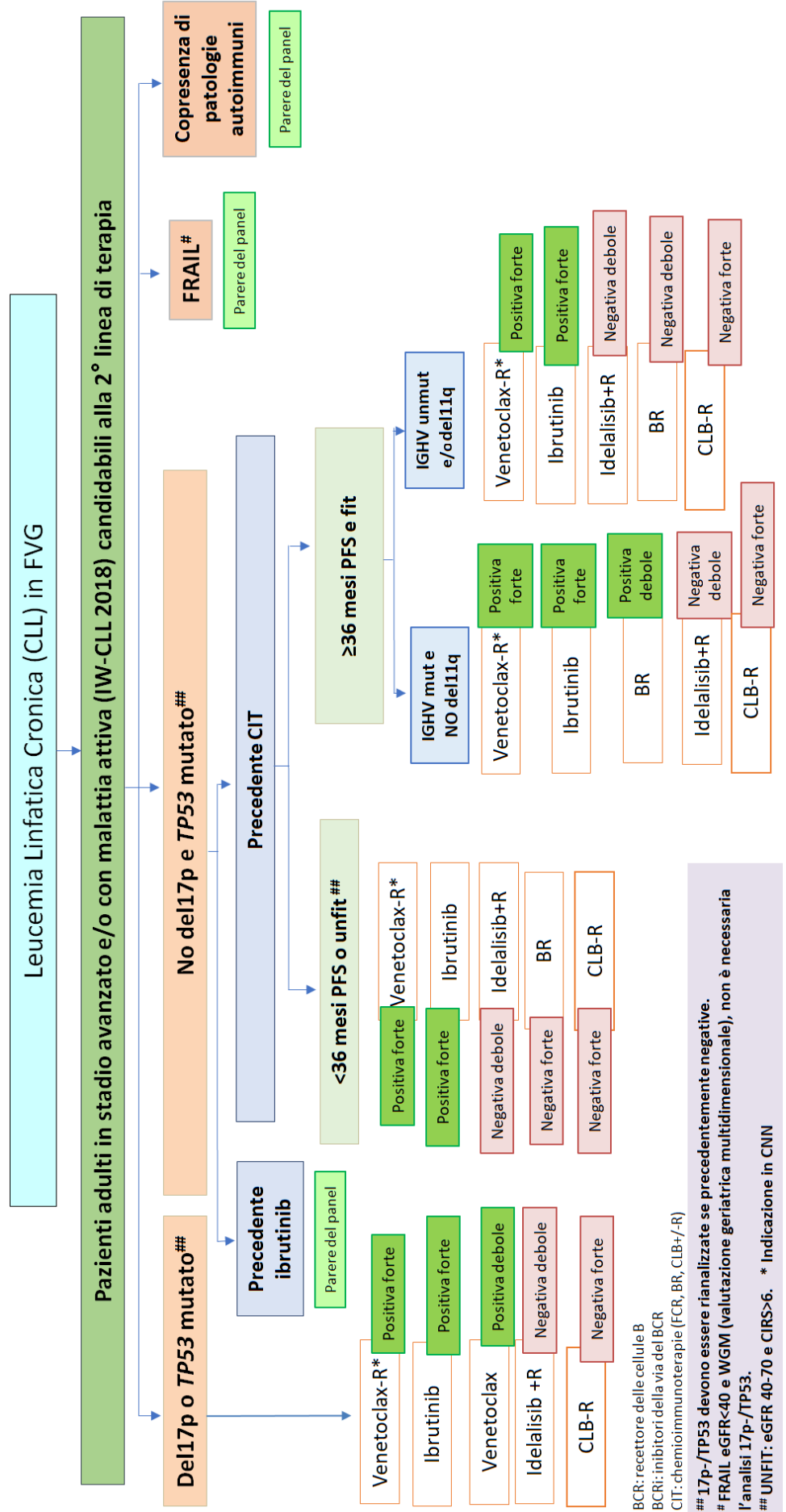


Figura 1 Flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in seconda linea per la leucemia linfatica cronica.

Sintesi delle Raccomandazioni FOIFVG

Raccomandazioni per pazienti con LLC in presenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, in seconda linea

Quesito 1: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: venetoclax+rituximab

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, la combinazione venetoclax+rituximab È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○- rapporto benefici/rischi: prevalgono i benefici
---------------------------	--

Quesito 2: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **ibrutinib**?

Raccomandazione: ibrutinib

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○- rapporto benefici/rischi: incerto
---------------------------	---

Quesito 3: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **venetoclax**?

Raccomandazione: venetoclax

POSITIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, venetoclax È UNA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: bassa ⊕⊕○○- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------	--

Quesito 4: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Raccomandazione: idelalisib+rituximab

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, la combinazione idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------	---

Quesito 5: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+rituximab

NEGATIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, la combinazione clorambucile+rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
---------------------------	--

Raccomandazioni per pazienti con LLC in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT e con PFS < 36 mesi o unfit, in seconda linea

Quesito 6: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: venetoclax + rituximab

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o "unfit", la combinazione venetoclax + rituximab È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: prevalgono i benefici
---------------------------	---

Quesito 7: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Raccomandazione: *ibrutinib*

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o “unfit”, ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○- rapporto benefici/rischi: incerto
---------------------------	---

Quesito 8: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Raccomandazione: *idelalisib + rituximab*

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o “unfit”, la combinazione idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------	--

Quesito 9: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso di **bendamustina + rituximab**?

Raccomandazione: *bendamustina +rituximab*

NEGATIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o “unfit”, la combinazione bendamustina+rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
---------------------------	--

Quesito 10: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile+ rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+ rituximab

NEGATIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o “unfit”, la combinazione clorambucile+ rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
-----------------------	--

Raccomandazioni per pazienti con LLC a basso rischio (IGHV mutata e assenza della delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea.

Quesito 11: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: venetoclax + rituximab

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione venetoclax+rituximab È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: prevalgono i benefici
-----------------------	---

Quesito 12: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Raccomandazione: ibrutinib

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○- rapporto benefici/rischi: incerto
-----------------------	--

Quesito 13: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

Raccomandazione: bendamustina+ rituximab

POSITIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione bendamustina + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------------	--

Quesito 14: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib+ rituximab**?

Raccomandazione: idelalisib+ rituximab

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------------	---

Quesito 15: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+ rituximab

NEGATIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione clorambucile + rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
---------------------------------	--

Raccomandazioni per pazienti con LLC ad alto rischio (IGHV non mutata e/o con delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea.

Quesito 16: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: *venetoclax+ rituximab*

**POSITIVA
FORTE**

Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione **venetoclax + rituximab È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA** in seconda linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕
- rapporto benefici/rischi: prevalgono i benefici

Quesito 17: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Raccomandazione: *ibrutinib*

**POSITIVA
FORTE**

Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, **ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA** in seconda linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○
- rapporto benefici/rischi: incerto

Quesito 18: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Raccomandazione: idelalisib + rituximab

NEGATIVA

DEBOLE

Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione **idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA** quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○
- rapporto benefici/rischi: incerto

Quesito 19: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

Raccomandazione: bendamustina+ rituximab

NEGATIVA

DEBOLE

Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione **bendamustina + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA** quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕
- rapporto benefici/rischi: incerto

Quesito 20: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+ rituximab

NEGATIVA

FORTE

Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione **clorambucile + rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA** in seconda linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi

Popolazione dei pazienti FRAIL

I pazienti con LLC che a seguito di valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) sono classificati come “pazienti fragili” (frail) costituiscono un gruppo a parte per quanto riguarda la scelta terapeutica. La VGM è una metodologia sviluppata dalla medicina geriatrica con la finalità di pianificare l’assistenza sociosanitaria al paziente, valutando i molteplici problemi dell’individuo anziano, le sue limitazioni e risorse, le necessità assistenziali [1]. Nell’applicazione della VGM al paziente con LLC ai fini della decisione terapeutica, mancando linee guida specifiche, si fa riferimento a quanto previsto dalla Federazione Italiana Linfomi (FIL) [[2], dalla Società Internazionale di Oncologia geriatrica (SIOG) [3] [4], dal German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GCLLSG) [5] e dal modello di classificazione di Balducci et al [6] . In particolare la definizione di paziente frail con LLC prevede una o più inabilità a svolgere attività della vita quotidiana (valutate con scala ADL/IADL) e/o la presenza di comorbidità severe (valutate con scala CIRS) e specificatamente una funzione renale compromessa (eGFR <40), oltre che criticità dipendenti da condizioni socio-economiche (condizioni di vita, presenza e adeguatezza del care-giver) e dallo stato mentale. In base a queste multiple valutazioni si devono riconoscere, a discrezione dello specialista e sulla base delle particolari caratteristiche dei singoli pazienti, quelli che non sono candidabili a terapie endovenose, ma esclusivamente a terapie orali, anche a puro intento palliativo; tali pazienti frail rientrano in una categoria in cui non si ritiene necessario lo screening biologico-molecolare (mutazioni di TP53, FISH, IGHV) poiché la scelta tra le alternative terapeutiche è governata da altri fattori.

In seguito a discussione plenaria tali considerazioni sono state sintetizzate nel seguente parere del Panel:

PARERE DEL PANEL:

Tutti i pazienti con LLC, in particolare gli anziani >80 anni , dovranno esser valutati secondo VGM ed in base ai criteri del GCLLSG, saranno quindi classificati FRAIL in base alla valutazione del singolo specialista. Il Panel all’unanimità ribadisce che in questa popolazione non sono necessari studi biologici preliminari alla scelta terapeutica.

Popolazione dei pazienti con patologie autoimmuni alla diagnosi

Si stima che l'incidenza di citopenie autoimmuni sia 4-10% [7] [8]. La più comune è l'anemia emolitica, meno frequente la trombocitopenia, rare le neutropenie e le aplasie della serie rossa. Un certo numero di pazienti con LLC risulta positivo al test di Coombs diretto senza avere un'emolisi attiva, in genere questi hanno un rischio più elevato di sviluppare successivamente un'anemia emolitica. Il trattamento della LLC con fludarabina come agente singolo è storicamente associato al frequente sviluppo di citopenie autoimmuni (in particolare anemia emolitica) sia de novo che in pazienti con storia di citopenia autoimmune. La combinazione di fludarabina e ciclofosfamide ha ridotto notevolmente la frequenza di queste complicazioni nonostante questi pazienti siano raramente inclusi negli studi clinici: si va da un valore probabilmente sottostimato dell'1% [9] ad uno più realistico del 6% [10]. Una possibile alternativa a FCR può essere lo schema BR [11], ma anche in pazienti trattati con BR sono segnalati casi di anemia emolitica e di aplasie della serie rossa. Pertanto, il panel ritiene che nei pazienti con LLC e citopenia autoimmune sia rischioso esporre il paziente a fludarabina o a bendamustina.

In seguito a una discussione plenaria, il Panel ha deciso di formulare il seguente parere:

PARERE DEL PANEL:

“Pur in assenza di evidenze specifiche, il panel concorda nel ritenere prudente escludere questi pazienti da trattamenti con fludarabina e bendamustina, mentre l'uso di ibrutinib (ove indicato) sembra non aumentare il rischio di esacerbazione o ricaduta. La scelta terapeutica sarà valutata caso per caso dallo specialista.”

Popolazione dei pazienti con LLC in assenza di TP53m e del17p precedentemente trattati con ibrutinib

In seguito a una discussione plenaria, il Panel ha deciso di formulare il seguente parere:

PARERE DEL PANEL:

“Vista la categoria residuale e l’assenza di letteratura specifica, lo specialista deciderà caso per caso il trattamento più idoneo per i pazienti sulla base delle loro condizioni cliniche”

Trapianto allogenico di cellule staminali.

Il trapianto allogenico di cellule staminali è in grado di indurre risposte profonde nella LLC con negativizzazione della malattia minima residua. La mortalità peritrapianto è circa 5%, a questa si somma quella da complicazioni da rigetto che può arrivare fino al 40% in condizioni trapiantologiche sfavorevoli [12]. Nel complesso la sopravvivenza attesa è del 50% a 5 anni, 30% a 10 anni. La disponibilità di nuovi farmaci ha ridotto il numero di allotrapianti per LLC [13] ed è prevedibile che questa tendenza prosegua nel futuro con l’impiego di nuovi farmaci/nuove combinazioni capaci di portare a malattia minima residua negativa. Tuttavia esistono categorie di pazienti in cui questa opzione è da prendere in considerazione. Poiché in generale i pazienti sono candidabili ad allotrapianto se hanno meno di 65 anni, e considerando i fattori di rischio e le attuali indicazioni per i nuovi farmaci si prospettano le seguenti categorie:

pazienti con TP53 deleto/mutato ricaduti o refrattari ad una prima linea con BTKi o BCL2i

pazienti con TP53 deleto/mutato ricaduti o refrattari ad una prima linea di chemioimmunoterapia e che stanno rispondendo ad un BTKi o BCL2i

pazienti che hanno fallito una linea di salvataggio con BTKi o BCL2i

pazienti in risposta ad una linea di salvataggio con BTKi o BCL2i con malattia minima residua

pazienti giovani (<50 anni) in risposta ad una linea di salvataggio con BTKi o BCL2i

Introduzione alla leucemia linfatica cronica

La leucemia linfatica cronica (LLC) è una neoplasia ematologica a cellule B mature caratterizzata dalla proliferazione ed accumulo di linfociti B monoclonali nel sangue, midollo, linfonodi, fegato e milza. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 85% [14], e la sopravvivenza mediana nelle classi di età inferiori a 80 anni è più di 10 anni [15]. In alcuni soggetti la malattia è indolente, con molti anni senza necessità di terapia e speranza di vita vicina a quella della popolazione generale di pari età; in altri è aggressiva per precoce evoluzione, inadeguata risposta alla chemioterapia, ricadute in tempi brevi, sviluppo di chemiorefrattarietà o trasformazione a linfoma aggressivo. La mortalità dipende non solo dall'evoluzione della leucemia ma anche dallo sviluppo di infezioni gravi e/o opportunistiche ed alla più elevata incidenza di secondi tumori. La LLC viene suddivisa in 3 stadi (iniziale, intermedio, avanzato) utilizzando il sistema di Rai o di Binet. In generale la terapia si instaura solo in presenza di malattia "attiva" [5] (tabella 1) o nello stadio avanzato.

Tabella 1. CARATTERISTICHE PER LA DEFINIZIONE DI MALATTIA ATTIVA

1. Evidenza di insufficienza midollare progressiva manifestata dallo sviluppo o dal peggioramento di anemia e/o trombocitopenia ($Hb < 10g/dL$ o conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L^*$).
2. Splenomegalia massiva (6 cm al di sotto del margine costale) o progressiva o sintomatica.
3. Adenopatia con dimensioni $\geq 10cm$, progressiva o sintomatica.
4. Linfocitosi progressiva con un aumento di $\geq 50\%$ in un periodo di 2 mesi o tempo di raddoppiamento dei linfociti (LDT) < 6 mesi.**
5. Complicanze autoimmuni tra cui anemia o trombocitopenia non responsivi ai corticosteroidi.
6. Malattia extranodale sintomatico o funzionale (ad es. cute, rene, polmone).
7. Almeno uno dei seguenti sintomi di malattia:
 - Perdita del 10% del peso negli ultimi 6 mesi.
 - Profonda astenia (ECOG ≥ 2).
 - Febbre $> 38^\circ C$ che dura da almeno 15 giorni in assenza di infezione evidente o sospetta, di altra malattia neoplastica o autoimmune.
 - Sudorazione notturna profusa in assenza di altra patologia che la giustifichi.

* in alcuni pazienti, la conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L$ può rimanere stabile per un lungo periodo. Questa situazione non richiede automaticamente un intervento terapeutico.

** Dovrebbero essere esclusi fattori che contribuiscono alla linfocitosi diversa dalla LLC (ad es. infezioni, somministrazione di steroidi).

