

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

FOCUS SICILIA



24 Giugno 2022
dalle 14.30 alle 18.00

PALERMO
Fondazione Federico II
Oratorio Sant'Elena e Costantino
Piazza della Vittoria, 23

Con il patrocinio di



REGIONE SICILIANA



federfarma sicilia
unione regionale dei titolari di farmacia



FONDAZIONE
FEDERICO II
PALERMO



Isheo
Access matters





INTRODUZIONE DI SCENARIO

L'innovazione è ormai una caratteristica che sta condizionando diverse aree terapeutiche come l'ematologia. Un tema estremamente importante per poter cogliere a pieno l'innovazione è necessario contribuire alla creazione di una organizzazione che riesca a rispondere in modo sempre più adeguato ai bisogni dei clinici e dei bisogni dei pazienti; tutto questo deve essere amalgamato con il concetto di sostenibilità. La nuova grande sfida di tutti i sistemi sanitari è appunto la sostenibilità. E' quindi compito primario di tutti i payers che operano nel contesto sanitario di coniugare tutti questi termini: clinica, innovazione, ricerca, cura, diagnosi, sostenibilità, organizzazione.

Ogni anno si diagnosticano nel mondo 400 mila nuovi casi di leucemia. In Italia, secondo le stime più aggiornate, la prevalenza è di 85.000 persone viventi con questa diagnosi (54% maschi) mentre l'incidenza è di circa 8.000 nuovi casi ogni anno (59% maschi), con stime di mortalità che indicano 6.300 decessi nel 2021 ed una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi del 48%.

Esistono diverse forme di leucemia che sono distinte: in base alla velocità di progressione della malattia tra acute (numero di cellule tumorali aumenta velocemente) e croniche (le cellule maligne proliferano più lentamente ma si accumulano in quantità maggiore) oppure in base alle cellule da cui originano, linfatiche (se si sviluppano da linfociti) o mieloidi (se si sviluppano da globuli rossi, piastrine e globuli bianchi diversi dai linfociti).

La LLC rappresenta la leucemia più comune nel mondo occidentale tipica nell'anziano, con una età media alla diagnosi attorno ai 70 anni. In base ai dati AIRTUM essa rappresenta in Italia il 30% di tutte le leucemie, con circa 1.600 nuovi casi ogni anno tra gli uomini e 1.150 tra le donne. Circa la metà di questi presenta varie altre patologie associate, rendendo il trattamento più complesso. È considerata una malattia inguaribile ma grazie alle nuove scoperte, l'aspettativa e la qualità della vita dei pazienti è cresciuta enormemente, con una sopravvivenza media che supera oggi i 10 anni dalla diagnosi. Il decorso è variabile: alcuni pazienti possono mantenersi stabili mentre altri possono andare incontro a un rapido aggravamento. Per questo la scelta di quando intervenire e la scelta dell'appropriata terapia, rappresentano passaggi chiave per la cura di questi pazienti e per la sostenibilità del sistema.



Una volta deciso che occorre trattare la malattia, la scelta della terapia deve essere fatta in base alle caratteristiche della stessa, all'età del paziente, alle malattie concomitanti. Per decenni la chemioterapia è stata l'unica arma di cura, ma da oltre 10 anni sono comparsi gli anticorpi monoclonali.

Oggi la prima linea di trattamento consiste nella cosiddetta chemio-immunoterapia (rituximab +chemio) ma vi sono importanti fattori predittivi di risposta alla chemioterapia (delezione 17p e la mutazione p53); se si riscontra la presenza di questi o se vi sono recidive oggi esistono nuovi farmaci molecolari importanti, come l'ibrutinib e il venetoclax, in grado di colpire bersagli specifici (es° proteina BCL-2 che impedisce l'apoptosi delle cellule tumorali).

Questi farmaci, agendo su un bersaglio così preciso sono più efficaci e meno tossici. Per questo, si può dire abbiano completamente cambiato la prognosi della malattia e si attende un loro più precoce utilizzo nel decorso della malattia.

In un sistema sanitario universalista come quello italiano considerato di eccellenza in tutto il mondo, a fronte di una innovazione così dirompente, è opportuno rinnovare l'organizzazione assistenziale affinché si possa realizzare un accesso equo ed uniforme.

Partendo dalla dichiarazione di Ragusa sull'etica in oncologia che sottolinea la questione di garantire (artt. 10, 11 e 12), "l'accesso sostenibile da parte di tutti i malati alle cure oncologiche riconosciute efficaci, riducendo il fenomeno delle fughe per accedere alle terapie innovative", Motore Sanità ritiene importante un confronto su questi temi riferiti alla LLC.



DATI REGIONALI E LEUCEMIE: LA “CRONICITA” LLC

	Maschi				Femmine			
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
Linfoma di Hodgkin	74	80	81	82	79	80	85	87
Linfoma non-Hodgkin	51	53	59	63	57	58	61	67
Mieloma	32	43	46	51	37	44	47	51
Leucemie	32	43	46	48	33	44	45	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	46	51	54	55	58	60	63

TABELLA 19. Confronto nel tempo della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009 (pool AIRTUM). Valori %



	I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2019	
	Italia ¹	Totale Europa
Linfoma di Hodgkin	84	81
Linfoma non-Hodgkin	65	59
Mieloma	51	39
Leucemia linfatica acuta	39	39
Leucemia linfatica cronica	74	70
Leucemia mieloide acuta	20	17
Leucemia mieloide cronica	56	53

TABELLA 21. Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009) e in Europa (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2000-2007). Valori %

	Tutti i tumori (M)	Tutti i tumori (F)	Leucemie
	NORD		
Liguria	51%	61%	44%
Lombardia	54%	63%	49%
Piemonte	53%	63%	47%
Valle d'Aosta	61%	64%	45%
Emilia Romagna	56%	65%	49%
Friuli Venezia Giulia	53%	61%	45%
Trentino Alto Adige	53%	63%	44%
Veneto	55%	64%	49%
CENTRO			
Lazio*			
Marche*			
Toscana	56%	65%	37%
Umbria	54%	63%	44%
SUD E ISOLE			
Abruzzo*			
Basilicata	55%	62%	49%
Calabria	54%	63%	52%
Campania	50%	59%	45%
Molise*			
Puglia	52%	61%	53%
Sardegna	49%	60%	45%
Sicilia	52%	60%	48%

TABELLA 28. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) casi incidenti 2005-2009 (pool AIRTUM) per le 13 Regioni presentate nel rapporto AIRTUM 2016 * dato regionale non disponibile.

SALUTI ISTITUZIONALI

Le istituzioni della Regione Sicilia sono a fianco dei professionisti e degli ammalati. La Regione sta lavorando alla costruzione della rete ematologica con l'obiettivo di raggiungere un traguardo sociale, attraverso la rete assistenziale la regione può dare risposte non solo ai pazienti ma anche agli operatori sanitari favorendo la collaborazione, la ricerca scientifica e la formazione. Ricerca che oggi si scontra con la sostenibilità del sistema sanitario.