Epidemiologia

Il registro tumori del Friuli Venezia Giulia nel periodo 2005-2009 riporta una incidenza pari a 5.3/100.000 abitanti (tassi grezzi), per complessivamente 64 nuovi casi/anno. L'incidenza negli Stati Uniti è 4.9/100.000 nel periodo 2012-2016 [14]. Il rischio di sviluppare LLC è circa due volte più alto per gli uomini che per le donne e aumenta con l'età; l'età media alla diagnosi varia da 70 a 72 anni [16].

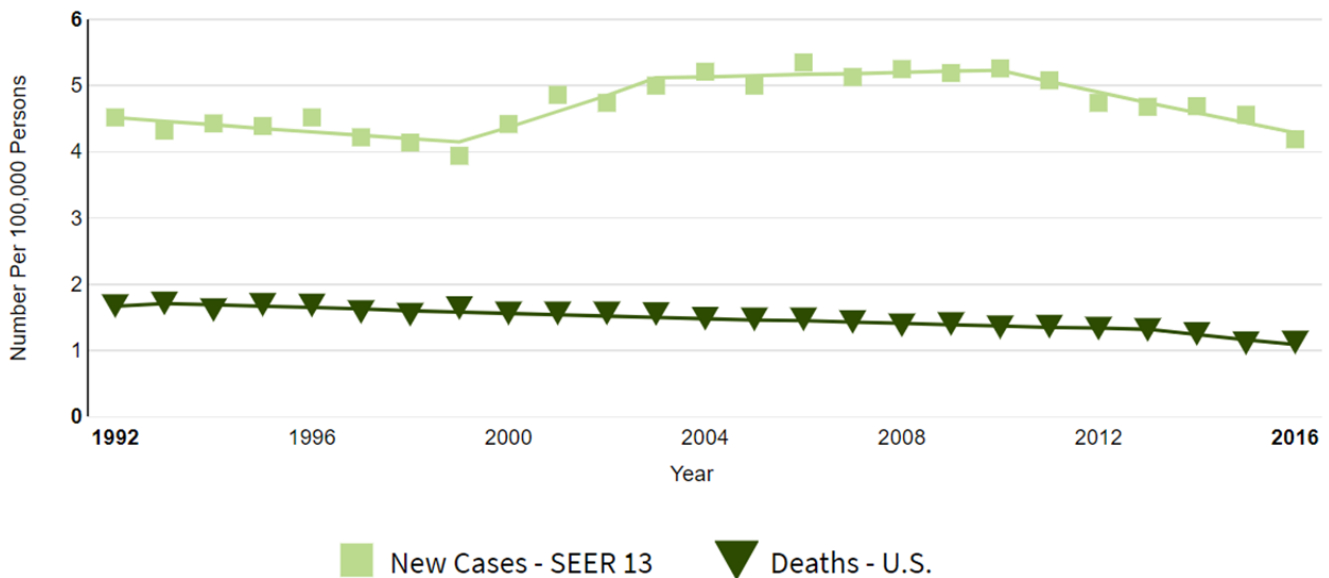


Figura 2: trend dal 1992 al 2016 di nuovi casi di leucemia linfatica cronica e morti per anno per 100.000 persone.

Diagnosi

La diagnosi richiede la dimostrazione di una linfocitosi B monoclonale >5000/uL persistente con immunofenotipo e citologia tipici per LLC [9]. L'immunofenotipo deve comprendere al minimo CD19, CD20, CD5, CD23, kappa, lambda, sono opzionali CD43, CD79b, CD200, CD49d. Non sempre il quadro morfologico ed immunofenotipico sono dirimenti, in alcuni casi può essere necessario eseguire test citogenetico-molecolari o indagini istologiche su biopsia di tessuto per escludere altre forme linfomatose che possono presentarsi con leucemizzazione. Se la linfocitosi B monoclonale è inferiore a 5000/uL si deve differenziare tra la condizione non maligna detta "linfocitosi monoclonale B" (MBL) ed il linfoma linfocitico, la cui diagnosi richiede la dimostrazione di adenopatie o organomegalie o altre sedi di malattia extramidollare e la conferma istologica su biopsia. Biologicamente la leucemia linfatica cronica e linfoma linfocitico sono espressioni della stessa malattia, differendo in sostanza solo per la modalità di esordio. La linfocitosi monoclonale B viene ulteriormente distinta in A) forma a basso conteggio (linfociti B monoclonali <500/uL) che sembra non avere rischio di progressione e che in genere non richiede controlli periodici, e B) forma ad alto conteggio (linfociti B monoclonali ≥ 500/uL) che ha un rischio evolutivo a LLC di 1-2% per anno per cui si raccomandano controlli annuali.

Esami di inquadramento stadiazione

Per l'inquadramento iniziale e la stadiazione sono necessari: anamnesi ed esame obiettivo, emocromo, morfologia, immunofenotipo, LDH, funzionalità renale ed epatica, ac. urico, glicemia, elettroforesi proteine, beta2microglobulina. A discrezione possono essere aggiunti il test di Coombs diretto (in caso di anemia

anche aptoglobina e reticolociti), sierologia per epatiti, IgG, ecografia addome, Rx torace. Non è necessario e non raccomandato eseguire TC o PET. In alcuni casi, alla diagnosi o nel decorso della malattia può presentarsi il sospetto di componente ad alto grado (sindrome di Richter). In questo caso sono essenziali per la diagnosi la PET (dimostrazione di lesioni PET-avide) il dosaggio seriato di LDH (valori aumentati ed in crescita) e soprattutto la conferma istologica; facoltativamente, può essere utile ai fini prognostici stabilire la relazione clonale tra LLC e Richter mediante sequenza delle immunoglobuline. La biopsia ossea nella LLC è necessaria solamente in caso di citopenia, che può risultare autoimmune o da infiltrato [9].

Esami predittivi e prognostici

Molti studi hanno stabilito una correlazione tra variabilità clinica ed una molteplicità di caratteristiche biologiche, alcune di esse si sono rivelate importanti per la stratificazione del rischio biologico e la prognosi: la perdita di funzionalità del gene *TP53*, le mutazioni del gene *IGHV* (la catena pesante delle immunoglobuline), le delezioni parziali dei cromosomi 17 e 11 (del17p, del11q, che comportano la perdita di uno o entrambi gli alleli rispettivamente di *TP53* e *ATM*), livelli elevati di beta2 microglobulina, espressione di CD49d, il cariotipo complesso [17-23]

La funzionalità di TP53 può essere compromessa in uno o entrambi gli alleli dalla delezione del braccio corto del cromosoma 17 (del17p13) o da mutazioni che ne abrogano la funzionalità o da entrambe delezione e mutazione, ovvero un allele è deletato e l'altro è mutato, questa associazione si verifica in circa 80% dei casi che hanno del17p13 [24]. Nei pazienti non trattati la delezione del17p13 si riscontra in circa 5-8% dei casi, mentre le mutazioni di TP53 si riscontrano nel 5-12% dei casi [25]. La frequenza di casi TP53 mutati dipende anche dal metodo di analisi: la sequenza classica (Sanger) ha una sensibilità intorno al 20-30%, i metodi basati su sequenza parallela (NGS) hanno una sensibilità intorno a 1-2%. Le linee guida ERIC richiedono un livello di mutazioni minimo del 10% per considerare un caso TP53 mutato [18]. I pazienti con TP53 mutato/deletato hanno risposte alla chemioterapia incomplete o assenti o di breve durata [17]. Per questo motivo oggi viene considerato essenziale verificare l'integrità della funzione di TP53 prima di ogni decisione terapeutica e si raccomanda di eseguire preterapia la ricerca di mutazioni di TP53 e di delezioni del17p13 sia in prima linea che ad ogni linea successiva.

In base allo stato mutazionale IGHV si dividono pazienti con IGHV mutato e IGHV non mutato, intendendosi per "IGHV non mutato" la presenza di meno del 2% di mutazioni nel gene IGHV e viceversa. Le LLC con IGHV mutato hanno un decorso clinico mediamente più favorevole e tendono ad avere una eccellente risposta alla immunochemioterapia, con intervalli liberi di malattia che superano i 10 anni [20-21]. Le LLC con IGHV non mutato hanno in genere prognosi più sfavorevole, con risposte inferiori alle chemioimmunoterapia e con minore sopravvivenza media [20-21]. Inoltre in questo gruppo sono di più frequente riscontro altre alterazioni sfavorevoli quali mutazioni in altri geni ed altre aberrazioni cromosomiche.

Categorie di pazienti per la decisione terapeutica

Per stratificare i pazienti ai fini della scelta del trattamento è necessario valutare prima di ogni terapia (di prima linea o successive) una serie di caratteristiche biologiche e cliniche (tabella 2), in aggiunta agli esami di routine. In particolare è necessario valutare i pazienti candidabili a ibrutinib per la presenza delle seguenti condizioni che ne sconsigliano l'uso: fibrillazione atriale non controllata, ipertensione non controllata, coronaropatie non riperfuse, insufficienza cardiaca cronica, diatesi emorragica, terapia con

dicumarolici; si sottolinea che la fibrillazione atriale stabile controllata dalla terapia non controindica l'uso di ibrutinib [22-23].

Tabella 2. VALUTAZIONI PRETERAPIA

- Analisi FISH per la valutazione delle delezioni nei cromosomi 17 ed 11.
- Sequenziamento del gene TP53 (esoni 2-11) e della catena pesante variabile delle immunoglobuline (IGHV), preferibilmente con tecnica NGS.
- Valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) basata sull'analisi delle scale ADL, IADL, CIRS e della funzionalità renale (eGFR).
- Tipologia di terapia/e precedenti.
- Durata della risposta dalla terapia precedente (tempo alla progressione).
- Eco addome ed RX torace *.
- Test di Coombs diretto.
- Sierologia per HBV, HCV e HIV.
- visita cardiologica, ECG ed eventuale ecocardio: quando ritenuto indicato

* TC torace e addome in casi selezionati.

In base agli esiti degli accertamenti di cui alla tab. 2 i verranno raggruppati nelle seguenti categorie (vedi figura 1):

- i pazienti "fragili"
- pazienti con citopenia autoimmune attiva.
- pazienti con TP53 mutato/deleto.
- pazienti "unfit" ovvero non candidabili a ricevere fludarabina, con eGFR compreso tra 40 e 70 e con CIRS>6.
- pazienti con LLC recidivata in breve tempo (<36 mesi)
- pazienti con fattori di rischio biologico (IGHV non mutato, del11q)
- pazienti idonei a ricevere inibitori di BTK

Una stima del numero di nuovi pazienti/anno in ciascuna categoria previsti in territorio regionale è riportato nella figura 3.

Uso atteso dei farmaci per la leucemia linfatica cronica in seconda linea di terapia in Regione Friuli Venezia Giulia

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con leucemia linfatica cronica con mutazione del gene TP53 o delezione 17p, in seconda linea di terapia, il numero di incidenza atteso dei pazienti da trattare sono:

- circa 4 trattamenti/anno

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con leucemia linfatica cronica in assenza della mutazione del gene TP53 e delezione 17p, in seconda linea di terapia, il numero di incidenza atteso dei pazienti da trattare sono:

- Se precedentemente trattati con ibrutinib: circa 1 trattamento/anno
- Se precedentemente trattati con CIT, PFS<36 mesi o "unfit": circa 4 trattamenti/anno
- Se precedentemente trattati con CIT, PFS≥36 mesi e "fit": circa 5 trattamenti/anno

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con leucemia linfatica cronica valutati FRAIL, in seconda linea di terapia, il numero di incidenza atteso dei pazienti da trattare sono:

- circa 2 trattamenti/anno

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con leucemia linfatica cronica in presenza di patologie autoimmuni, in seconda linea di terapia, il numero di incidenza atteso dei pazienti da trattare sono:

- circa 1 trattamento/anno

Flow chart delle terapie disponibili per la leucemia linfatica cronica, 2° linea

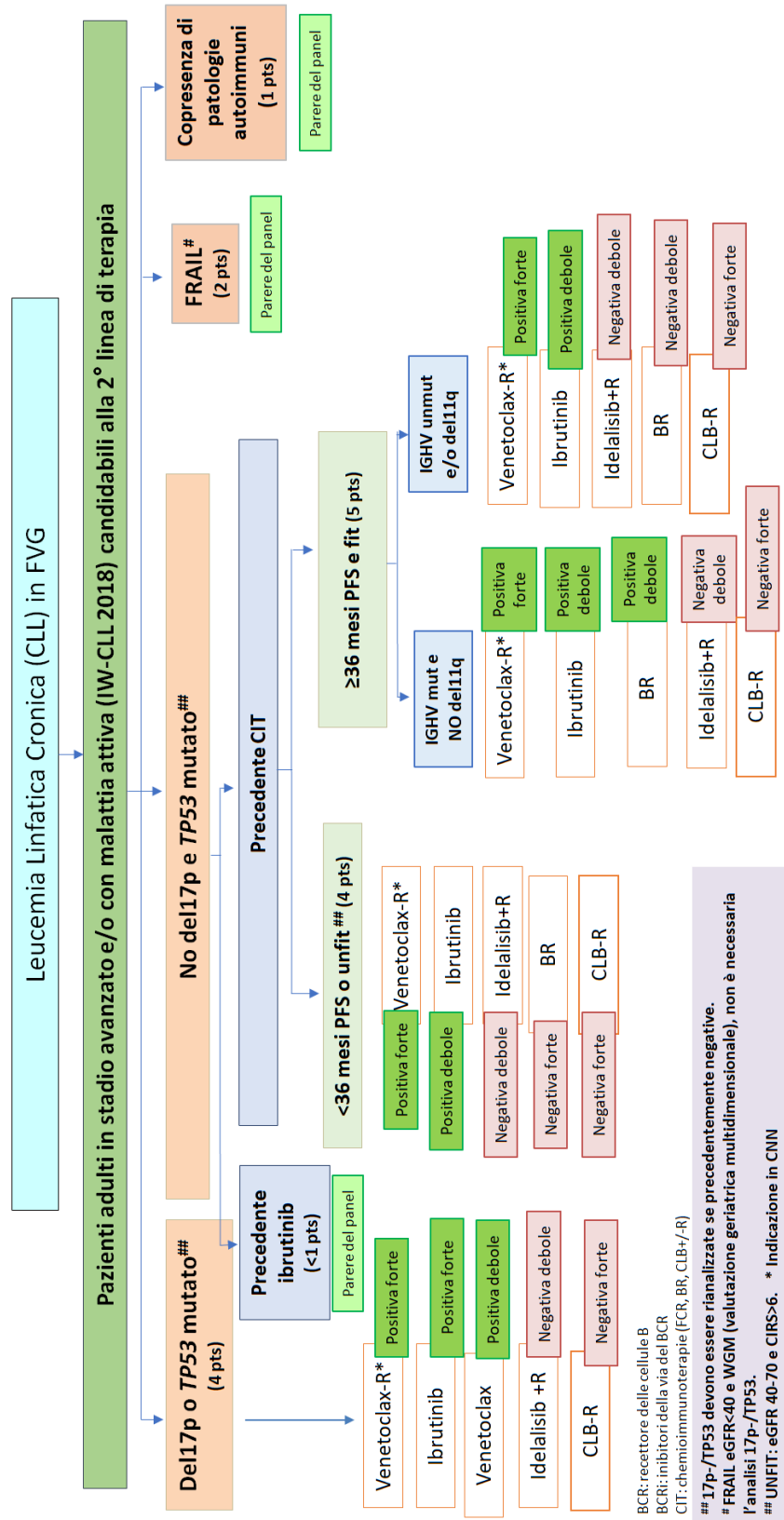


Figura 3 Flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in seconda linea per la leucemia linfatica cronica e riferimenti all'uso atteso.

Indicazioni registrate e rimborsate EMA/AIFA dei farmaci disponibili per il trattamento della leucemia linfatica cronica

Trattamenti disponibili in seconda linea

Ibrutinib (Imbruvica®)

Imbruvica in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con Leucemia linfatica Cronica (CLL) precedentemente non trattata. (GU Serie Generale n.207 del 06-09-2018)

Imbruvica in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia. (Determina n.1827/2018) (18A07875) (GU Serie Generale n.287 del 11-12-2018) Cnn tutte le indicazioni per blister.

Posologia: La dose raccomandata di Imbruvica è di 420 mg (tre capsule) una volta al giorno.

Il trattamento deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente.

Classificato H/Osp-Farmaco Innovativo fino al 04/01/2019.

Idelalisib (Zydelig®)

Zydelig è indicato in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da Leucemia Linfatica Cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente o come trattamento di prima linea in assenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie.

(GU Serie Generale n.198 del 27-08-2015 e Nota Informativa Importante del 22-08-2016)

Posologia: La dose raccomandata di Zydelig è di 150 mg assunti per via orale due volte al giorno. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Classificato H/Osp.

Venetoclax (Venclyxto®)

Venclyxto in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da Leucemia Linfatica Cronica (LLC) in presenza della delezione 17p e della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

Venclyxto in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con LLC in assenza della delezione 17 p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. (Determina n.145/2017). (17A05637) (GU Serie Generale n.187 del 11-08-2017).

Venclyxto in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. (RCP AIFA del 09/01/2019).

Posologia: La dose iniziale di Venclyxto è di 20 mg una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg.

Classificato H/Osp - Farmaco Innovativo fino al 11/08/2020.

Gazyvaro (Obinutuzumab)

Gazyvaro in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da Leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbilità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena. (GU Serie Generale n.46 del 24-02-2017 e n.160 del 18-03-2019)

Posologia: La dose raccomandata di Gazyvaro in associazione a clorambucile è pari a 1.000 mg somministrati complessivamente nel Giorno 1 e il Giorno 2, (o solo il Giorno 1), e 1.000 mg somministrati il Giorno 8 e il Giorno 15 del primo ciclo di trattamento della durata di 28 giorni.

Classificato H/Osp.

Mabthera o biosimilari (Rituximab):

«**Mabthera**» è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni: Leucemia linfatica cronica (LLC) «**Mabthera**» in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso «**Mabthera**», o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con «Mabthera» più chemioterapia.

(Determina n. 1348/2017). (17A05450) (GU Serie Generale n.185 del 09-08-2017).

Posologia: Il dosaggio raccomandato di Mabthera in associazione a chemioterapia in pazienti precedentemente non trattati e recidivi/refrattari è di 375 mg/m² di superficie corporea somministrato il giorno 0 del primo ciclo di trattamento seguito da 500 mg/m² di superficie corporea somministrato il giorno 1 di ogni ciclo successivo per 6 cicli totali. La chemioterapia deve essere somministrata dopo infusione di MabThera.

Classificato H/Osp

La metodica

Il metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni prevede di procedere per gradi definendo:

1. i quesiti clinici;
2. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;

Per ogni quesito clinico, sulla base degli esiti di efficacia e sicurezza ritenuti critici o importanti, vanno inoltre valutati:

3. la qualità metodologica delle prove;
4. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
5. la formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 2, 4 e 5 prevedano una votazione.

1. I quesiti clinici

I quesiti clinici delineano il contesto all'interno del quale si focalizzano le successive analisi. Ogni quesito viene formulato usando come riferimento un frame work che è sintetizzato nell'acronimo PICOT (Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome, Time). In questo dossier, i quesiti clinici sono stati formulati per valutare il ruolo in terapia e il profilo beneficio/rischio dei farmaci in prima e seconda linea per la leucemia linfatica cronica.

In accordo con il panel, sono stati stabiliti 20 quesiti:

Quesito 1: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Quesito 2: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **Ibrutinib**?

Quesito 3: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **venetoclax**?

Quesito 4: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Quesito 5: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Quesito 6: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Quesito 7: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso di **ibrutinib**?

Quesito 8: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Quesito 9: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso di **bendamustina + rituximab**?

Quesito 10: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile+ rituximab**?

Quesito 11: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Quesito 12: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Quesito 13: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

Quesito 14: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib+ rituximab**?

Quesito 15: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Quesito 16: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Quesito 17: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Quesito 18: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Quesito 19: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

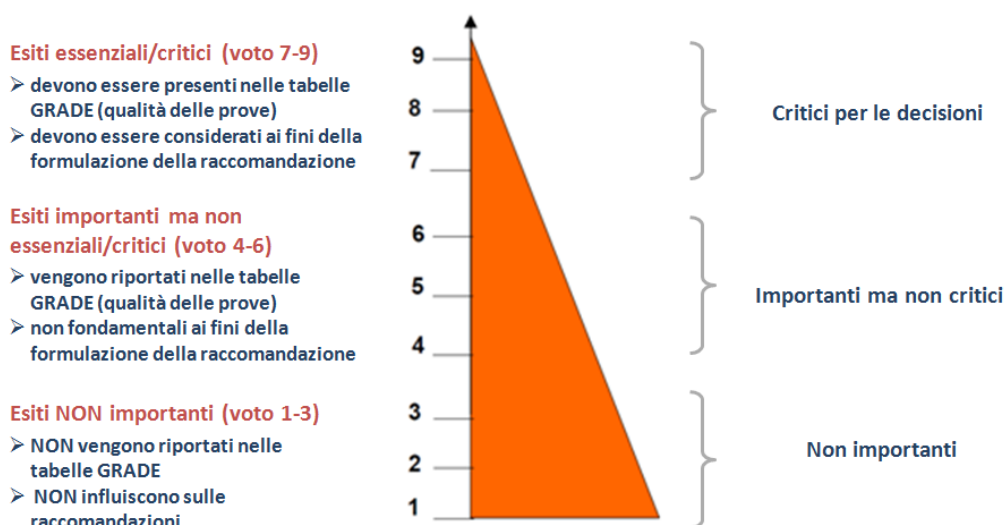
Quesito 20: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

2. Esiti (outcomes)

Il Panel individua gli esiti di efficacia e sicurezza considerati rilevanti ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione. L'individuazione degli esiti rilevanti avviene tramite votazione che consente di definire per ognuno di essi un suo grado di importanza. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importanti (punteggio da 1 a 3)
- importanti (punteggio da 4 a 6)
- critici o essenziali (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.



Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza come valutato dal panel.

Figura 4: Valutazione esiti di efficacia e sicurezza

Esiti di beneficio generali	Media	Importanza
Sopravvivenza globale (Overall Survival)	8,4	Critico
Sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival)	8,6	Critico
Qualità della vita	8,6	Critico
Sopravvivenza a 5 anni	6,5	Importante
Tasso di risposta completa (Response rate)	7,4	Critico
Stabilizzazione della malattia	6,4	Importante
Via di somministrazione	7,3	Critico
Durata della terapia (definita vs indefinita)	6,0	Importante
Esiti di tossicità generale*	Media	Importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8,4	Critico
Tossicità di grado III o IV	8,0	Critico
Interruzione del trattamento in assenza di progressione di malattia	6,6	Importante
Esiti di tossicità specifica per chemioimmunoterapia*	Media	Importanza
Piastrinopenia di grado III o IV	7,8	Critico
Neutropenia di grado III o IV	8,0	Critico

Anemia di grado III o IV	6,8	Importante
Patologie della cute di grado III o IV	6,5	Importante
Infezioni di grado III o IV	8,0	Critico
Cardiotossicità	7,3	Critico
Complicanze autoimmuni	6,8	Importante
Esiti di tossicità* specifica per ibrutinib	Media	Importanza
Infezioni e infestazioni (polmonite, sepsi, ecc)	7,6	Critico
Patologie del sistema emolinfopoietico (neutropenia, trombocitopenia, anemia)	6,6	Importante
Disordini cardiaci (aritmie, fibrillazione atriale, ecc)	8,2	Critico
Patologie vascolari (emorragia, sanguinamenti)	7,0	Critico
Patologie gastrointestinali (diarrea)	6,0	Importante
Patologie della cute (rash)	5,0	Importante
Patologie del sistema muscoloscheletrico (artralgia)	5,0	Importante
Disturbi del metabolismo (sindrome da lisi tumorale)	5,8	Importante
Iperensione	6,4	Importante
Esiti di tossicità* specifica per idelalisib+rituximab	Media	Importanza
Infezioni e infestazioni (polmonite, ecc)	8,2	Critico
Patologie del sistema emolinfopoietico (neutropenia, trombocitopenia, anemia)	5,2	Importante
Disordini cardiaci (aritmie, fibrillazione atriale, ecc)	4,6	Importante
Patologie vascolari (emorragia, sanguinamenti)	4,6	Importante
Patologie gastrointestinali (diarrea, colite)	8,4	Critico
Patologie della cute (rash, sindrome da Steven Johnson, ecc)	5,2	Importante
Patologie del sistema muscoloscheletrico (artralgia)	4,8	Importante
Patologie epatobiliari (aumento transaminasi)	7,0	Critico
Disturbi del metabolismo (sindrome da lisi tumorale)	5,0	Importante
Iperensione	4,8	Importante
Esiti di tossicità* specifica per venetoclax	Media	Importanza
Disturbi del metabolismo (sindrome da lisi tumorale, iperfosfatemia, ecc)	7,8	Critico
Patologie del sistema emolinfopoietico (neutropenia, trombocitopenia, anemia)	5,4	Importante
Infezioni ed infestazioni (polmonite, ecc)	5,0	Importante
Patologie gastrointestinali (diarrea, vomito, nausea, ecc)	5,0	Importante
Astenia	4,4	Importante
Esiti di tossicità* specifica per obinutuzumab	Media	Importanza
Disordini del sistema immunitario (sindrome da rilascio di citochine, reazioni allergiche, autoimmuni, ecc)	7,8	Critico
Disturbi del metabolismo (sindrome da lisi tumorale)	7,6	Critico
Patologie del sistema emolinfopoietico (neutropenia, trombocitopenia, anemia)	5,0	Importante
Disordini cardiaci (aritmie, fibrillazione atriale, ecc)	4,4	Importante
Infezioni ed infestazioni (polmonite, ecc)	6,4	Importante
Patologie vascolari (emorragia, sanguinamenti)	3,4	Importante
Patologie del sistema muscoloscheletrico (artralgia)	3,4	Importante

* Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006

Il Panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcome critici la qualità della vita (QOL). In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da Trotti et al. [4] sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica. Il Panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

3. Valutazioni delle prove di efficacia

Il panel ha Il terzo passaggio della metodologia GRADE prevede una valutazione delle prove di efficacia. Per ogni outcome indicativo di effetto positivo o negativo (effetto di efficacia o tossicità) viene effettuata una sistematica ed esplicita valutazione della qualità dei dati e la relativa graduazione come espressione del grado di fiducia nell'entità degli effetti benefici o dannosi dell'intervento. Da tale grado di fiducia nelle prove deriva la conseguente fiducia che l'applicazione della raccomandazione possa produrre gli effetti attesi sul paziente. Se la qualità viene ritenuta Alta il grado di confidenza nei risultati sarà elevato e questo significa che è molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto. Quando la qualità viene ritenuta Media il grado di confidenza nei risultati sarà discreto quindi è probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto. Invece, quando la qualità viene considerata Bassa significa che i risultati sono poco credibili ed è quindi necessaria un'ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento. Infine, quando la qualità risulta Molto Bassa significa che i dati esaminati sono totalmente inaffidabili e non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili [24-29]. Per quanto riguarda la valutazione della qualità dello studio nel suo complesso, i criteri di valutazione riguardano tanto il disegno di studio quanto l'andamento dello stesso, il comportamento dei pazienti arruolati e degli operatori nello studio e infine il tipo di analisi dei dati effettuate e pubblicate. Nella definizione delle qualità delle prove si inizia sempre valutando il disegno dello studio: se questo è di tipo randomizzato controllato (RCT) la sua qualità iniziale sarà Alta ma questa potrà essere successivamente abbassata qualora venissero individuati fattori di downgrade[24-29]. Di seguito sono riportate le analisi degli studi distribuiti per quesito clinico.

Quesito 1: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per venetoclax+rituximab in seconda linea è lo studio **MURANO J.F. Seymour et al.**,

Referenze e tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Seymour J.F. et al. , NeJM, 2018 (MURANO) Fase III, RCT in aperto, 389 pts LLC R/R	Venetoclax da 20 mg die a 400 mg die in 5 settimane (ramp-up), a seguire 400 mg die per 2 anni. + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	Bendamustina ev 70 mg/m ² giorni 1 e 2: 6 cicli di 28 giorni + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	PFS	PFS (valutata dal CRI), PFS per pazienti con del17p, ORR, CR, OS, tasso di negatività della malattia residuale minima, DOR	Moderata ⊕⊕⊕○

J.F. Seymour et al., “Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia”, NEJM 2018. [30]

Estensione: A.P. Kater et al. “Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study” JCO, 2019. [31]

Uno studio di fase III, randomizzato (1:1), in aperto, multicentrico su pazienti con leucemia linfatica cronica (secondo i criteri iwCLL) precedentemente trattati per valutare l'efficacia e la sicurezza di venetoclax+rituximab rispetto a bendamustina+rituximab,

Sono risultati eleggibili pazienti di età ≥ 18 anni con LLC refrattaria e recidivante, ECOG 0-1, pazienti che avevano già ricevuto da una a tre precedenti terapie e pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con bendamustina a condizione che dall'ultimo trattamento fossero trascorsi almeno 24 mesi. I pazienti sono stati stratificati in base alla presenza o l'assenza della delezione 17p, alla risposta alla precedente terapia e alla regione geografica. L'età mediana dei pazienti era di 65 anni (range: 22-85 anni) e la maggior parte erano uomini (74%) e di razza caucasica (97%).

Mutazioni TP53 sono state rilevate in 99/342 (26%), una delezione 17p in 92/342 (27%), gene IGHV non mutato in 246/342 (68%) e delezione 11q in 123/342 (36%).

A 194/389 pazienti è stato somministrato venetoclax ad una dose di 20 mg al giorno che aumentava gradualmente fino ai 400 mg al giorno per 5 settimane. In seguito all'incremento di dose di venetoclax, i pazienti hanno ricevuto una dose di 375 mg/m² di rituximab per via endovenosa al giorno 1 per il ciclo 1 e 500mg/m² al giorno 1 per i cicli successivi per un totale di 6 cicli di 28 giorni. Il trattamento terapeutico con venetoclax alla dose di 400 mg è continuato per 2 anni in assenza di progressione della malattia o tossicità inaccettabile con una mediana di esposizione al trattamento di 22.1 mesi. Ai pazienti (195/389) randomizzati a bendamustina+rituximab è stato somministrato bendamustina alla dose di 70 mg/m² per via endovenosa nei giorni 1 e 2 di ciascun ciclo di 28 giorni per un totale di 6 cicli e rituximab come descritto sopra.

In totale 48 pazienti hanno interrotto il trattamento prematuramente, 15 pazienti durante l'incremento di dose e 33 pazienti durante la monoterapia dopo aver ricevuto venetoclax+rituximab. La mediana di interruzione del trattamento era 10 mesi.

Nel gruppo venetoclax + rituximab la neutropenia ha causato una interruzione della dose. La neutropenia è stato l'evento avverso di grado 3 o 4 più comune, con un'incidenza più elevata nel gruppo venetoclax+rituximab rispetto al gruppo bendamustina+rituximab; l'incidenza di neutropenia di grado 3 o 4 febbrile e di infezioni o infestazioni di grado 3 o 4 era più bassa nel gruppo venetoclax+rituximab

Il crossover al trattamento venetoclax + rituximab non era consentito.

L'endpoint primario dello studio era la progression free survival (PFS) valutata dagli sperimentatori. Gli endpoint secondari erano la PFS valutata dal Comitato di Revisione Indipendente, la PFS per i pazienti con delezione 17p, l'ORR, la CR, l'OS, tasso di negatività della malattia residuale minima, la DOR, la sopravvivenza libera da eventi ed il tempo alla linea di trattamento antileucemico successivo. Si sono verificati un totale di 146/389 eventi di progressione o morte: 32/194 eventi nel gruppo venetoclax+rituximab e 114/195 eventi nel gruppo bendamustina+rituximab.