La regione vuole puntare sulla ricerca dell'appropriatezza per coniugare l'innovazione farmaceutica con la sostenibilità.

L'istituzione della rete ematologica regionale dovrà inoltre riuscire ad inglobare al suo interno le nuove strutture territoriali previste dal PNRR che consentiranno una presa in carico che vada oltre i confini degli ospedali e si estenda al territorio.



LA LLC, PATOLOGIA AD ALTO IMPATTO SUL TERRITORIO: DAI BISOGNI ASSISTENZIALI DEL PAZIENTE ALLE NECESSITÀ DEI CENTRI AD ALTA SPECIALIZZAZIONE

La Leucemia linfatica cronica è una malattia prevalentemente dei soggetti anziani con una età mediana di insorgenza di circa 70 anni e con una incidenza nei paesi occidentali di 4,2 pazienti ogni 100.000 ogni anno. Peraltro, trattandosi di pazienti anziani, molto spesso sono presenti altre comorbidità che devono essere tenute in grande considerazione.

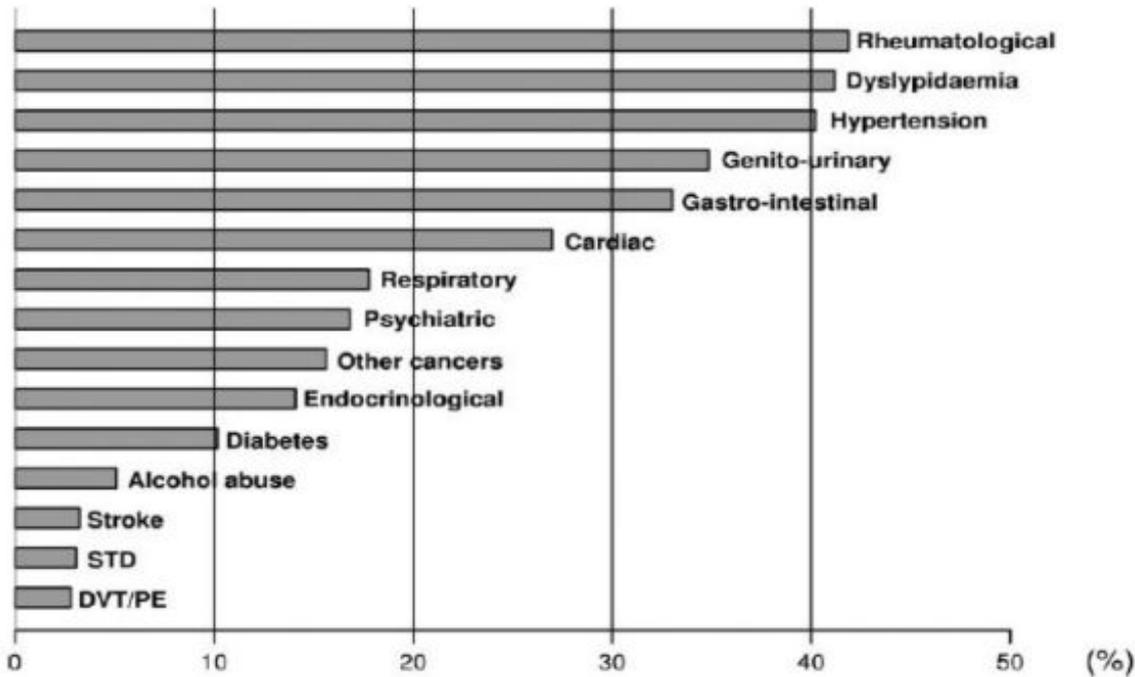
Bisogna sottolineare che non tutti i pazienti devono essere trattati perché in molti casi si tratta di una condizione che non riduce le aspettative di vita dei pazienti. Invece, i casi che necessitano di trattamento devono essere sottoposti ad indagini sofisticate, quali la citogenetica, lo stato mutazionale delle immunoglobuline, che hanno un importante significato prognostico e possono quindi guidare le scelte terapeutiche.

Problematiche nel paziente anziano con malattia emato-oncologica

- Comorbidità
 - Patologie cardiovascolari, respiratorie, metaboliche, neurologiche.
 - >68% presenza almeno tre malattie croniche.
- Sindromi geriatriche
 - Malnutrizione
 - Incontinenza
 - Sordità, riduzione del visus, alterazioni della deambulazione
 - Assunzione di farmaci
 - Fragilità
 - Alterazioni cognitive
 - Disturbi depressivi
- Disabilità
 - Limitazioni nelle attività quotidiane
 - Autostima
 - Il 12% ha limitazioni nello svolgimento delle attività quotidiane e il 18% risulta disabile



Principali comorbidità presenti alla diagnosi di LLC



Strati et al. BJH, 2017

Diagnosi

La diagnosi viene fatta quando ci sono più di 5000 linfociti nel sangue periferico ed i linfociti hanno determinate caratteristiche innumofenotipiche. È quindi fondamentale fare la diagnosi attraverso una tipizzazione dell'immunofenotipo.

Esami alla diagnosi:

Esame emocromocitometrico

- Analisi morfologica dello striscio di sangue periferico
- Analisi citofluorimetrica
- Raccomandazione: La diagnosi è solitamente possibile mediante tipizzazione immunofenotipica eseguita su SVP, la biopsia linfonodale e/o midollare può essere utile qualora l'immunofenotipo non fosse conclusivo per diagnosi di LLC.



Esami alla diagnosi e/o prima del trattamento

- Anamnesi
- Esame obiettivo e valutazione del PS
- Screening virologico (HBV, HCV, HIV, CMV)
- Esami di laboratorio sierici, LDH, β_2 microglobulina, aptoglobina, dosaggio Ig,
- RX torace ed ecografia dell'addome completo
- FISH per cromosomi 11, 12, 13 e 17
- Analisi molecolare per IGHV e mut TP53
- Studio del Cariotipo

Gli ultimi tre esami della lista sono quelli forieri di difficoltà poiché non sono eseguiti all'interno del laboratorio centrale, ma sono esami specialistici che richiedono una particolare expertise.

In Sicilia esistono solo due laboratori che eseguono questo tipo di esami.