La PFS valutata dagli sperimentatori a 24 mesi per il gruppo venetoclax + rituximab era 84.9% (IC 79.1 a 90.6) per il gruppo bendamustina + rituximab era 36.3% (IC 28.5-44.0). Il follow up mediano era di 23.8 mesi. I pazienti con la delezione 17p e trattati con venetoclax + rituximab avevano una PFS a 2 anni di 81.5% (HR 0.13; IC 0.05-0.29) mentre in assenza di delezione la PFS era 85.9% (HR 0.19, IC 0.12-0.32). Al contrario, i pazienti con la delezione 17p e trattati con bendamustina + rituximab avevano una PFS di 27.8% mentre quelli in assenza presentavano un valore di PFS di 41.0%.

I risultati di efficacia dell'analisi primaria riportati nell'estensione di **A.P. Kater et al.**, sono stati valutati anche dal Comitato di Revisione Indipendente ed hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'81% del rischio di progressione o morte per i pazienti trattati con venetoclax+rituximab. Il tasso di risposta globale valutato dagli investigatori era di 93,3% nel gruppo venetoclax+rituximab vs 67,7% nel gruppo bendamustina+rituximab mentre quello valutato da una commissione indipendente era di 92.3% vs 72.3% rispettivamente. L'OS a 24 mesi era 91.9% nel gruppo venetoclax + rituximab vs 86.6% nel gruppo bendamustina + rituximab.

Nello studio di estensione, la mediana del follow up è di 36 mesi. La PFS e l'OS rimangono superiori nel gruppo venetoclax + rituximab rispetto al gruppo bendamustina + rituximab con un HR 0.16 vs 0.50. La PFS e l'OS stimate a 36 mesi risultano essere rispettivamente 71.4% e 87.9% nel gruppo venetoclax + rituximab. Nel gruppo bendamustina + rituximab il valore di PFS è di 15.2% mentre l'OS è di 79.5%. Inoltre, nel braccio di trattamento venetoclax+rituximab 27/194 pazienti hanno ricevuto una terapia successiva dopo progressione, tra questi 8 pazienti hanno ricevuto ibrutinib mentre 3 sono stati ritrattati con venetoclax.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **MURANO**:

Validità interna: nessun bias rilevato.

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: solo il 27% dei pazienti hanno la del17p ed il 25% dei pazienti hanno la mutazione nel gene TP53.

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **MURANO** è stata giudicata dal panel **MODERATA** (-1 downgrade).

Valutazione complessiva delle qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 1 è stata giudicata dal panel **MODERATA**.

Quesito 2: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **Ibrutinib**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per ibrutinib in seconda linea sono **PCYC 1102-CA** di **Byrd J.C. et al.**, **RESONATE** di **Byrd J.C. et al.** e **RESONATE-17** di **O'Brien S. et al.**

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Byrd J.C. et al., (PCYC-1102-CA) NEJM, 2013. + estensione Byrd J.C. et al., Blood, 2015. + estensione O'Brien S. et al., Blood, 2018. Fase Ib-II, in aperto, 85 pz CLL o SLL.	Ibrutinib 420 mg o 840 mg die	Nessuno	Sicurezza del farmaco	ORR, PFS, farmacodinamica e farmacocinetica	Bassa ⊕⊕○○
Byrd J.C. et al., (RESONATE), NEJM, 2014. + estensione Brown J.R. et al., Leukemia, 2018 + est. Byrd J.C., Blood, 2019. + T.Munir, Am J Hematol. 2019 Fase III, RCT, open label, 391 pts CLL o SLL RR.	Ibrutinib 420 mg al die	Ofatumumab 300 mg per la 1° settimana, 2000 mg per 7 settimane e ogni 4 settimane per 16 settimane	PFS	OS, ORR	Alta ⊕⊕⊕⊕
O'Brien S. et al., (RESONATE-17) Lancet Oncology, 2016. Fase II, multicentrico, a singolo braccio, 144 pts LLC/SLL con del17p.	Ibrutinib 420 mg die per os	Nessuna	ORR	Durata della risposta, sicurezza e tossicità del trattamento.	Bassa ⊕⊕○○

Byrd J.C. et al., "Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia", **NEJM, 2013.** [32]

Estensioni:

- **Byrd J.C. et al.,** "Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib" **Blood, 2015.** [33]
- **O'Brien S. et al.,** "Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: 1 5-year experience" **Blood, 2018.** [34]
- **T.Munir,** "Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma" **Am J Hematol. 2019** [35]

Uno studio di fase Ib-II, multicentrico che valuta la sicurezza, l'efficacia, la farmacocinetica e la farmacodinamica del trattamento con ibrutinib. Sono criteri di inclusione: diagnosi di leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria (82 pts) o leucemia linfatica a piccole cellule (3 pts), adeguata funzionalità renale ed epatica ed assenza di infezioni attive. 51 pazienti sono stati trattati con ibrutinib ad un dosaggio di 420 mg al giorno e sono stati suddivisi nella coorte 1 e 3 (27 e 24 pazienti rispettivamente). 34 pazienti sono stati trattati con ibrutinib ad un dosaggio di 840mg e appartengono alla coorte 2. Sulla base di dati preliminari ottenuti con la coorte 1, è stata aggiunta la coorte 3 per studiare l'effetto del dosaggio inferiore in pazienti con malattia ad elevato rischio che non rispondevano a regimi di chemioimmunoterapia o che

avevano avuto progressione entro 24 mesi dopo la fine della terapia. Un emendamento al protocollo permetteva un arruolamento di 22 pazienti con ogni grado di citopenia causata da un coinvolgimento del midollo spinale. I principali criteri di esclusione erano qualsiasi tipo di cancro che limitasse la sopravvivenza a meno di 2 anni e malattia gastrointestinale che potrebbe inibire l'assorbimento di ibrutinib. L'endpoint primario era l'efficacia dei due regimi terapeutici valutati sulla base della frequenza e la severità degli effetti avversi. Gli endpoint secondari erano il tasso di risposta globale, la sopravvivenza libera da progressione, la farmacodinamica e la farmacocinetica.

Alla mediana di follow-up di 20.9 mesi (0.7-26.7), 54/85 pazienti ricevevano ancora il trattamento mentre 31/85 pazienti lo avevano interrotto a causa di progressione (n=11) o a causa della decisione dell'investigatore (n=13) o di effetti avversi (n=7). Gli effetti avversi che hanno comportato l'interruzione del trattamento si sono manifestati in 2 e 4 pazienti trattati rispettivamente con ibrutinib 420 mg e 840 mg. Il tasso di risposta obiettiva in entrambi i regimi terapeutici è stato del 71% di cui 2 pazienti hanno avuto una risposta completa e 34 pazienti risposta parziale. Il tasso di risposta globale è risultato superiore per i pazienti wt per la mutazione IGHV rispetto ai pazienti IGHV mutati (77% e 33% rispettivamente). È risultata meno incisiva la differenza in ORR tra pazienti con del17p e quelli senza (68% vs 71%) e tra pazienti con del11q e quelli senza (77% vs 65%). Le stime a 26 mesi di PFS e dell'OS erano rispettivamente del 75% e 83%. Nel gruppo di pazienti con delezione17p, la PFS a 26 mesi è stata stimata al 57% mentre l'OS al 70%.

Nello studio di estensione **Byrd J.C et al.**, vengono aggiunti 16 pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria (R/R) che abbiano ricevuto ≥ 2 terapie precedenti inclusi analoghi delle purine. Molti di questi pazienti avevano lo stato ECOG 1 e stadio RAI III o IV. Il tempo mediano di trattamento è stato di 23 mesi. Per i pazienti R/R il tasso di risposta obiettiva era del 90% mentre l'OS a 30 mesi era del 79%.

La mediana di PFS e di OS a 3 anni non erano state raggiunte. Nei dati del follow-up a 5 anni, riportati nello studio **O'Brien S. et al.**, la mediana di PFS è 51 mesi mentre la PFS è del 44%. Nel 72% dei pazienti è avvenuta interruzione del trattamento come conseguenza alla progressione o ad effetti avversi. Il tasso di risposta globale è stato del 89% con una durata della risposta mediana di 57 mesi.

Nell'analisi finale con un follow up di sei anni (T.Munir et al., Am J Hematol. 2019), la PFS è risultata maggiore per i pazienti assegnati a ibrutinib rispetto a quelli assegnati a ofatumumab (HR: 0,148; IC 95%: 0,113-0,196; $P < .0001$). La PFS mediana per i pazienti nella popolazione ad alto rischio (con del [17p], mutazione TP53, del [11q], e/o stato IGHV non mutato) era di 44,1 mesi (IC 95%: 38,5-56,9) con ibrutinib e 8,0 mesi (IC 95%: 6,4-8,2) con ofatumumab (HR: 0,110; IC 95%: 0,080-0,152). Dopo 6 anni di follow-up, l'OS mediana è risultata di 67,7 mesi (IC 95%: 61,0-NE) nel braccio ibrutinib e 65,1 mesi (IC 95%: 50,6-NE) nel braccio ofatumumab, indipendentemente dall'ampio (68%) crossover su ibrutinib (HR: 0.810; IC 95%: 0.602-1.091).

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **PCYC 1102-CA:**

Validità interna: studio di fase Ib-II a singolo braccio

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **PCYC-1102-CA** è stata giudicata BASSA dal panel (Downgrade di 2 punti).

Byrd J.C et al., “Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia” **NEJM**, 2014. [36]

Estensioni:

- **Brown J.R. et al.**, “Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL” **Leukemia**, 2018. [37]
- **Byrd J.C. et al.**, “Long-term follow-up of the resonate phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab”, **Blood**, 2019. [38]

Uno studio di fase 3, in aperto, doppio braccio, randomizzato, multicentrico con 391 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria o leucemia linfatica a piccole cellule.

Principi di eleggibilità sono: almeno una precedente terapia, la non candidabilità al trattamento con analoghi delle purine, età ≥ 70 anni, presenza di delezione 17p, ECOG ≤ 2 , una conta neutrofila assoluta di 750 cellule/ μL , conta piastrinica di 30000 cellule/ μL ed una adeguata funzionalità renale.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ibrutinib (n=195) per via orale alla dose di 420 mg al giorno fino a progressione o tossicità, oppure ofatumumab (n=196) per 24 settimane secondo uno schema che prevede ofatumumab 300 mg la prima settimana, 2000 mg per le 7 settimane successive e ogni 4 settimane per le 16 settimane successive. I pazienti sono stati stratificati in base alla resistenza, alla refrattarietà alla chemioimmunoterapia con analoghi delle purine entro i 12 mesi dall'ultima dose e alla presenza di delezione 17p. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione valutata da una commissione esterna mentre out come secondari erano la sopravvivenza globale ed il tasso di risposta. Il tempo di esposizione al trattamento è stato di 8.6 mesi nel gruppo ibrutinib e di 5.3 mesi nel gruppo ofatumumab. Gli eventi avversi sono stati causa di interruzione della terapia nel 4% dei pazienti per entrambi i bracci di studio. Gli effetti avversi si sono manifestati nel 57% dei pazienti del gruppo ibrutinib e nel 47% dei pazienti del gruppo ofatumumab. Dopo un follow up mediano di 9.4 mesi, la mediana della PFS non era stata raggiunta nel gruppo ibrutinib mentre nel gruppo ofatumumab raggiungeva gli 8.1 mesi con un hazard ratio di 0.22 (IC 95% 0.15-0.32). Il tasso di sopravvivenza globale a 12 mesi è risultata del 90% nel gruppo ibrutinib e 81% nel gruppo ofatumumab mentre la mediana di OS non è stata raggiunta in nessun gruppo. Il tasso di risposta globale è risultato del 42.6% nel gruppo di pazienti trattati con ibrutinib e 4.1% nel gruppo ofatumumab. In seguito ai risultati ottenuti in questa analisi, 57 pazienti del gruppo ofatumumab sono passati al gruppo sperimentale a causa della progressione di malattia.

Nello studio di estensione di **Brown J.R.** e colleghi, il follow-up mediano è stato esteso a 19 mesi, al termine del quale 145/195 pazienti del braccio ibrutinib hanno continuato il trattamento, 50/195 pazienti hanno interrotto la terapia a causa di progressione (n=19), effetti avversi (n=13) o morte (n=10). La mediana di PFS non era stata ancora raggiunta ed il tasso a 24 mesi risultava del 74%. Il tasso di sopravvivenza globale a 18 mesi è risultata dell'86% nel gruppo ibrutinib.

L'analisi statistica multivariata della PFS riportata nello studio long term follow-up di **Byrd J.C. et al.**, è stata condotta includendo nel modello potenziali covariate come Rai stage, ECOG, numero di precedenti terapie, stato mutazionale, lattato deidrogenasi e status di refrattarietà al trattamento con analoghi delle purine.

Il follow-up è stato esteso a 44 mesi (CI 95% 0.33-53.16). I dati riguardanti la mediana della PFS risultano invariati rispetto a quelli precedenti con tassi a 3 anni del 59% e 3% nei pazienti trattati con ibrutinib e ofatumumab, rispettivamente. Il tasso di risposta obiettiva a 18 mesi è risultata del 90% nel gruppo

ibrutinib e 25% nel gruppo ofatumumab. Il tasso di sopravvivenza globale a 18 mesi è risultata dell'89% nel gruppo ibrutinib e del 65% gruppo ofatumumab.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **RESONATE**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **RESONATE** è stata giudicata ALTA dal panel .

O'Brien S. et al., "Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open label, multicenter study" **Lancet Oncology**, 2016. [39]

Uno studio di fase II, singolo braccio, in aperto, non randomizzato, multicentrico. I pazienti trattati (n=144) presentano leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria, come definito dalla iwCLL (n=137) e leucemia linfatica a piccole cellule (n=7). Criteri di eleggibilità sono: età ≥ 18 anni, delezione 17p confermata mediante FISH, *da una a quattro precedenti terapie*, adeguata funzionalità ematologica, ECOG 0-1, adeguata funzionalità organica e creatina ≥ 0.5 mL/s. I pazienti inclusi nello studio hanno un'età mediana di 64 anni e una mediana di tre precedenti trattamenti. È criterio di esclusione almeno un precedente trattamento con ibrutinib. Il trattamento terapeutico prevede ibrutinib per via orale 420 mg in tre capsule da 140 mg, una volta al giorno fino a progressione o tossicità accettabile. L'endpoint primario è la risposta globale. Gli endpoint sono la durata della risposta, la sicurezza e la tollerabilità di ibrutinib in tutta la popolazione di pazienti trattati. La mediana di follow-up al tempo dell'analisi primaria è di 11.5 mesi. Il tasso di risposta globale valutata da una commissione esterna è risultata del 64% (IC 95% 56-71) e dell'83% (IC 95% 76-88) secondo gli investigatori. La mediana di PFS e di OS non è stata raggiunta.

Dopo una seconda analisi (follow-up mediano di 27.6 mesi), la risposta globale è stata confermata dell'83%. La PFS a 24 mesi è stata stimata del 63% (IC 95% 54-70) mentre il tasso dell'OS del 75% (IC 67-81). Hanno interrotto il trattamento 72/144 pazienti a causa di progressione della malattia ed effetti avversi. Il trattamento terapeutico con ibrutinib è stato ridotto a causa di effetti avversi.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **RESONATE-17**:

Validità interna: studio di fase II a singolo braccio

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **RESONATE-17** è stata giudicata **BASSA** dal panel (Downgrade di 2 punti).

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 2 è stata giudicata dal panel **MODERATA**.