Stadiazione e Valutazione del rischio

RAI STAGING SYSTEM	
Stage	Description
0	Lymphocytosis, lymphocytes in blood >15,000/mcL and >40% lymphocytes in the bone marrow
I	Stage 0 with enlarged node(s)
II	Stage 0–I with splenomegaly, hepatomegaly, or both
III	Stage 0–II with hemoglobin <11.0 g/dL or hematocrit <33%
IV	Stage 0–III with platelets <100,000/mcL

BINET STAGING SYSTEM	
Stage	Description
A	Hemoglobin ≥ 10 g/dL and platelets $\geq 100,000/\text{mm}^3$ and <3 enlarged areas
B	Hemoglobin ≥ 10 g/dL and platelets $\geq 100,000/\text{mm}^3$ and ≥ 3 enlarged areas
C	Hemoglobin <10 g/dL and/or platelets <100,000/mm ³ and any number of enlarged areas

- Valutazione semplice
- Con le terapie target c'è la necessità di integrare questi parametri con altri markers prognostici



Fattori prognostici:

- Del (17p) e/o mut TP53
- Del (11q)
- Mutazioni genetiche: NOTCH1, SF3B1, BIRC3, RPS15
- Cariotipo complesso
- Stato mutazionale IGHV

Anomalia cromosomica	% Newly Diagnosed CLL	Median OS (Mesi)	Evoluzione clonale →	Anomalie cromosomiche	% R/R CLL	Median OS (Mesi)
Del(17p)	5-10%	32			Del(17p)	Up to 50%
Del(11q)	18%	79		Del(11q)	Up to 36%	33
Normal karyotype	46%	111		Normal karyotype	NA	48

La stadiazione è di grande importanza perché non tutti i pazienti devono essere trattati, poiché i pazienti nello stadio iniziale di malattia non hanno nessun vantaggio ad iniziare la terapia.



Gestione della malattia avanzata

Indicazione al trattamento:

BINET A e B con malattia attiva o BINET C

RAI 0-2 con malattia attiva o RAI 3-4

Malattia attiva (sintomatica):

- Anemia e/o Trombocitopenia
- Progressiva linfocitosi con incremento di almeno il 50% in 2mesi o LDT <6mesi
- Splenomegalia massiva (>6cm al di sotto dell'arcata costale), progressiva o sintomatica
- Linfadenomegalia (>10cm), progressiva o sintomatica
- Complicazioni autoimmuni incluse anemia e trombocitopenia poco responsive agli steroidi
- Coinvolgimento funzionale o sintomatico extralinfonodale (cute, reni, polmoni...)
- Sintomi sistemici:
 - perdita di peso >10% negli ultimi 6 mesi
 - fatigue
 - febbre <38.0° C da più di 2 settimane senza evidenza di infezione
 - sudorazione notturna da oltre 1 mese senza evidenza di infezione

Raccomandazione: la valutazione della molecola del (17p), di TP53 e dello stato di IGHV sono rilevanti per la scelta del trattamento e quindi raccomandati prima di iniziare la terapia. In particolare, la valutazione della molecola del (17p) e la valutazione di TP53 andrebbero ripetute prima di ogni linea di terapia.



Terapia

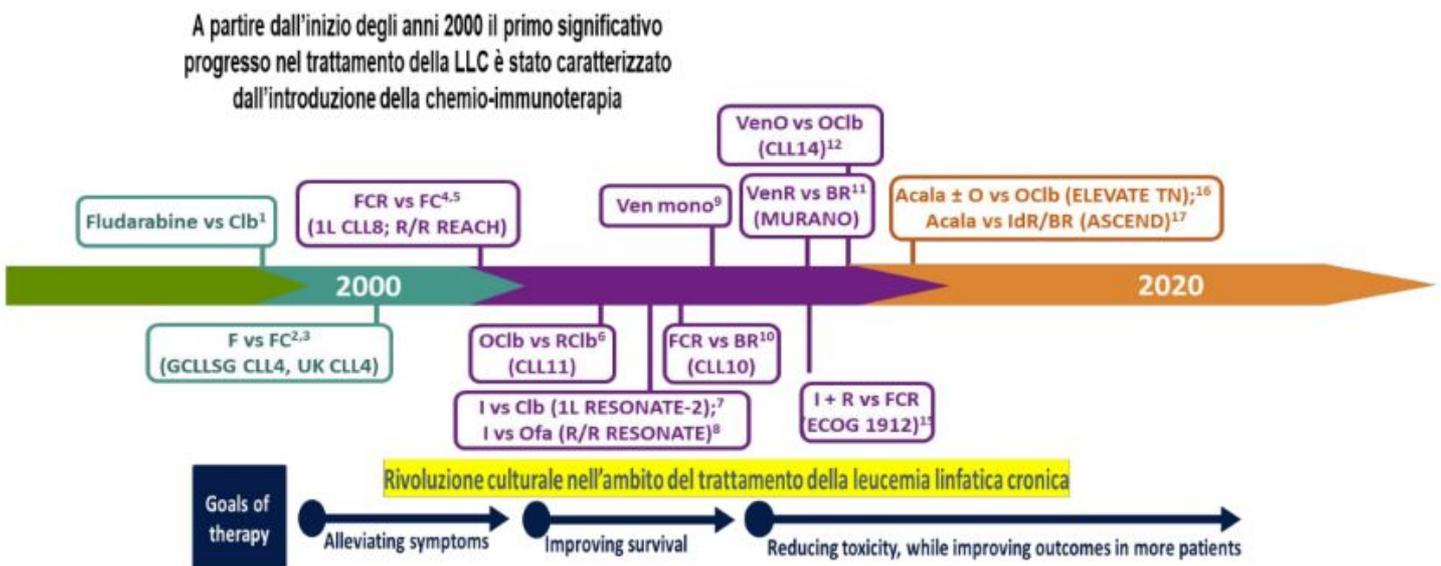
Negli ultimi anni ci sono state delle novità terapeutiche che hanno cambiato radicalmente le prospettive di questi pazienti.

Ormai si può dire che la chemio-immunoterapia, che pure aveva dato tante soddisfazioni ai clinici, può essere considerata obsoleta. I farmaci attuali sono: 1) gli inibitori della Bruton chinasi, con il capostipite ibrutinib e poi quelli di seconda generazione (acalabrutinib e zanobrutinib); 2) il venetoclax (inibitore di bcl-2) da solo o in combinazione con un anticorpo monoclonale anti CD20.

Queste due opzioni rappresentano anche due differenti “filosofie” di trattamento. Gli inibitori della Bruton chinasi vengono somministrati per bocca in maniera cronica e per tutta la vita, sostituire con: mentre per il venetoclax si prevede una somministrazione a durata fissa nel tempo (1 anno come terapia di prima linea e 2 anni nelle recidive).

L’ematologo si trova quindi a scegliere fra queste due opzioni e deve farlo tenendo conto del profilo di tossicità dei farmaci e soprattutto delle co-morbidità e le preferenze del paziente. È chiaro poi che una terapia a durata limitata è anche più economica.

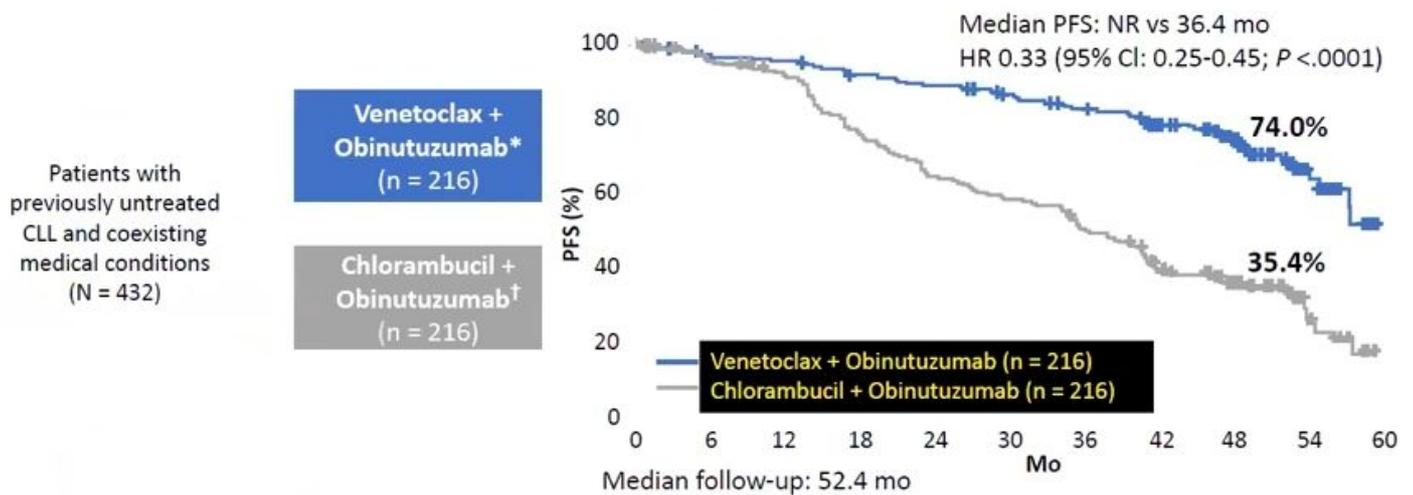
Evoluzione dei trattamenti





La chemioimmuno terapia, che per anni è stata largamente usata, nel nuovo contesto di cure non ha più un reale spazio. Questo perché la chemioimmuno terapia serviva per alleviare i sintomi invece le nuove terapie hanno l'obiettivo di prolungare la vita del paziente riducendo le tossicità.

Chemoimmunotherapy Has No Role in CLL CLL14: Fixed Duration Option



*Venetoclax PO 5-wk ramp up from 20 to 400 mg/day starting on Day 22 of cycle 1, then 400 mg/day until end of cycle 12 + obinutuzumab IV 1000 mg Days 1, 8, 15 of cycle 1, then 1000 mg Day 1 of cycles 2-6

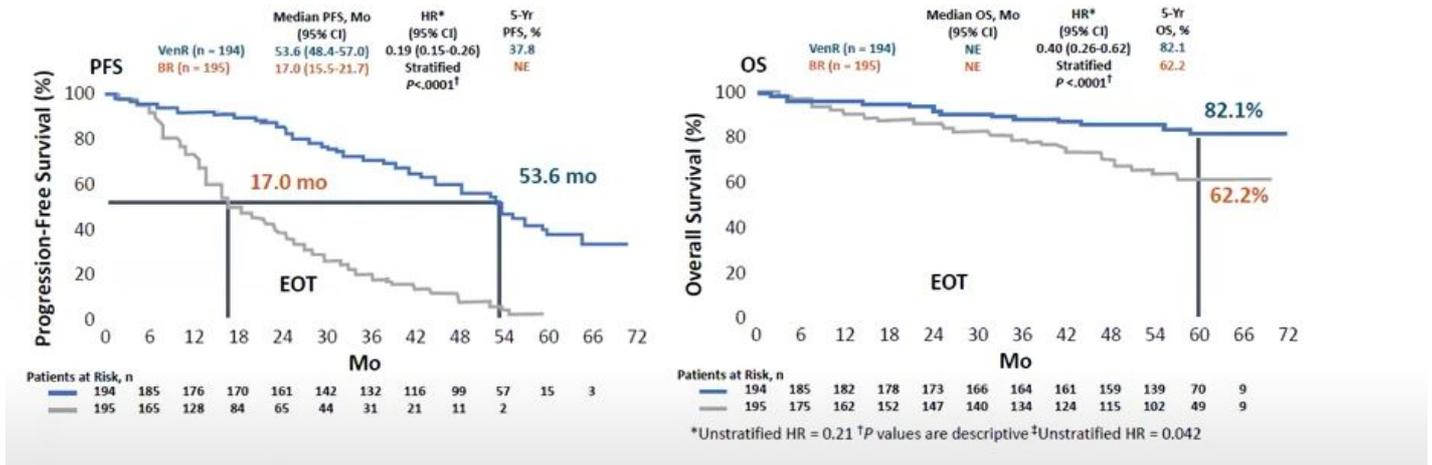
†Chlorambucil PO 0.5 mg/kg Days 1, 15 of cycles 1-12 + obinutuzumab IV 1000 mg Days 1, 8, 15 of cycle 1, then 1000 mg Day 1 in cycles

Al-Sawaf. Lancet Oncol. 2020;21:1188. Al-Sawaf. EHA 2021. Abstr S146.

Questo ragionamento è valido anche per i farmaci a durata fissa e per i pazienti in ricaduta e refrattari.



MURANO: Chemoimmunotherapy Has No Role in CLL



Come decidere la terapia:

Per la scelta tra le diverse opzioni terapeutiche, bisogna discutere con il paziente dei seguenti aspetti:

- Durata del trattamento
- Modalità di somministrazione e compliance
- Dati di efficacia disponibili
- Eventi avversi, soprattutto in presenza di specifiche comorbidità
- Numero e complessità dei controlli



BTK inhibitors vs BCL-2 inhibitor: quale scegliere

E' possibile dire che per la LLC non si fa più affidamento sulla chemio immuno terapia ma su due classi di farmaci gli inibitori BTK e gli inibitori BCL-2.