Quesito 3: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **venetoclax**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per venetoclax in seconda linea sono **M13-982 di S. Stilgenbauer et al. [8], [9]** e lo studio **M 14-032 Jones J.A. et al. [10], [11]**

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
S. Stilgenbauer et al., Lancet Oncology 2016, (M13-982) + estensione JCO 2018. Fase II, singolo braccio, in aperto. 153 pts LLC R/R e 5 pts untreated	venetoclax 400 mg die per os fino a progressione	Nessuna	ORR	Tasso di risposta, DOR, tempo alla risposta e riduzione del 50% della conta linfocitaria assoluta, PFS OS e sicurezza.	Bassa ⊕⊕○○
Jones J.A. et al., (M14-032) Lancet Oncology, 2018. Fase II a singolo braccio, in aperto. 127 pts con LLC R/R con prec BCRi (ibrutinib) Coutre S. et al., (M14-032), Blood, 2018. Fase II, a singolo braccio, in aperto. 36 pts con LLC R/R precedente BRCi	venetoclax (per os) a partire da 20 mg die settimana 1, segue 50 mg, 100mg, 200mg, e finale 400 mg	Nessuna	ORR	DoR, TTP, PFS, OS, sicurezza	Bassa ⊕⊕○○

S. Stilgenbauer et al., "Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicenter, open-label, phase 2 study" **Lancet Oncology 2016** [40]

Estensione: S Stilgenbauer et al., "Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial" **JCO 2018** [41]

Uno studio di fase 2, singolo braccio, in aperto, multicentrico su pazienti con leucemia linfatica cronica (secondo i criteri iwLLC).

Eleggibilità: pazienti adulti di età ≥18 anni, recidivati o refrattari dopo aver ricevuto almeno una precedente linea di trattamento, che presentano la delezione 17p in più del 7% di cellule nel sangue periferico, ECOG (0-2), adeguata funzionalità del midollo osseo (conta neutrofila ≥1000 cellule per µl, conta piastrinica ≥40 000 cellule per µl, emoglobina ≥ 80 g/L), clearance creatinina ≥50 mL/min e adeguata coagulazione e funzionalità epatica. Criteri di esclusione: trapianto allogenico di cellule staminali, trasformazione di Richter, citopenia autoimmune incontrollata o cancro o infezioni sistemiche. I pazienti (n=107) hanno

ricevuto venetoclax per via orale, una volta al giorno fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Ai pazienti trattati è stata somministrata una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno per 7 giorni, aumentata gradualmente, fino alla dose finale di 400 mg al giorno per 4-5 settimane.

Riduzioni di dose o interruzione del trattamento sono state prese sulla base del giudizio clinico dei ricercatori. Il trattamento è stato interrotto nei pazienti in cui era riscontrabile neutropenia febbrile o neutropenia di grado ≥ 4 , per più di 1 settimana nonostante l'utilizzo del fattore di crescita. L'età mediana era 67 anni (range: 37-85 anni); il 65% dei pazienti era di sesso maschile e il 97% di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6,8 anni (range: 0,1-32 anni). Il numero mediano di precedenti terapie anti-CLL era 2 (range: 1-10 trattamenti): il 94% è stato trattato con un agente alchilante, il 49,5% con un analogo nucleosidico e il 38% con rituximab. Il 37% dei pazienti era refrattario alla fludarabina, il 72% aveva una mutazione di TP53 e l'81% aveva il gene IGHV non mutato. La durata mediana del trattamento al momento della valutazione era di 12 mesi (range: 0-22 mesi). L'outcome primario era l'attività del venetoclax in monoterapia, rilevata sulla percentuale dei pazienti che avevano raggiunto una risposta globale, quest'ultima valutata da un comitato di revisione indipendente. Gli outcome secondari erano: la porzione di pazienti con remissione completa o parziale, tempo alla prima risposta, il tempo dalla prima dose al 50% della riduzione della conta linfocitaria, la durata della risposta globale, la progression-free survival, la sopravvivenza globale, la progressione libera da eventi, la percentuale di pazienti sui quali era stato effettuato il trapianto allogenico di cellule staminali e la sicurezza.

La risposta globale nell'intera popolazione era stata raggiunta da 85 pazienti su 107 con un valore di 79.4% (CI 70.5-86.6). Al momento dell'analisi, non è stata raggiunta la mediana di PFS e OS. Per quanto riguarda la sicurezza, i più comuni effetti avversi riscontrati di grado 3-4 sono stati neutropenia (40%), infezioni (20%), anemia (18%) e trombocitopenia (15%).

Nello studio di estensione sono stati arruolati 51 pazienti aggiuntivi (46 R/R e 5 non trattati) per valutare la sicurezza. La durata mediana del trattamento era di 23.1 mesi (range: 0-44 mesi) e l'ORR era di 77 % per tutti i pazienti. La PFS stimata a 24 mesi per tutti i pazienti era 54% (CI 45%-62%) e l'OS era 73% (CI 65%-79%) con una PFS mediana di 27.2 mesi.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio M13-982 + estensione:

Validità interna: Studio a singolo braccio di fase II, in aperto.

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **M13-982** è stata giudicata dal panel **BASSA** (Downgrade di 2 punti).

Jones J.A. et al., "Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicenter, open-label, phase 2 trial", *Lancet Oncology*, 2018. [42]

Coutre S. et al. “Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukaemia who progressed during or after idelalisib therapy” **Blood**, 2018. [43]

Uno studio di fase 2, non randomizzato, in aperto, singolo braccio, multicentrico in cui si arruolano 91 pazienti con Leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria secondo i criteri stabiliti dall' iwCLL. In questo studio vengono arruolati 127 pazienti recidivanti o refrattari di cui 91 pazienti hanno ricevuto precedentemente ibrutinib prima dell'arruolamento. 43/91 pazienti fanno parte della coorte principale mentre 48/91 sono stati arruolati in conseguenza ad un emendamento approvato dalla FDA. Alla corte di espansione si aggiungono 16 pazienti precedentemente trattati con idelalisib per un totale di 60 pazienti. Il periodo di washout con precedenti inibitori di BCR era 7 giorni nella coorte principale e 3 giorni nel gruppo di espansione. Risultano essere eleggibili pazienti di età ≥ 18 anni che hanno ricevuto un precedente trattamento con inibitori della via del BCR quali ibrutinib o idelalisib, richiedenti terapia in accordo con iwCLL, con ECOG ≤ 2 , adeguata funzionalità del midollo osseo ovvero conta neutrofila ≥ 1000 cellule/ μL , conta piastrinica ≥ 30000 μL e emoglobina ≥ 8 g/dL, valori di creatinina di ≥ 50 mL/min. Sono inclusi nello studio anche pazienti presentanti diversi sottotipi molecolari di LLC. Non sono eleggibili pazienti trasformazione di Richter, con citopenia autoimmune attiva e non controllabile, tossicità provocata dalle precedenti terapie e non risolta o trapianti allogenico di cellule staminali entro 1 anno dall'arruolamento nello studio. Il trattamento somministrato ai pazienti prevede 20 mg die per una settimana, per via orale, seguito da un aumento di dose di 50 mg, 100mg, 200mg al giorno ed una dose finale di 400 mg al giorno dalla quinta settimana. Nella corte di espansione, la dose viene aumentata a 400 mg dalla terza settimana di trattamento in 5 pazienti che presentano un alto tumor burden con segni clinici di progressione. La dose veniva intensificata a 600 mg in 2/48 pazienti della corte di espansione che non rispondevano al trattamento dopo la dodicesima settimana di trattamento. Il trattamento si è prolungato fino a 2 anni fino a progressione o interruzione dovuta ad altre ragioni e non sono stati riscontrabili eventi di morte correlabile al trattamento. In totale 45 pazienti discontinuano il trattamento con venetoclax a causa di progressione (n=22 pazienti) e trasformazione di Richter (n=5 pazienti). L'endpoint primario dello studio era l'ORR valutato dallo sperimentatore e definito come la percentuale di pazienti che avevano una risposta globale di 24 settimane nella corte principale e 36 settimane nella coorte di espansione. Gli endpoint secondari prevedevano la valutazione della durata della risposta, il tempo di progressione, la progression free survival, l'OS e la sicurezza. La mediana di follow-up è 14 mesi per 91 pazienti complessivi, 19 mesi per la coorte principale e 12 mesi per la coorte di espansione. 65/91 pazienti (65%; IC 53-74) presenta una risposta globale come valutata dagli sperimentatori, il 70% nella coorte principale e il 60% nella coorte di espansione. La mediana di PFS era 24.7 mesi (IC 19.2-NR) ed un a stima di PFS a 12 mesi di 75% (64-83).La mediana di OS non era raggiunta e la stima a 12 mesi di sopravvivenza globale era 91% (83-95).Il tasso di risposta completa è riscontrabile su 59/91 pazienti (65%; IC 53-74) di cui 30/43 pazienti (70%; IC 54-83) nella coorte principale e 29/48 pazienti (60%; IC 43-72) della coorte di espansione.

Nello studio **Coutre S. et al.**, fase 2, in aperto a singolo braccio, sono arruolati 36 pazienti con LLC recidivante o refrattaria precedentemente trattati con idelalisib, di cui 21 nella coorte principale e 15 nella coorte di espansione. I pazienti arruolati hanno una mediana di 3 precedenti trattamenti inclusi trattamenti con inibitori del BCR con una mediana di 9 mesi in pazienti trattati precedentemente con idelalisib. L'interruzione del trattamento con idelalisib avveniva per progressione o effetti avversi. I pazienti ricevono venetoclax alla dose di 20 mg die per una settimana, per via orale, seguito da un aumento di dose di 50 mg, 100mg, 200mg al giorno ed una dose finale di 400 mg al giorno dalla quinta settimana. La mediana di trattamento con venetoclax per tutti i pazienti (n=36) era 14 mesi (1-29 mesi) con una mediana di terapia di 20 mesi per la coorte principale e 10 mesi per la coorte di espansione. La sospensione del trattamento con venetoclax era causata da progressione della LLC (n=9 pazienti) per trasformazione di Richter (n=2 pazienti)

per trapianto allogenico di cellule staminali (n=1 paziente) e per complicazioni (n=1 paziente). L'ORR valutata dallo sperimentatore per tutti i pazienti arruolati era 67% (24/36). Nei 13 pazienti che hanno sospeso il trattamento con idelalisib dopo progressione, l'ORR dopo terapia con venetoclax risultava essere 46% (6/13) mentre nei 22 pazienti che hanno interrotto il trattamento con idelalisib a causa di tossicità il tasso di ORR era 82% (18/22). Il tasso di risposta globale valutato dal Comitato di Revisione Indipendente a 24 mesi era 62% (13/21). La mediana di PFS, la durata della risposta e l'OS non sono state raggiunte. A 12 mesi il tasso di PFS stimato dallo sperimentatore, per tutti i pazienti, è 79% (IC 62%-90%) mentre l'OS è 94% (IC 78%-99%).

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **M 14-032**:

Validità interna: Studio a singolo braccio di fase II, in aperto

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **M14-032** è stata giudicata dal panel **BASSA** (Downgrade di 2 punti).

Valutazione complessiva delle qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 3 è stata giudicata dal panel **BASSA**.

Quesito 4: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per idelalisib+rituximab in seconda linea è lo studio NCT01539512 di Furman R.R., et al. NEJM, 2014.

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Furman R.R. et al., (NCT01539512) NEJM,2014. Fase III, RCT doppio cieco, multicentrico. 220 pts CLL R/R.	Idelalisib 150 mg due die per os + rituximab ev 375 mg/m2 gg 0, 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	Placebo 2 volte/die + rituximab 375 mg/m2 gg 0 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	PFS	Tasso di risposta completa e globale, risposta dei linfonodi, OS	Alta ⊕⊕⊕⊕

R.R. Furman, et al. " *Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*" NEJM, 2014. [44]

Estensione: J.P. Sharman, et al. " *Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia*" NEJM, 2014. [45]

Uno studio di fase 3 randomizzato, doppio cieco, multicentrico in cui si valuta l'efficacia e la sicurezza della combinazione idelalisib+rituximab versus placebo+rituximab. Nello studio sono stati arruolati 220 pazienti con ridotta funzionalità renale e/o con progressione di malattia entro 24 mesi dall'ultimo trattamento e che non mielosoppressione indotta da precedenti terapie o una coesistente malattia per ricevere rituximab e idelalisib o placebo due volte al giorno. Sono risultati eleggibili al trattamento pazienti con progressione di malattia entro i 24 mesi dalla loro ultima terapia e non idonei al trattamento con agenti citotossici a causa di neutropenia severa o trombocitopenia causata da mielotossicità cumulativa provocata dalle precedenti terapie e valori della clearance di creatinina inferiore ai 60 ml/min, CIRS ≥ 6 . Il precedente trattamento doveva includere un anticorpo anti CD20 o due precedenti regimi citotossici. Quasi i 2/3 dei pazienti presentavano la malattia in stadio avanzato e il tempo mediano dalla diagnosi della LLC alla randomizzazione era approssimativamente di 9 anni. Tutti i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere rituximab per via endovenosa alla dose di 375 mg/m2 seguito da 500 mg/m2 ogni 2 settimane per 4 dosi e successivamente ogni 4 settimane per 3 dosi, per un totale di 8 infusioni in associazione a idelalisib (n=110 pts) per via orale alla dose di 150 mg o al placebo (n=110 pts), due volte al giorno. Il 78% dei pazienti aveva un'età ≥ 65 anni, il 65% era di sesso maschile, il 90% di etnia bianca, il 40% aveva una moderata disfunzione renale con una clearance della creatinina <60 ml/min, il 35% aveva una diminuita funzionalità del midollo osseo e l'85% aveva un indice CIRS ≥ 6 (CIRS mediano=8). I pazienti sono stati stratificati in base alla presenza della delezione 17p o la mutazione TP53 o l'assenza della mutazione dell'IGHV: più dell'80% dei pazienti aveva IGHV non mutato mentre il 40% presentava la delezione 17p o la mutazione TP53. I pazienti nei due gruppi hanno ricevuto una mediana di 3 precedenti terapie, inclusi regimi contenenti rituximab, ciclofosfamide, fludarabina e bendamustina. I pazienti nel gruppo idelalisib in progressione possono ricevere una dose aumentata del farmaco di 300 mg due volte al giorno. Nello studio di estensione i pazienti che erano stati trattati con IDELA/R nello studio primario potevano ricevere idelalisib 300 mg due/die in cieco (n=4 pts) se erano andati in progressione, in caso contrario ricevevano 150 mg due/die (n=71 pts) in aperto. Invece, i pazienti provenienti dalla braccia placebo+R dello studio primario potevano ricevere idelalisib 150 mg due/die indipendentemente dalla presenza (in cieco) o meno (in aperto) di una

progressione di malattia (n=42 pts con progressione e n=44 senza). Tutte le analisi di efficacia sono state effettuate sulla popolazione per intention to treat. L'endpoint primario era la PFS con una mediana di 5.5 mesi nel gruppo placebo mentre nel gruppo idelalisib non è stata raggiunta. La durata mediana del trattamento era di 3.8 mesi nel gruppo idelalisib e 2.9 mesi nel gruppo placebo. Un totale di 63 pazienti (39 pazienti nel gruppo idelalisib e 24 nel gruppo placebo) hanno ricevuto il trattamento per un tempo superiore ai 6 mesi. Al termine dello studio, 81% dei pazienti nel gruppo idelalisib era ancora in trattamento mentre nel gruppo placebo solamente il 52% a causa della progressione della malattia. La progressione della malattia era riscontrabile in 12 pazienti nel gruppo idelalisib ed in 53 pazienti nel gruppo placebo. Il tasso di PFS a 24 mesi era del 93% e 46% nel gruppo idelalisib e placebo rispettivamente. Nello studio di estensione, la mediana della PFS era di 20.3 mesi nel gruppo IDELA/R-to-IDELA, mentre il tempo mediano di follow-up era di 18 mesi. I tassi di PFS per i pazienti nel braccio IDELA/R-to-IDELA erano 92.4% e 76.7% a 24 e 48 settimane, rispettivamente. Il PFS mediano è stato di 20.8 mesi nei pazienti non mutati per del(17p) o TP53 e di 18.7 mesi in pazienti con mutazione del(17p) o TP53. La PFS mediana era di 22.1 mesi contro 19.4 mesi nei pazienti con IGHV mutato vs IGHV non mutato. Al contrario, nel gruppo di pazienti trattati con rituximab+placebo nello studio primario, la PFS mediana in presenza di del(17p) e mutazione TP53 era di 4 mesi rispetto a una mediana di PFS di 8.1 mesi per i pazienti senza aberrazione genetica. Inoltre la PFS mediana nei pazienti con IGHV mutato è superiore rispetto ai pazienti con IGHV non mutato (8.5 mesi vs 5.6 mesi rispettivamente). Il tasso di risposta globale (ORR) è stato valutato in 176 pazienti, 88 pazienti in ogni gruppo. Il valore relativo era 81% nel gruppo idelalisib confrontato con il 13% del gruppo placebo. Nello studio di estensione, l'ORR per i pazienti nel gruppo IDELA/R-to-IDELA era di 85.5%. La durata della risposta mediana era di 21.4 mesi. Il tasso di sopravvivenza globale era superiore nel gruppo idelalisib rispetto al gruppo placebo (92% vs 80% a 12 mesi). Durante lo studio primario, 16 pazienti muoiono: 4 nel gruppo idelalisib e 12 nel gruppo placebo. Nello studio di estensione, la mediana di OS era di 40.6 mesi e 34.6 mesi per i pazienti IDELA/R-to-IDELA e i pazienti placebo/R rispettivamente. Il tasso di OS a 12 e 24 mesi erano di 89.3% e 69.8% nel braccio IDELA/R, e 68.1% e 51.5% nel braccio placebo/R. Al termine dello studio di estensione risultano deceduti 106 pazienti: 50 nel braccio IDELA/R e 56 nel braccio placebo/R. Gli effetti avversi al trattamento sono riscontrabili in più del 90% dei pazienti. Gli effetti avversi più comuni in entrambi i gruppi erano febbre, fatica, nausea, brividi e diarrea. Gli effetti avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati segnalati in 9 pazienti nel gruppo idelalisib (disturbi gastrointestinali e della pelle) e 11 nel gruppo placebo (infezioni e disturbi respiratori).