Pro e **contro** dei due farmaci:

BTK Inhibitor

- Logisticamente più facile
- Terapia continua e indefinita
- TLS non interessa
- Più rischio cardiaco
- Qualche favore nella mutazione del(17p)/TP53

BCL-2 inhibitor

- Il rischio per TLS richiede il monitoraggio all'inizio
- Include CD20 mAb con rischio di immunosoppressione
- Durata fissa
- Nessun rischio cardiaco.
- Nessun problema di aderenza a lungo termine
- Riduzione dei costi

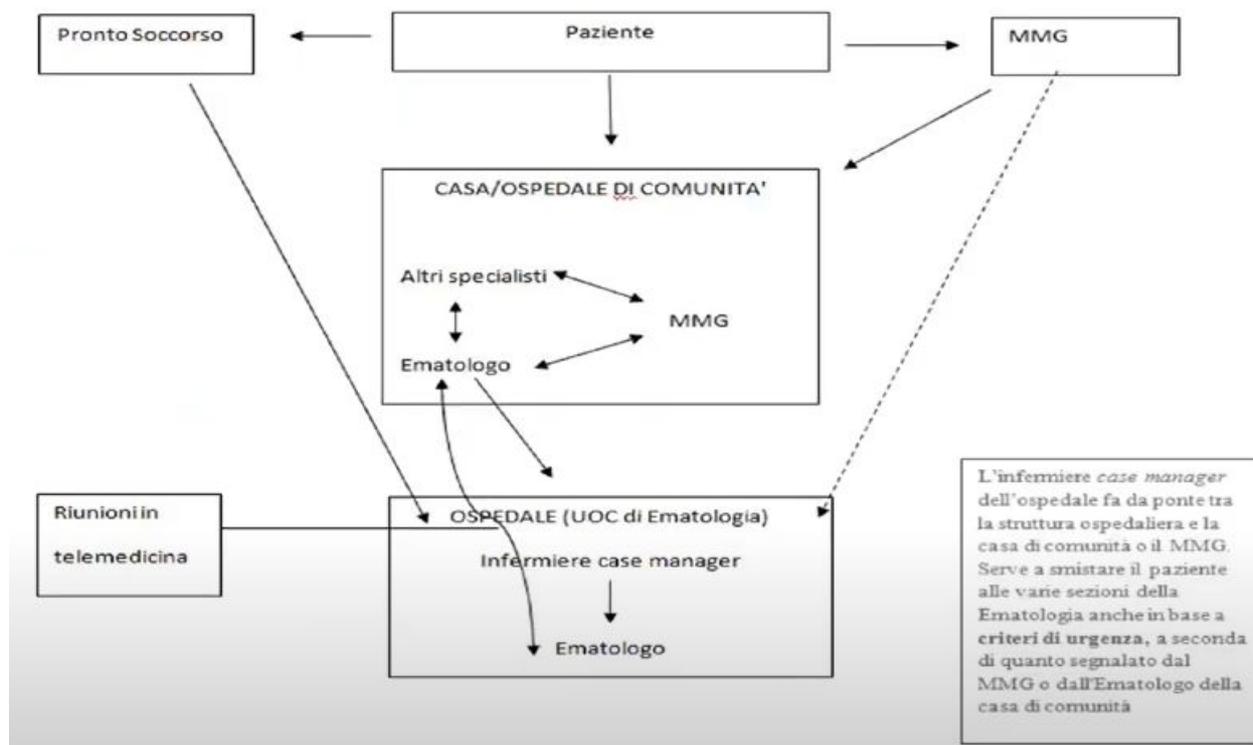


Le Case di comunità all'interno dei modelli organizzativi per la LLC

Negli investimenti previsti dal PNRR è prevista la creazione delle cosiddette Case di Comunità che rappresentano dei servizi con medici ed infermieri aperte h24 con un modello di approccio integrato e multidisciplinare e al cui interno dovrebbero esserci gli spazi per:

- gli ambulatori dei medici di famiglia, ambulatori specialisti e servizi di diagnostica strumentale;
- i servizi infermieristici con le attività di assistenza domiciliare;
- i servizi sociali;
- spazi per attività di promozione e prevenzione;
- appositi luoghi di accoglienza e relazione, di partecipazione sociale, ambiti di sostegno alle fragilità, sedi di volontariato.

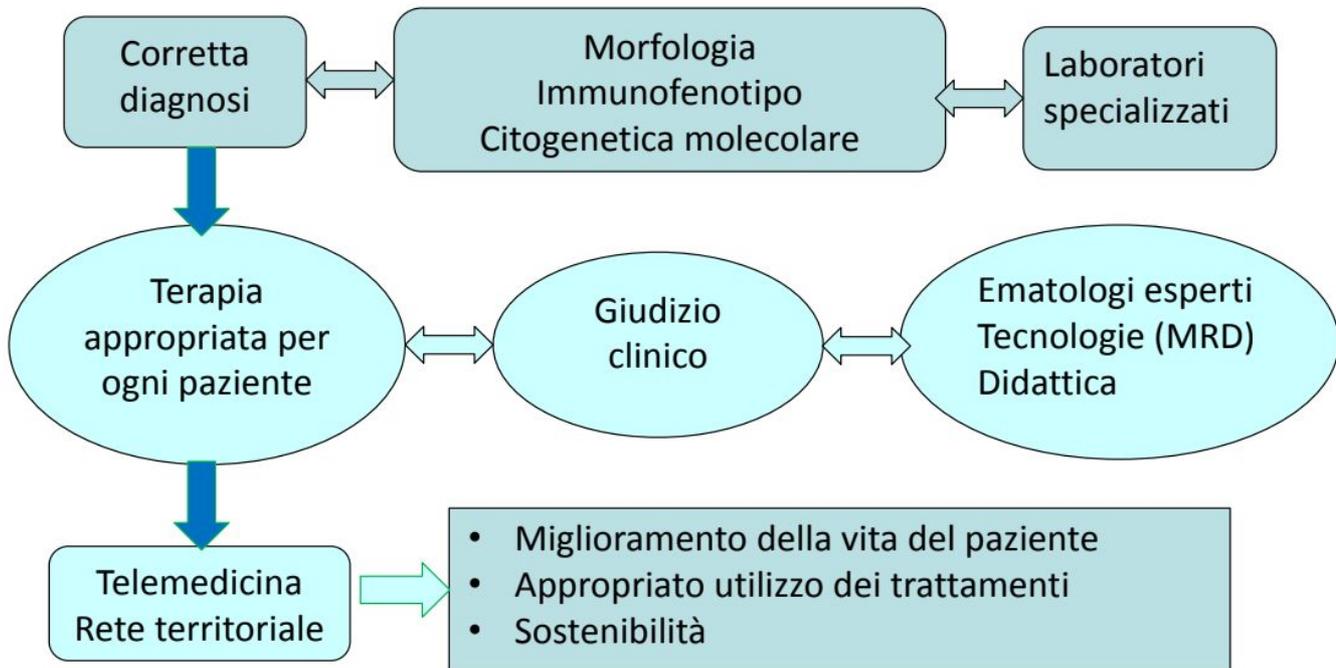
Una proposta per integrare queste nuove strutture all'interno dei percorsi per i pazienti con LLC è che all'interno delle Case di Comunità vi sia un ematologo; questa figura può sicuramente colloquiare con gli altri professionisti all'interno delle strutture e accogliere i pazienti con LLC che non necessitano di una terapia specifica o che dopo la terapia richiedono un follow-up





INNOVAZIONE ORGANIZZATIVA

Un corretto modello organizzativo è fondamentale per garantire un efficientamento delle risorse del SSR, una buona organizzazione dei percorsi è importante anche per migliorare gli outcome di salute per i pazienti.



Una nuova Rete Ematologica

La leucemia linfatica cronica è una patologia molto critica e anche molto frequente. In Regione Siciliana esistono centri importanti che trattano la patologia dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

la regione ha intenzione di istituire una commissione di professionisti che si occuperà di definire i percorsi assistenziali e stabilire i requisiti e i criteri che dovranno avere i diversi centri per afferire alla nuova rete ematologica. Lo scopo della rete ematologica sarà quello di migliorare la disseminazione delle informazioni per limitare la migrazione sanitaria.

Per quanto riguarda l'evoluzione tecnologica che sta interessando in maniera importante questa patologia, la rete garantirà al paziente il miglior accesso alle nuove terapie che si rendono oggi disponibili.



L'esperienza della Rete Ematologica Pugliese (REP)

La Rete è nata per garantire l'accesso sostenibile da parte di tutti i malati alle cure oncologiche riconosciute efficaci, riducendo il fenomeno delle emigrazioni sanitarie per accedere alle terapie innovative.

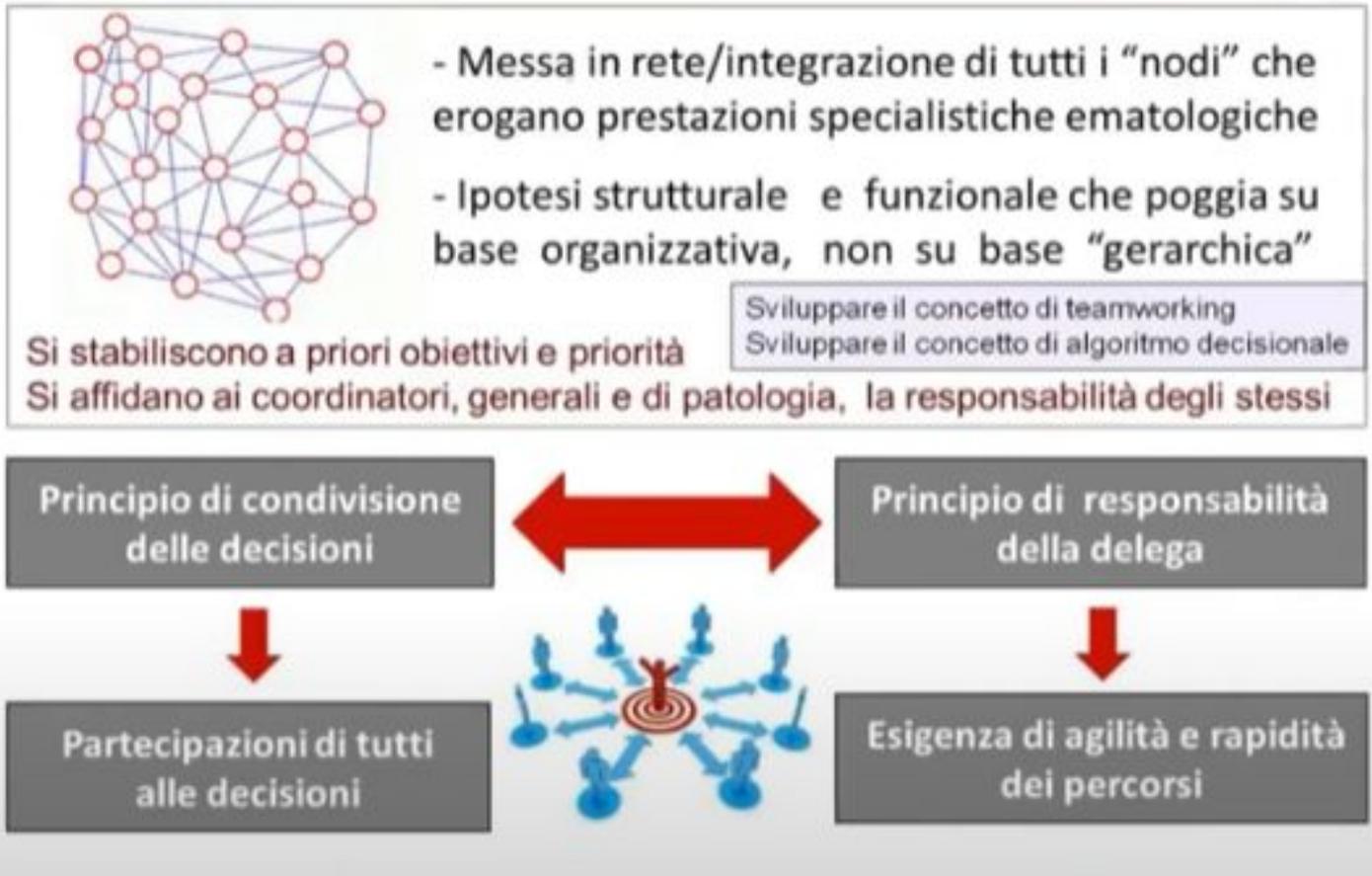
Per creare una Rete efficace ed efficiente è necessario un confronto tra tutti gli attori di sistema (pazienti, istituzioni, clinici) che consenta di programmare una corretta allocazione delle risorse per costruire una rete assistenziale ben organizzata mantenendo il paziente al centro e la sostenibilità del sistema.

Obiettivi degli ematologi nel 2009-2010

- Utilizzare un omogeneo approccio diagnostico-terapeutico nei Centri di Ematologia su tutto il territorio regionale.
- Condividere l'applicazione nella pratica clinica delle linee guida nazionali e internazionali.
- Attivare PDTA condivisi tra i centri e con le istituzioni regionali.
- Pianificare Registri di patologia.
- Produrre lavori scientifici di ricerca clinico-biologica.



Il modello REP: multi-hub



- Aggregazione funzionale ed integrata di Unità Operative Ematologiche Pugliesi in RETE che operi nel rispetto dell'autonomia clinica ed assistenziale delle singole componenti.
- Gestione delle procedure diagnostiche e terapeutiche per migliorare l'accesso alle U.O. e pari opportunità di diagnosi e trattamento.



Obiettivi strategici assegnati alla REP

- La realizzazione del sistema informativo delle ematologie pugliesi al fine di creare un flusso informativo che alimenti le attività del Registro Tumori in Puglia.
- L'attivazione di un Registro Clinico e Terapeutico delle principali patologie ematologiche per la valutazione dell'efficacia, efficienza ed outcomes delle strategie terapeutiche.
- La definizione di Percorsi Diagnostici-Terapeutici-Assistenziali (PDTA), con particolare attenzione all'appropriatezza prescrittiva diagnostica e terapeutica.
- La definizione di specifici Dy Service ematologici.
- Ottimizzazione dei percorsi per una migliore integrazione Ospedale-Territorio e sperimentazione di modelli per l'ospedalizzazione domiciliare.
- Il miglioramento delle performance di farmaco-economia.
- La valutazione del rischio clinico e della sicurezza dei pazienti e delle cure.