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **NCT01539512**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio NCT01539512 è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Quesito 6: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per venetoclax+rituximab in seconda linea è lo studio **MURANO J.F. Seymour et al.**,

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Seymour J.F. et al. , NeJM, 2018 (MURANO) Fase III, RCT in aperto, 389 pts LLC R/R,	Venetoclax da 20 mg die a 400 mg die in 5 settimane (ramp-up), a seguire 400 mg die per 2 anni. + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	Bendamustina ev 70 mg/m ² giorni 1 e 2: 6 cicli di 28 giorni + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	PFS	PFS (valutata dal CRI) PFS (pazienti con del17p) ORR, CR, OS, tasso di negatività della malattia residuale minima, DOR, sopravvivenza libera da eventi e tempo alla linea di trattamento antileucemico successivo	Alta ⊕⊕⊕⊕

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 1.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **MURANO**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **MURANO** è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Quesito 7: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per ibrutinib in seconda linea sono **PCYC 1102-CA** di Byrd J.C. et al. e **RESONATE** di Byrd J.C. et al.

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
--------------------------	------------	-----------	------------------	-----------------	------------------

Byrd J.C. et al., (PCYC-1102-CA) NEJM, 2013. + estensione Byrd J.C. et al., Blood, 2015. + estensione O'Brien S. et al., Blood, 2018. Fase Ib-II, in aperto, 85 pz CLL o SLL.	Ibrutinib 420 mg o 840 mg die	Nessuno	Sicurezza del farmaco	ORR, PFS, farmacodinamica e farmacocinetica	Molto bassa ⊕○○○ ○
Byrd J.C. et al., (RESONATE), NEJM, 2014. + estensione Brown J.R. et al., Leukemia, 2018 + est. Byrd J.C., Blood, 2019 + T.Munir, Am J Hematol. 2019 Fase III, RCT, open label, 391 pts CLL o SLL RR.	Ibrutinib 420 mg al die	Ofatumumab 300 mg per la 1° settimana, 2000 mg per 7 settimane e ogni 4 settimane per 16 settimane	PFS	OS, ORR	

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 2.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **PCYC 1102-CA**:

Validità interna: studio di fase Ib-II a singolo braccio

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **PCYC-1102-CA** è stata giudicata **BASSA** dal panel (Downgrade di 2 punti).

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **RESONATE**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **RESONATE** è stata giudicata **ALTA** dal panel .

Valutazione complessiva delle qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 7 è stata giudicata dal panel **MODERATA**.

Quesito 8: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per idelalisib+rituximab in seconda linea è lo studio **NCT01539512** di **Furman R.R., et al. NEJM, 2014 [12], [13]**.

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Furman R.R. et al., (NCT01539512) NEJM, 2014. Fase III, RCT doppio cieco, multicentrico. 220 pts CLL R/R.	Idelalisib 150 mg due die per os + rituximab ev 375 mg/m2 gg 0, 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	Placebo due volte/die + rituximab 375 mg/m2 gg 0 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	PFS	Tasso di risposta completa e globale, risposta dei linfonodi, OS	Alta ⊕⊕⊕⊕

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 4.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **NCT01539512**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio NCT01539512 è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Quesito 9: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso di **bendamustina + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per bendamustina+rituximab in seconda linea sono **Khan A.C. et al., HELIOS [16], [17] e Zelenetz A.D, 2017[18]**.

Referenze e tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
----------------------------	------------	-----------	------------------	-----------------	------------------

Khan A.C. et al. , (HELIOS), Lancet Oncology, 2016. Fase III, RCT, doppio cieco.	Bendamustina 70 mg/m ² IV gg 2-3 ciclo 1, gg 1-2 cicli 2-6. +Rituximab 375 mg/m ² gg 1 ciclo 1, 500 mg/m ² gg 1 cicli 2-6 (max 6 cicli). + Ibrutinib 420 mg/die os	Bendamustina 90 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 0 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 degli altri 5 cicli. + placebo	PFS valutata dal CRI	OS, ORR valutata dal CRI, tasso dei pazienti con risposta negativa per la malattia minima residuale, PFS.	Alta ⊕⊕⊕⊕
Zelenetz A.D. et al. Lancet Oncology, 2017. Fase III, RCT, multicentrico, doppio cieco, placebo controllato. 416pz, con PFS<36mesi.	Idelalisib 150mg 2v/die per OS + Bendamustina 70 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni, + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 1 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 dei cicli 2-6	Bendamustina 70 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni, fino a max 12 infusioni + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 1 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 dei cicli 2-6. Fino a max 6 infusioni. + placebo	PFS	Risposta globale, risposta dei linfonodi, OS, ORR.	Alta ⊕⊕⊕⊕

Khan A.C. et al., "Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study" **Lancet Oncology, 2016.** [46]

Estensione: Fraser G. et al., "Update results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma" **Leukemia, 2018.** [47]

Uno studio di fase 3 in pazienti adulti di età ≥ 18 anni con leucemia linfatica cronica attiva o con linfoma linfocitico a piccole cellule refrattarie o recidivanti ad uno o più terapie sistemiche precedenti consistenti in almeno due cicli di un regime chemioterapico, ECOG 0-1, adeguata funzionalità del midollo osseo, fegato e reni. Sono stati arruolati 578 pazienti randomizzati al trattamento con bendamustina + rituximab in combinazione all'ibrutinib (n=289 pazienti) o al placebo (n=289 pazienti).

La stratificazione era stata effettuata in base allo status di refrattarietà al trattamento con analoghi delle purine (si vs no) e al numero di precedenti terapie (1 vs >1).

Sono esclusi dallo studio pazienti con la delezione 17p a causa di nota risposta scarsa al trattamento con bendamustina più rituximab, pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con ibrutinib o altri inibitori BTK, pazienti con malattia recidivante o refrattaria entro i 24 mesi dal precedente trattamento terapeutico contenente bendamustina o pazienti che abbiano subito trapianto ematopoietico di cellule staminali. Ulteriori criteri di esclusione includono leucemia del sistema nervoso centrale, linfoma o trasformazione di Richter. Il regime terapeutico prevedeva la somministrazione per endovena di bendamustina di 70 mg/m², i giorni 2-3 ciclo 1 e i giorni 1-2 del ciclo 2-6 per un massimo di 6 cicli + rituximab 375 mg/ m² il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/ m² il giorno 1 dei cicli 2-6. In associazione alla combinazione bendamustina + rituximab veniva somministrato ibrutinib 420 mg al giorno per via orale o il placebo, per un massimo di 6 cicli. Interrompono il trattamento 84 pazienti nel gruppo ibrutinib e 187 pazienti nel gruppo placebo. Le interruzioni della terapia avvengono principalmente a causa di effetti avversi, progressione o

ricaduta. Effetti avversi seri sono riscontrabili in 150 pazienti del gruppo ibrutinib e in 125 pazienti del gruppo placebo. 90 pazienti dal gruppo placebo passano dopo progressione al trattamento con ibrutinib. L'endpoint primario era la progressione free survival valutata dal Comitato Revisione Indipendente.

Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale, la risposta globale valutata dal Comitato Revisione Indipendente confermata da almeno 2 scansioni TC ogni 12 settimane, la risposta e la progressione free survival valutata dagli sperimentatori, la percentuale di pazienti con una risposta negativa per la malattia minima residua. Vengono presi in considerazione come endpoint secondari anche il tempo di miglioramento in FACIT-Fatigue score, il tasso di miglioramento dell'emoglobina e delle piastrine.

I dati relativi all'analisi di PFS e OS sono aggiustati per i fattori di stratificazione. I gruppi sono anche bilanciati per l'età, il sesso, l'ECOG, lo status mutazionale di IGHV, la refrattarietà al trattamento con gli analoghi delle purine, il numero ed il tipo di precedenti terapie. Nel gruppo placebo una porzione di pazienti presenta Rai stage III o IV mentre il gruppo ibrutinib aveva una percentuale maggiore di pazienti con del11q e bulky disease. La progression free survival valutata dal CRI a 18 mesi era 78% (IC 73-83) nel gruppo ibrutinib e 24% (IC 18-31) nel gruppo placebo (HR 0.203). La mediana della PFS giudicata dallo sperimentatore era NR vs 13.9 mesi nel gruppo ibrutinib e nel gruppo placebo rispettivamente. Nel gruppo ibrutinib c'erano 56 eventi di progression free survival mentre nel gruppo placebo erano riscontrabili 183 eventi. Nel gruppo con trattamento placebo + bendamustina + rituximab 90/289 pazienti con malattia progressiva confermata dal CRI effettuano il crossing over al trattamento ibrutinib in monoterapia alla dose di 420 mg al giorno. L'OS valutata dal CRI era 83% nel gruppo ibrutinib vs 68% nel gruppo placebo.

La mediana di OS non era raggiunta in nessun gruppo.

Nello studio di estensione **Fraser G. et al.**, il follow up mediano è di 34.8 mesi con una mediana di durata del trattamento di 34.7 mesi e 14.3 mesi per il gruppo ibrutinib e placebo rispettivamente.

Il tasso di PFS a 36 mesi era 68% per il gruppo ibrutinib+ BR e 13.9% per il gruppo placebo+ BR. La mediana di OS si valuta ancora non raggiunta in nessuno dei due gruppi. Il tasso di OS a 36 mesi risulta 81.6% versus 72.9% per il gruppo ibrutinib e placebo rispettivamente.

HR per il gruppo ibrutinib + BR versus placebo è 0.652 (0.454-0.935). L'ORR valutata dallo sperimentatore era 87.2% per i pazienti trattati con ibrutinib+ BR e 66.4% per i pazienti del gruppo placebo +BR. La percentuale di pazienti che presentano effetti avversi di grado 3 o 4 nel braccio di trattamento ibrutinib è 78.7%.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **HELIOS**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica:

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **HELIOS** è stata giudicata dal panel **ALTA**.

A.D. Zelenetz et al. *“Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial”* **Lancet Oncology, 2017.** [48]

Uno studio di fase 3, randomizzato, doppio cieco, placebo controllato e multicentrico. I pazienti arruolati (n=416) presentano leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria che richiede un trattamento con linfadenopatia misurabile con CT o MRI e progressione della malattia entro i 36 mesi dall'ultimo trattamento. Sono considerati eleggibili pazienti di sesso maschile o femminile di età ≥ 18 anni con diagnosi di LLC recidivante o refrattaria in accordo ai requisiti previsti dalla iwCLL, che abbiano ricevuto delle precedenti terapie inclusi gli anticorpi monoclonali anti CD-20, bendamustina o analoghi delle purine, che abbiano interrotto tutte le terapie da almeno 3 settimane prima dalla randomizzazione e che abbiano un coefficiente di Karnofsky di almeno 60.. I criteri di esclusione, al contrario, includono note trasformazioni istologiche in linfoma aggressivo, presenza della sindrome mielodisplastica di grado intermedio o alto, refrattarietà alla bendamustina, epatite B o C cronica attiva, polmoniti, terapie immunosoppressive ongoing o altri corticosteroidi o precedenti inibitori quali AKT,BTK, JAK, mTOR, PI3K incluso idelalisib o SYK. I pazienti sono stratificati in base alla presenza o all'assenza della delezione 17p o della mutazione TP53, lo stato mutazionale IGHV e lo stato della malattia. I pazienti (n=416) in entrambi i gruppi hanno ricevuto bendamustina 70 mg/m² endovena i giorni 1 e 2 di ogni ciclo per un totale di 6 cicli da 28 giorni (12 infusioni). Rituximab è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 375 mg/m² il giorno 1 del ciclo 1, e 500mg/m² il giorno 1 dei cicli 2-6 per un totale di 6 infusioni. In aggiunta 207/416 pazienti hanno ricevuto idelalisib 150 mg due/die (gruppo idelalisib+bendamustina+rituximab) e 209/416 hanno ricevuto placebo due/die (gruppo placebo+bendamustina+rituximab) fino a progressione, tossicità, morte o complicanze.

In seguito a comparsa di evento avverso il dosaggio di idelalisib poteva essere mantenuto a 150 mg due/die o ridotto a 100 mg due/die. Non era consentito il crossover al gruppo idelalisib per progressione della malattia. L'endpoint primario era la PFS mentre gli endpoint secondari prevedevano la risposta globale (ORR), il tasso di risposta linfonodale (LNR), la sopravvivenza globale (OS) e la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa (CR). Il tempo dalla diagnosi e la mediana di trattamenti precedenti era uguale in entrambi i gruppi di pazienti. La maggior parte dei pazienti presentava uno stato di malattia ad alto rischio rappresentato dalla presenza di delezione 17p, mutazione TP53 e IGHV ed avevano ricevuto un regime terapeutico precedente contenente fludarabina. Il numero dei pazienti con Rai stage III o IV era maggiore nel gruppo idelalisib rispetto al gruppo placebo. Il follow up mediano era di 14 mesi e una mediana di PFS di 20.8 mesi nel gruppo idelalisib (IC 16.6-26.4) e 11.1 mesi nel gruppo placebo (HR 0.33; IC 0.25-0.44). Nel gruppo idelalisib, 42/207 pazienti sono andati in progressione e 16/207 sono deceduti, mentre nel gruppo placebo 107/209 sono andati in progressione e 13/209 sono deceduti. La mediana dei cicli di trattamento era 6 per la bendamustina e 6 per il rituximab. In assenza di delezione 17p o mutazioni TP53, la mediana della PFS era più lunga nel gruppo idelalisib rispetto al gruppo placebo. La sopravvivenza globale nella popolazione intention to treat era significativamente più lunga nel gruppo idelalisib rispetto al gruppo placebo. Il tasso di risposta linfonodale è stato raggiunto da un numero di pazienti più elevato nel gruppo idelalisib rispetto al placebo. Il tasso di risposta globale era maggiore nel gruppo idelalisib rispetto al gruppo placebo. I pazienti che hanno raggiunto una risposta completa erano 3 nel gruppo idelalisib e 0 nel placebo. Una percentuale maggiore di pazienti con la delezione 17p avevano progressione della malattia come migliore risposta globale nel gruppo placebo che nel gruppo idelalisib (HR 0.62 IC 0.37-1.04). Nei pazienti con delezione 17p e/o con mutazione TP53 la mediana dell'OS non è raggiunta nel gruppo idelalisib versus 20.3 mesi nel gruppo placebo. Nei pazienti con IGHV non mutato le mediane di PFS e di OS erano di 19.5 mesi e non raggiunta rispettivamente nel gruppo idelalisib verso 10.9 mesi e 31.6 mesi nel gruppo

placebo. Invece nei pazienti con IGHV mutato la mediana di PFS era di 26.4 mesi e 13.7 mesi nei gruppi idelalisib e placebo rispettivamente, mentre la mediana di OS non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **NCT01569295**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica:

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **NCT01569295** è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Valutazione complessiva delle qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 9 è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Quesito 11: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per venetoclax+rituximab in seconda linea è lo studio **MURANO J.F. Seymour et al.**

Referenze e tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Seymour J.F. et al. , NeJM, 2018 (MURANO) Fase III, RCT in aperto, 389 pts LLC R/R,	Venetoclax da 20 mg die a 400 mg die in 5 settimane (ramp-up), a seguire 400 mg die per 2 anni. + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	Bendamustina ev 70 mg/m ² giorni 1 e 2: 6 cicli di 28 giorni + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	PFS	PFS (valutata dal CRI) PFS (pazienti con del17p) ORR, CR, OS, tasso di negatività della malattia residuale minima, DOR.	Alta ⊕⊕⊕⊕

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 1.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **MURANO**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **MURANO** è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Quesito 12: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per ibrutinib in seconda linea sono **PCYC 1102-CA** di Byrd J.C. et al., e **RESONATE** di Byrd J.C. et al.

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Byrd J.C. et al., (PCYC-1102-CA) NEJM, 2013. + estensione Byrd J.C. et al., Blood, 2015. + estensione O’Brien S. et al., Blood, 2018. Fase Ib-II, in aperto, 85 pz CLL o SLL.	Ibrutinib 420 mg o 840 mg die	Nessuno	Sicurezza del farmaco	ORR,PFS, farmacodinamica e farmacocinetica	Molto bassa ⊕○○○ ○
Byrd J.C. et al., (RESONATE), NEJM, 2014. + estensione Brown J.R. et al., Leukemia, 2018 + est. Byrd J.C., Blood, 2019 + T.Munir, Am J Hematol. 2019 Fase III, RCT, open label, 391 pts CLL o SLL RR.	Ibrutinib 420 mg al die	Ofatumumab 300 mg per la 1° settimana, 2000 mg per 7 settimane e ogni 4 settimane per 16 settimane	PFS	OS, ORR	

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 2.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **PCYC 1102-CA**:

- Validità interna:** studio di fase Ib-II a singolo braccio
- Coerenza tra studi:** nessun bias rilevato
- Trasferibilità della pratica clinica:** nessun bias rilevato
- Stime imprecise:** non rilevate.
- Rischio di mancata pubblicazione:** non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **PCYC-1102-CA** è stata giudicata BASSA dal panel (Downgrade di 2 punti).

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **RESONATE**:

- Validità interna:** nessun bias rilevato
- Coerenza tra studi:** nessun bias rilevato
- Trasferibilità della pratica clinica:** nessun bias rilevato
- Stime imprecise:** non rilevate.
- Rischio di mancata pubblicazione:** non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **RESONATE** è stata giudicata ALTA dal panel .

Valutazione complessiva delle qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 12 è stata giudicata dal panel **MODERATA**.

Quesito 13: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per bendamustina+ rituximab in seconda linea sono **Khan A.C. et al., HELIOS [16], [17] e Zelenetz A.D, 2017[18]**.

Referenze e tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Khan A.C. et al. , (HELIOS), Lancet Oncology, 2016. Fase III, RCT, doppio cieco.	Bendamustina 70 mg/m ² IV gg 2-3 ciclo 1, gg 1-2 cicli 2-6. +Rituximab 375 mg/m ² gg 1 ciclo 1,500 mg/m ² gg 1 cicli 2-6 (max 6 cicli). + Ibrutinib 420 mg/die os	Bendamustina 90 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 0 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 degli altri 5 cicli. + placebo	PFS valutata dal CRI	OS, ORR valutata dal CRI, tasso dei pazienti con risposta negativa per la malattia minima residuale, PFS	Alta ⊕⊕⊕⊕
Zelenetz A.D. et al. Lancet Oncology, 2017. Fase III, RCT, multicentrico, doppio cieco, placebo controllato. 416pz, con PFS<36mesi.	Idelalisib 150mg 2v/die per OS + Bendamustina 70 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni, + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 1 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 dei cicli 2-6.	Bendamustina 70 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni, fino a max 12 infusioni + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 1 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 dei cicli 2-6. Fino a max 6 infusioni. + placebo	PFS	ORR, risposta dei linfonodi, OS	Moderata ⊕⊕⊕○

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 7.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **HELIOS**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: nessuna

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **HELIOS** è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **NCT01569295**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: non sono rappresentati i pazienti con tempo dalla precedente terapia superiore di 36 mesi (criterio di esclusione una PFS > 36 mesi).

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **NCT01569295** è stata giudicata dal panel **MODERATA** (-1 downgrade).

Valutazione complessiva delle qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 13 è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Quesito 14: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS \geq 36 mesi e valutati "fit", è raccomandabile l'uso della combinazione **idelalisib+rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per venetoclax+rituximab in seconda linea è lo studio **NCT01539512** di **Furman R.R., et al. NEJM, 2014 [12], [13]**.

Referenze e tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Furman R.R. et al., (NCT01539512) NEJM, 2014. Fase III, RCT doppio cieco, multicentrico. 220 pts CLL R/R.	Idelalisib 150 mg due die per os + rituximab ev 375 mg/m2 gg 0, 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	Placebo 2 volte/die + rituximab 375 mg/m2 gg 0 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	PFS	Tasso di risposta completa e globale, risposta dei linfonodi, OS	Moderata ⊕⊕⊕○

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 4.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **NCT01539512**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: non sono rappresentati i pazienti con tempo dalla precedente terapia superiore di 36 mesi (criterio di esclusione una PFS > 24 mesi).

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **NCT01539512** è stata giudicata dal panel **MODERATA** (-1 downgrade).

Quesito 16: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per venetoclax+rituximab in seconda linea è lo studio **MURANO J.F. Seymour et al., [14], [15]**

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Seymour J.F. et al., NeJM, 2018 (MURANO) Fase III, RCT in aperto, 389 pts LLC R/R,	Venetoclax da 20 mg die a 400 mg die in 5 settimane (ramp-up), a seguire 400 mg die per 2 anni. + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	Bendamustina ev 70 mg/m ² giorni 1 e 2: 6 cicli di 28 giorni + rituximab 375 mg/m ² ev il giorno 1 del ciclo 1 e 500 mg/m ² il giorno 1 dei cicli successivi. Totali 6 cicli di 28 giorni.	PFS	PFS (valutata dal CRI) PFS (pazienti con del17p) ORR, CR, OS, tasso di negatività della malattia residuale minima, DOR.	Alta ⊕⊕⊕⊕

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 1.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **MURANO**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **MURANO** è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Quesito 17: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per ibrutinib in seconda linea sono **PCYC 1102-CA** di Byrd J.C. et al., e **RESONATE** di Byrd J.C. et al.

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Byrd J.C. et al., (PCYC-1102-CA) NEJM, 2013. + estensione Byrd J.C. et al., Blood, 2015. + estensione O’Brien S. et al., Blood, 2018. Fase Ib-II, in aperto, 85 pz CLL o SLL.	Ibrutinib 420 mg o 840 mg die	Nessuno	Sicurezza del farmaco	ORR,PFS, farmacodinamica e farmacocinetica	Molto bassa ⊕○○ ○
Byrd J.C. et al., (RESONATE), NEJM, 2014. + estensione Brown J.R. et al., Leukemia, 2018 + est. Byrd J.C., Blood, 2019 + T.Munir, Am J Hematol. 2019 Fase III, RCT, open label, 391 pts CLL o SLL RR.	Ibrutinib 420 mg al die	Ofatumumab 300 mg per la 1° settimana, 2000 mg per 7 settimane e ogni 4 settimane per 16 settimane	PFS	OS, ORR	

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 2.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **PCYC 1102-CA**:

- Validità interna:** studio di fase Ib-II a singolo braccio
- Coerenza tra studi:** nessun bias rilevato
- Trasferibilità della pratica clinica:** nessun bias rilevato
- Stime imprecise:** non rilevate.
- Rischio di mancata pubblicazione:** non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **PCYC-1102-CA** è stata giudicata **BASSA** dal panel (Downgrade di 2 punti).

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **RESONATE**:

- Validità interna:** nessun bias rilevato
- Coerenza tra studi:** nessun bias rilevato
- Trasferibilità della pratica clinica:** nessun bias rilevato
- Stime imprecise:** non rilevate.
- Rischio di mancata pubblicazione:** non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **RESONATE** è stata giudicata **ALTA** dal panel .

Valutazione complessiva delle qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 17 è stata giudicata dal panel **MODERATA**.

Quesito 18: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Lo studio registrativo per idelalisib+rituximab in seconda linea è lo studio NCT01539512 di **Furman R.R., et al. NEJM, 2014. [12], [13]**

Referenze/tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Furman R.R. et al., (NCT01539512) NEJM, 2014. Fase III, RCT doppio cieco, multicentrico. 220 pts CLL R/R.	Idelalisib 150 mg due die per os + rituximab ev 375 mg/m2 gg 0, 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	Placebo 2 volte/die + rituximab 375 mg/m2 gg 0 500 mg/m2 ogni 2 sett per 4 dosi, ogni 4 sett per 3 dosi per un tot di 8 infusioni	PFS	Tasso di risposta completa e globale, risposta dei linfonodi, OS	Moderata ⊕⊕⊕○

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 4.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **NCT01539512**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: non sono rappresentati i pazienti con tempo dalla precedente terapia superiore di 36 mesi (criterio di esclusione una PFS > 24 mesi).

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio NCT01539512 è stata giudicata dal panel MODERATA (-1 downgrade).

Quesito 19: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

Gli studi analizzati per la formulazione delle raccomandazioni per bendamustina+rituximab in seconda linea sono **Khan A.C. et al., HELIOS [16], [17] e Zelenetz A.D, 2017 [18]**.

Referenze e tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Khan A.C. et al., (HELIOS), Lancet Oncology, 2016. Fase III, RCT, doppio cieco.	Bendamustina 70 mg/m ² IV gg 2-3 ciclo 1, gg 1-2 cicli 2-6. +Rituximab 375 mg/m ² gg 1 ciclo 1,500 mg/m ² gg 1 cicli 2-6 (max 6 cicli). + Ibrutinib 420 mg/die os	Bendamustina 90 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 0 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 degli altri 5 cicli. + placebo	PFS valutata dal CRI	OS, ORR valutata dal CRI, tasso dei pazienti con risposta negativa per la malattia minima residuale, PFS	Alta ⊕⊕⊕⊕
Zelenetz A.D. et al. Lancet Oncology, 2017. Fase III, RCT, multicentrico, doppio cieco, placebo controllato. 416pz, con PFS<36mesi.	Idelalisib 150mg 2v/die per OS + Bendamustina 70 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni, + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 1 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 dei cicli 2-6.	Bendamustina 70 mg/m ² al giorno iv, i primi 2 giorni di tutti i 6 cicli da 28giorni, fino a max 12 infusioni + rituximab 375 mg/m ² iv al giorno 1 del ciclo 1, 500mg/m ² iv al giorno 1 dei cicli 2-6. Fino a max 6 infusioni. + placebo	PFS	ORR, risposta dei linfonodi, OS	Moderata ⊕⊕⊕○

La descrizione degli studi è stata precedentemente affrontata al quesito 7.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **HELIOS**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: nessun bias rilevato

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **HELIOS** è stata giudicata dal panel **ALTA**.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio **NCT01569295**:

Validità interna: nessun bias rilevato

Coerenza tra studi: nessun bias rilevato

Trasferibilità della pratica clinica: non sono rappresentati i pazienti con tempo dalla precedente terapia superiore di 36 mesi (criterio di esclusione una PFS > 36 mesi).

Stime imprecise: non rilevate.

Rischio di mancata pubblicazione: non rilevato

Valutazione della qualità dello studio

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità dello studio **NCT01569295** di **Zelenetz A.D. et al.** è stata giudicata dal panel **MODERATA** (-1 downgrade).

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, la qualità complessiva per gli studi del quesito 19 è stata giudicata dal panel **ALTA**.

4-5 Valutazione del rapporto beneficio/rischio ed elaborazione delle raccomandazioni

Il metodo [1, p. 14][2] prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come:

- favorevole (prevalgono i benefici),
- incerto
- sfavorevole (prevalgono i rischi)

La definizione del rapporto beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse[19]. Il Panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Le raccomandazioni sono state prodotte tenendo in considerazione:

- l'entità dei benefici e dei rischi
- la qualità delle prove

Sono stati inoltre considerati altri importanti aspetti quali: l'accettabilità e preferenze dei pazienti, il costo e l'uso delle risorse, la pratica clinica grazie all'esperienza dei professionisti votanti.

Sulla base di tali dati il Panel si è espresso votando.

Il Panel ha stabilito che la votazione sia valida qualora siano presenti scarti di almeno 2/3. Per quanto riguarda le raccomandazioni, il Panel ha stabilito che la votazione sia ripetuta dopo adeguata discussione fra i componenti votanti e con il supporto di specialisti della patologia in caso di scarti inferiori ai 2/3, qualora la direzione delle votazioni non sia concorde (votazioni "split per verso" con risultato sia positivo che negativo) o qualora la direzione delle votazioni sia identica (tutte le votazioni danno un risultato positivo o tutte sono negative, votazioni "split per forza"). Nel caso permanga una situazione di incertezza il Panel elaborerà una raccomandazione "split per forza" o "split per verso", indicando i risultati della discussione. Gli eventuali astenuti non partecipano al raggiungimento del "quorum".

Raccomandazioni per pazienti con LLC in presenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, in seconda linea

Quesito 1: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: *venetoclax+rituximab*

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, la combinazione venetoclax+rituximab È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○ - rapporto benefici/rischi: prevalgono i benefici
---------------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	13/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Positiva forte	13/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 2: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **Ibrutinib**?

Raccomandazione: *ibrutinib*

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○ - rapporto benefici/rischi: incerto
---------------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso .

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	Prevalgono i benefici	13/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	Positiva forte	13/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 3: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso di **venetoclax**?

Raccomandazione: venetoclax

POSITIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, venetoclax È UNA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: bassa ⊕⊕○○- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
VENETOCLAX	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	13/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
VENETOCLAX	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	13/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 4: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Raccomandazione: idelalisib+rituximab

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, la combinazione idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕ - rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	13/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	13/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 5: Nei pazienti adulti con LLC in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in presenza di del17p o TP53 mutato, è raccomandabile l'uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+rituximab

NEGATIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), con del17p o TP53 mutato, la combinazione clorambucile+rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
---------------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	13/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	13/13

Raccomandazioni per pazienti con LLC in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT e con PFS < 36 mesi o unfit, in seconda linea

Quesito 6: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: *venetoclax + rituximab*

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o "unfit", la combinazione venetoclax + rituximab È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: prevalgono i benefici
-----------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	13/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Positiva forte	13/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 7: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso di **ibrutinib**?