Obiettivi raggiunti

Al 2022 alcuni obiettivi sono stati realizzati grazie all'impegno di tutti comprese le istituzioni e le Aziende ma molto ancora resta da fare.

- Prodotto PDTA (Mieloma multiplo, Mielofibrosi, LLC)
- Attivato contratti con Data Entry per ogni Centro.
- Collaborazione per progetti con altri gruppi (Registro tumori, Malattie Rare, etc.)
- Effettuato Corsi di aggiornamento per gli operatori della sanità (giovani ematologi, MMG, etc.)
- Attivato un network tra REP e Cardio-ematologi (progetto di screening e monitoraggio cardiologico dei Pts in trattamento con i TKIs, BTKIs)
- Ottenuto il riconoscimento del LSE



LLC: DAL VALORE DELL'INNOVAZIONE QUALE RISPARMIO POSSIBILE?

Vediamo come l'innovazione organizzativa discussa prima si possa coniugare con l'innovazione farmacologica

Gli studi biologici innovativi hanno scoperto alcune molecole essenziali per la crescita dei linfociti patologici nella leucemia linfatica cronica. Queste conoscenze hanno rappresentato la base per il disegno di farmaci in grado di bloccare la funzione di queste proteine.

Gli studi clinici con terapie biologiche hanno quindi dimostrato una grande efficacia che ha radicalmente cambiato l'approccio terapeutico.

Oggi la chemioimmunoterapia ha un ruolo marginale nel trattamento della leucemia linfatica cronica e le terapie target rappresentano un grande passo avanti per i pazienti che con terapie di durata limitata e ben tollerate, ottengono risposte durature.

Innovazione nella Diagnosi

- Morfologia
- Immunofenotipizzazione

Digital Imaging

- DI-60 digitalizza le immagini dello striscio periferico attraverso un processo automatizzato tramite il quale le cellule vengono pre-classificate, archiviate ed inviate per conferma e/o revisione al personale laureato.
- Questa tecnologia consente di migliorare notevolmente l'efficienza e la standardizzazione della revisione microscopica.
- DI-60 è pensato per ottimizzare il flusso di lavoro in laboratorio. in particolare lo **It is a CD5+/B-cell marker+ (CD19+) disorder**

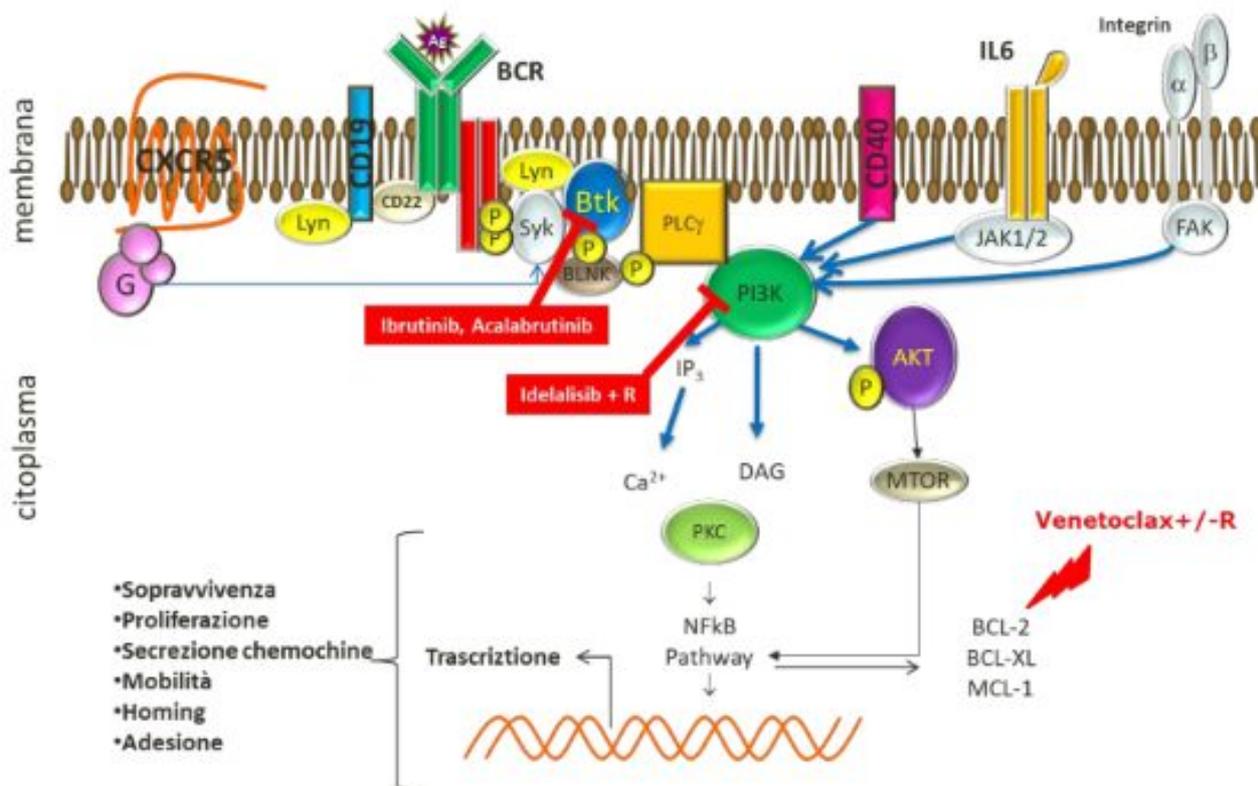
	slg	CD5	CD23	CD79b	FM7	CD20	CD22	CD103	CD200	CD25	CD11c	CD10	CD43	ROR1
Normal B lymphocytes	High	No	No	High	High	High	High	No	No	Low	Low	No	No	No
Chronic lymphocytic leukaemia	Low	High	High	Low	Low	Low	Low	No	Very high	Low	Low	No	Very high	High
Mantel cell lymphoma	High	High	No	High	Very high	Very high	High	No	Low	No	No	No	Very high	High
Lymphoplasmocytic lymphoma, immunocytoma	Very high	Low	Low	High	Low	High	High	No	No	Low	Low	No	Low	Not determined
Follicular lymphoma	Very high	No	No	High	Low	High	Low	No	No	No	No	Low	No	Low
Hairy cell leukaemia	Very high	No	No	Low	High	High	Very high	High	No	Very high	Very high	No	No	High
Marginal zone lymphoma	High	No	No	High	High	High	High	No	No	High	High	No	Low	Low