Raccomandazione: ibrutinib

**POSITIVA
FORTE**

Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o "unfit", **ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE OPZIONE TERAPEUTICA** in seconda linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○
- rapporto benefici/rischi: incerto

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso .

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	Prevalgono i benefici	13/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	Positiva forte	13/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 8: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Raccomandazione: idelalisib + rituximab

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o “unfit”, la combinazione idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕ - rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d’uso .

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	13/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	13/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 9: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati “unfit”, è raccomandabile l’uso di **bendamustina + rituximab**?

Raccomandazione: bendamustina +rituximab

NEGATIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o “unfit”, la combinazione bendamustina+rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕ - rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
---------------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
BENDAMUSTINA+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	13/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
BENDAMUSTINA+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	13/13

Quesito 10: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m e del17p, precedentemente trattati con CIT, PFS < 36 mesi o valutati "unfit", è raccomandabile l'uso della combinazione **clorambucile+ rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+ rituximab

NEGATIVA FORTE	Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m e del17p, dopo trattamento con CIT, PFS < 36 mesi o "unfit", la combinazione clorambucile+ rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea. Raccomandazione formulata sulla base di: - rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
-----------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	13/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	13/13

Raccomandazioni per pazienti con LLC a basso rischio (IGHV mutata e assenza della delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea.

Quesito 11: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: venetoclax + rituximab

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione venetoclax+rituximab È UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕ - rapporto benefici/rischi: prevalgono i benefici
-----------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d’uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	13/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Positiva forte	13/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 12: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Raccomandazione: ibrutinib

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○ - rapporto benefici/rischi: incerto
---------------------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d’uso .

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	<i>Prevalgono i benefici</i>	13/13
	<i>Rapporto benefici/rischi incerto</i>	0/13
	<i>Prevalgono i rischi</i>	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	<i>Positiva forte</i>	13/13
	<i>Positiva debole</i>	0/13
	<i>Negativa debole</i>	0/13
	<i>Negativa forte</i>	0/13

Quesito 13: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

Raccomandazione: bendamustina+ rituximab

POSITIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione bendamustina + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕ - rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
BENDAMUSTINA+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	13/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
BENDAMUSTINA+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	13/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 14: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati "fit", è raccomandabile l'uso della combinazione **idelalisib+ rituximab**?

Raccomandazione: *idelalisib+ rituximab*

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e "fit", la combinazione idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	13/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	13/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 15: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+ rituximab

NEGATIVA	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p, IGHVum e del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione clorambucile + rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
FORTE	

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d’uso .

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	<i>Prevalgono i benefici</i>	13/13
	<i>Rapporto benefici/rischi incerto</i>	0/13
	<i>Prevalgono i rischi</i>	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	<i>Positiva forte</i>	0/13
	<i>Positiva debole</i>	0/13
	<i>Negativa debole</i>	0/13
	<i>Negativa forte</i>	13/13

Raccomandazioni per pazienti con LLC ad alto rischio (IGHV non mutata e/o con delezione 11q) in assenza della mutazione TP53 o della delezione 17p, precedentemente trattati con CIT PFS ≥ 36 mesi e fit, in seconda linea.

Quesito 16: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **venetoclax + rituximab**?

Raccomandazione: venetoclax+ rituximab

**POSITIVA
FORTE**

Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione **venetoclax + rituximab** È **UNA VALIDA OPZIONE TERAPEUTICA** quando non è possibile impiegare in seconda linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d’uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	13/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
VENETOCLAX+RITUXIMAB	Positiva forte	13/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 17: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso di **ibrutinib**?

Raccomandazione: *ibrutinib*

POSITIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, ibrutinib È UNA VALIDA OPZIONE OPZIONE TERAPEUTICA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○ - rapporto benefici/rischi: incerto
---------------------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d’uso .

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	Prevalgono i benefici	13/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IBRUTINIB	Positiva forte	13/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 18: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **idelalisib + rituximab**?

Raccomandazione: *idelalisib + rituximab*

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione idelalisib + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidenze considerate di qualità: moderata ⊕⊕⊕○ - rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	13/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
IDELALISIB+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	13/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 19: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati "fit", è raccomandabile l'uso della combinazione **bendamustina + rituximab**?

Raccomandazione: bendamustina+ rituximab

NEGATIVA DEBOLE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e "fit", la combinazione bendamustina + rituximab È UNA OPZIONE TERAPEUTICA quando non è possibile impiegare venetoclax o ibrutinib.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none">- evidenze considerate di qualità: alta ⊕⊕⊕⊕- rapporto benefici/rischi: incerto
----------------------------------	---

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d'uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
BENDAMUSTINA+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	13/13
	Prevalgono i rischi	0/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
BENDAMUSTINA+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	13/13
	Negativa forte	0/13

Quesito 20: Nei pazienti adulti con CLL in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018) candidabili alla 2° linea di terapia, in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, precedentemente trattati con CIT, PFS ≥ 36 mesi e valutati “fit”, è raccomandabile l’uso della combinazione **clorambucile + rituximab**?

Raccomandazione: clorambucile+ rituximab

NEGATIVA FORTE	<p>Nei pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica in stadio avanzato e/o con malattia attiva (IW-CLL 2018), in assenza di TP53m, del17p e in presenza di IGHVum e/o del11q, dopo trattamento con CIT, PFS ≥ 36 mesi e “fit”, la combinazione clorambucile + rituximab NON DEVE ESSERE UTILIZZATA in seconda linea.</p> <p>Raccomandazione formulata sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rapporto benefici/rischi: prevalgono i rischi
-----------------------	--

Valutazione dei benefici e dei rischi e della raccomandazione e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni finali del panel (votanti presenti) sul bilancio tra benefici e rischi e sulla raccomandazione d’uso.

Bilancio benefici/rischi

Trattamento	Bilancio benefici/rischi	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	Prevalgono i benefici	0/13
	Rapporto benefici/rischi incerto	0/13
	Prevalgono i rischi	13/13

Raccomandazione

Trattamento	Forza e verso della raccomandazione	Voti FOIFVG
CLORAMBUCILE+RITUXIMAB	Positiva forte	0/13
	Positiva debole	0/13
	Negativa debole	0/13
	Negativa forte	13/13

Bibliografia e sitografia

- [1] L. Ferrucci *et al.*, "Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report," *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 52, no. 4, pp. 625–634, Apr. 2004.
- [2] A. Tucci *et al.*, "Comprehensive Geriatric Assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma: A prospective multicenter evaluation on 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL)," *Leuk. Lymphoma*, pp. 1–6, Oct. 2014.
- [3] R. Stauder *et al.*, "Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 28, no. 2, pp. 218–227, 01 2017.
- [4] H. Wildiers *et al.*, "International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 24, pp. 2595–2603, Aug. 2014.
- [5] V. Goede *et al.*, "Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions," *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 12, pp. 1101–1110, Mar. 2014.
- [6] L. Balducci and C. Beghe, "The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 35, no. 3, pp. 147–154, Sep. 2000.
- [7] K. Hodgson, G. Ferrer, A. Pereira, C. Moreno, and E. Montserrat, "Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment," *Br. J. Haematol.*, vol. 154, no. 1, pp. 14–22, Jul. 2011.
- [8] K. A. Rogers and J. A. Woyach, "Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia," *Semin. Oncol.*, vol. 43, no. 2, pp. 300–310, Apr. 2016.
- [9] M. Hallek *et al.*, "iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL," *Blood*, vol. 131, no. 25, pp. 2745–2760, 21 2018.
- [10] "Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab – incidence and predictors - Borthakur - 2007 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library." [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2007.06513.x#>. [Accessed: 01-Oct-2019].
- [11] A. Quinquenel *et al.*, "Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS)," *Am. J. Hematol.*, vol. 90, no. 3, pp. 204–207, Mar. 2015.
- [12] Dreger *et al.*, *Blood* 2018, 132:892
- [13] Gribben *et al.*, *Blood* 2018, 132:31
- [14] "Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts." [Online]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>. [Accessed: 03-Oct-2019].

- [15] H. Brenner, A. Gondos, and D. Pulte, "Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century," *Blood*, vol. 111, no. 10, pp. 4916–4921, May 2008.
- [16] T. J. Kipps *et al.*, "Chronic lymphocytic leukaemia," *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 3, p. 17008, 09 2017.
- [17] S. Stilgenbauer *et al.*, "Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial," *Blood*, vol. 123, no. 21, pp. 3247–3254, May 2014.
- [18] M. Sarfati *et al.*, "Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia," *Blood*, vol. 88, no. 11, pp. 4259–4264, Dec. 1996.
- [19] S. Pospisilova *et al.*, "ERIC recommendations on *TP53* mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia," *Leukemia*, vol. 26, no. 7, pp. 1458–1461, Jul. 2012.
- [20] "TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics | Haematologica." [Online]. Available: <http://www.haematologica.org/content/103/12/1956>. [Accessed: 01-Oct-2019].
- [21] P. A. Thompson *et al.*, "Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia," *Blood*, vol. 127, no. 3, pp. 303–309, Jan. 2016.
- [22] Boriani *et al.*, *Hematological Oncology* 2017 36:624
- [23] Brown *et al.*, *Blood* 2018; 131:379
- [24] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
- [25] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, *et al.* GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-415. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
- [26] Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, *et al.* GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-1282. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
- [27] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, *et al.* GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-1293. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
- [28] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, *et al.* GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-1302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
- [29] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, *et al.* GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-1310. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
- [30] J.F. Seymour *et al.*, "Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia", *NEJM* 2018.
- [31] A.P. Kater *et al.* "Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study" *JCO*, 2019.

- [32] Byrd J.C. et al., "Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia", NEJM,2013.
- [33] Byrd J.C. et al., "Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib" Blood, 2015.
- [34] O'Brien S. et al., "Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: 1 5-year experience" Blood,2018.
- [35] T.Munir,"Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma" Am J Hematol. 2019
- [36] Byrd J.C et al., "Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia" NEJM, 2014.
- [37] Brown J.R. et al., "Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL" Leukemia, 2018.
- [38] Byrd J.C. et al., "Long-term follow-up of the resonate phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab", Blood, 2019.
- [39] O'Brien S. et al., "Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open label, multicenter study" Lancet Oncology, 2016.
- [40] S. Stilgenbauer et al., "*Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicenter, open-label, phase 2 study*" Lancet Oncology 2016
- [41] S Stilgenbauer et al., "*Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial*" JCO 2018
- [42] Jones J.A. et al., "Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicenter, open-label, phase 2 trial", Lancet Oncology, 2018.
- [43] Coutre S. et al. "Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukaemia who progressed during or after idelalisib therapy" Blood, 2018.
- [44] R.R. Furman, et al. " Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia" NEJM, 2014.
- [45] J.P. Sharman, et al. "Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia" NEJM, 2014.
- [46] Khan A.C. et al., "Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study" Lancet Oncology, 2016.
- [47] Fraser G. et al., "Update results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma" Leukemia, 2018.

- [48] A.D. Zelenetz et al. "Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial" *Lancet Oncology*, 2017.
- [49] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
- [50] G. H. Guyatt *et al.*, "GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 64, no. 12, pp. 1311–1316, Dec. 2011.
- [51] M. Brunetti *et al.*, "GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 66, no. 2, pp. 140–150, Feb. 2013.
- [52] G. Guyatt et al., "GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 66, no. 2, pp. 151–157, Feb. 2013.
- [53] J. Andrews *et al.*, "GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 66, no. 7, pp. 719–725, Jul. 2013.
- [54] J. C. Andrews *et al.*, "GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 66, no. 7, pp. 726–735, Jul. 2013
- [55] Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G. E., Liberati, A., & Schünemann, H. J. (2008). Going from evidence to recommendations. *BMJ : British Medical Journal*, 336(7652), 1049–1051. <http://doi.org/10.1136/bmj.39493.646875.AE>
- [56] H. J. Schünemann *et al.*, "GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 76, pp. 89–98, Aug. 2016.
- [57] Guyatt, G., Vist, G., Falck-Ytter, Y., Kunz, R., Magrini, N., and Schunemann, H. An emerging consensus on grading recommendations?. *ACP J Club.* 2006; 144: A8–A9
- [58] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Jaeschke, R., Helfand, M., Liberati, A. et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 1170–1173

Appendice

Metodologia in breve

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

6. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
7. la qualità metodologica delle prove;
8. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
9. la formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal Panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco[52]. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importanti (punteggio da 1 a 3)
- importanti (punteggio da 4 a 6)
- critici o essenziali (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione (Figura 5)[53-55,57].

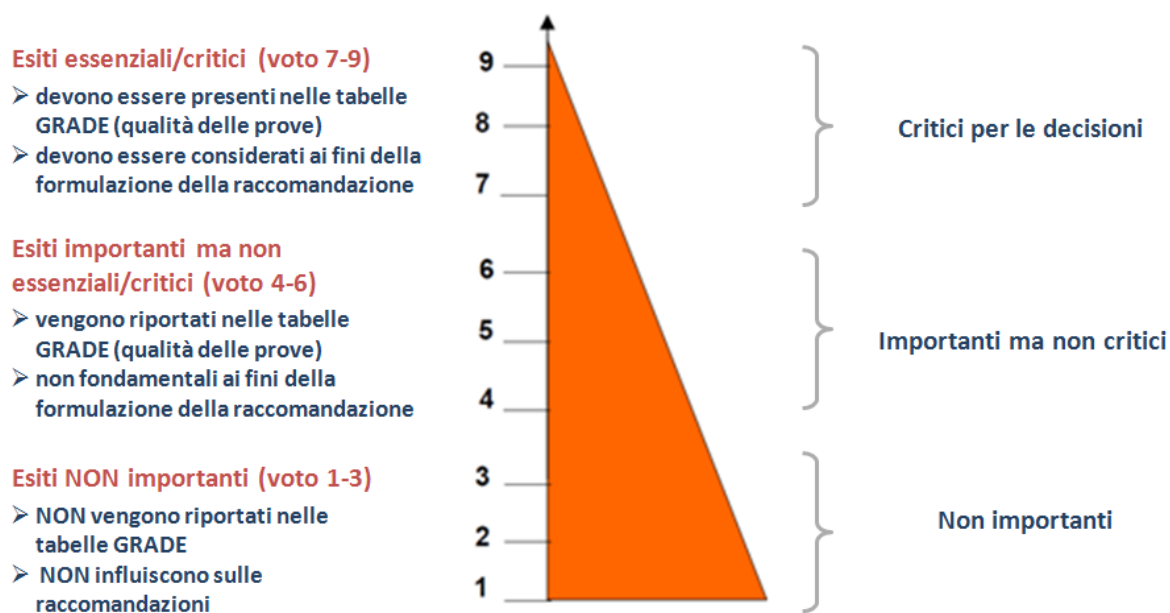


Figura 5: Valutazione esiti di efficacia e sicurezza

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito, in quattro categorie[24]:

- alta
- moderata
- bassa
- molto bassa

Partendo dalla qualità teoricamente “alta” di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale “alta” qualità:

- validità interna dello studio (*risk of bias*)[25]
- coerenza tra studi (*inconsistency*)[28]
- non trasferibilità nella pratica clinica (*indirectness*)[29]
- stime imprecise (*imprecision e sparse data*) [27]
- possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*)[26]

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, possibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori[24-29,50,52]:

- associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto)
- gradiente dose-risposta
- effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

Nel presente documento il Panel ha deciso di non considerare le prove di efficacia dei risultati presentati a congressi in forma di abstract o comunicazioni orali, ma ha ritenuto opportuno valutare solamente i dati dei lavori pubblicati su riviste scientifiche indicizzate o i documenti delle agenzie regolatorie con particolare riferimento ai documenti prodotti da EMA.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici[54]. Tale rapporto potrà essere definito come:

- favorevole (prevalgono i benefici),
- incerto
- sfavorevole (prevalgono i rischi)

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse[51,56,58]. Il Panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità forte o debole e di verso positivo o negativo[54]:

- positiva forte
- positiva debole
- negativa debole
- negativa forte.