Innovazione in Biologia e terapia target

- Risultati migliori
- Fattori predittivi

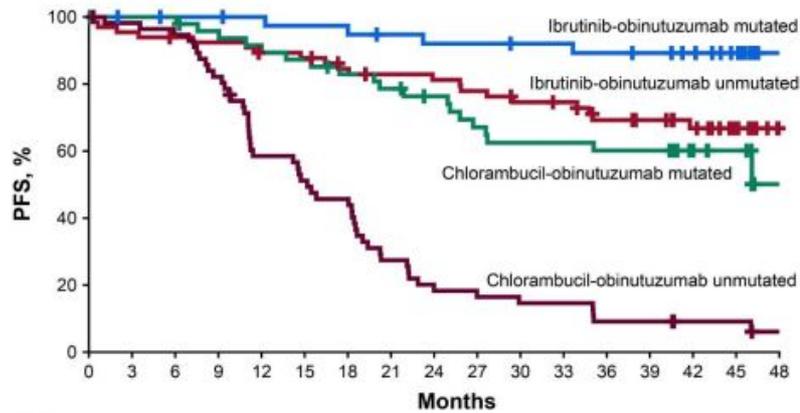
Bersagli terapeutici nella LLC (target therapy)





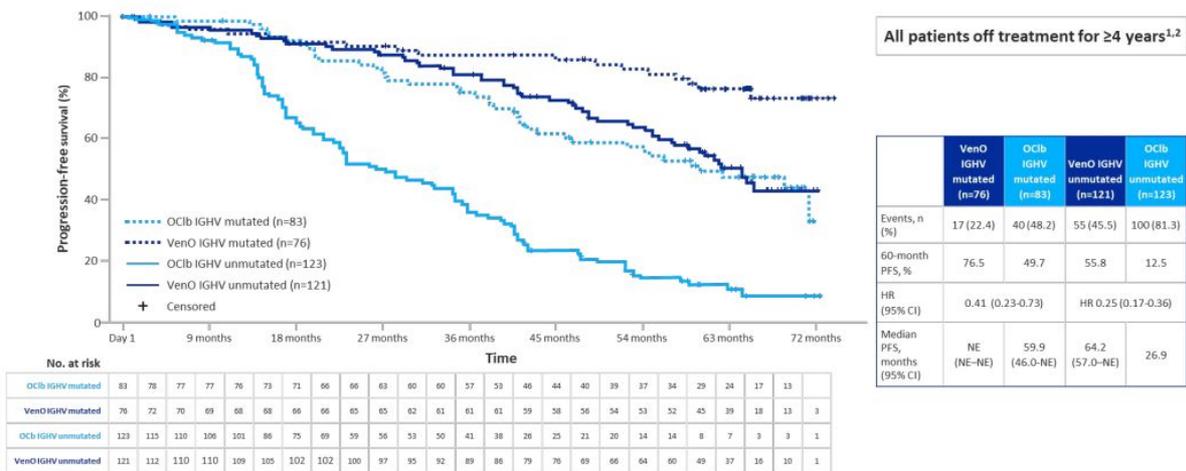
BTKi ibrutinib continuo in pazienti non eleggibili per FCR: Stato mutazionale IGHV

median follow-up 45 months



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Patients at risk																	
Ibrutinib-obinutuzumab mutated	41	40	39	39	38	37	37	35	34	34	33	33	32	31	29	25	13
Ibrutinib-obinutuzumab unmutated	66	63	61	60	57	56	52	50	49	47	44	43	38	35	27	19	4
Chlorambucil-obinutuzumab mutated	50	48	48	45	42	41	38	36	33	29	27	27	26	26	14	11	2
Chlorambucil-obinutuzumab unmutated	57	55	53	46	32	28	25	15	10	9	8	8	5	5	3	3	1

PFS valutata dallo sperimentatore nei pazienti in base allo stato di mutazione IGHV: 5 anni dopo la randomizzazione

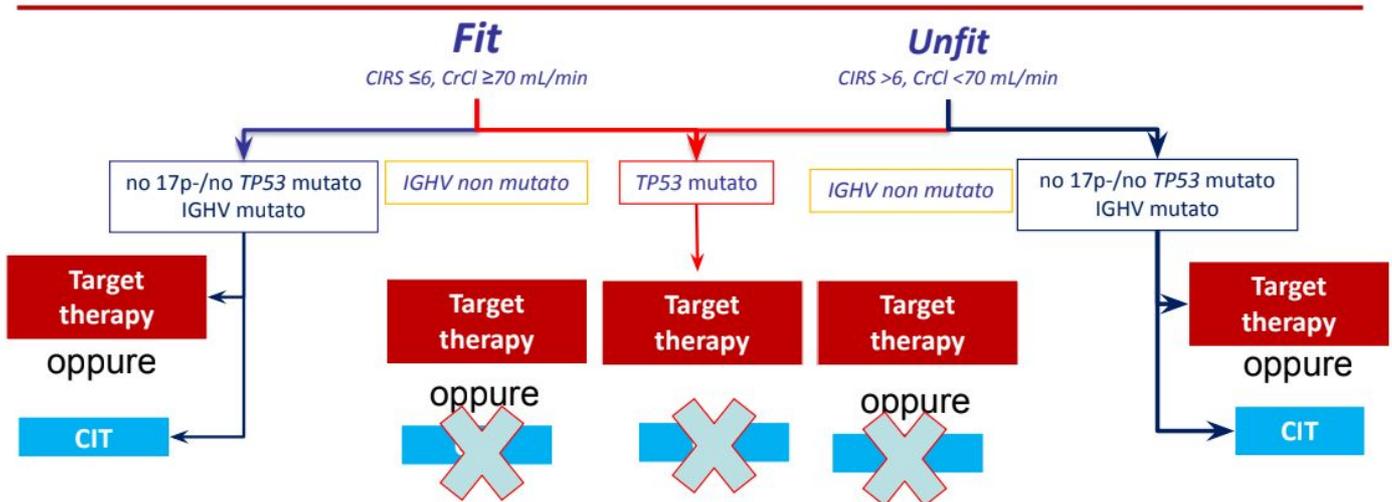


Patients with unmutated IGHV continue to benefit from VenO vs OClb 4 years after treatment completion

Clb, chlorambucil; NE, not evaluable; O, obinutuzumab; Ven, venetoclax. Courtesy of O. Al Sawaf. 1. EHA Library. Al-Sawaf O. 06/12/22; 357012; S148.



La terapia di prima linea nel paziente con LLC deve essere scelta sulla base delle caratteristiche genetiche



Innovazione della durata fissa vs trattamento continuo

- AE/QOL
- Monitoraggio della risposta al trattamento (MRD)
- Sostenibilità

Trattamento continuo

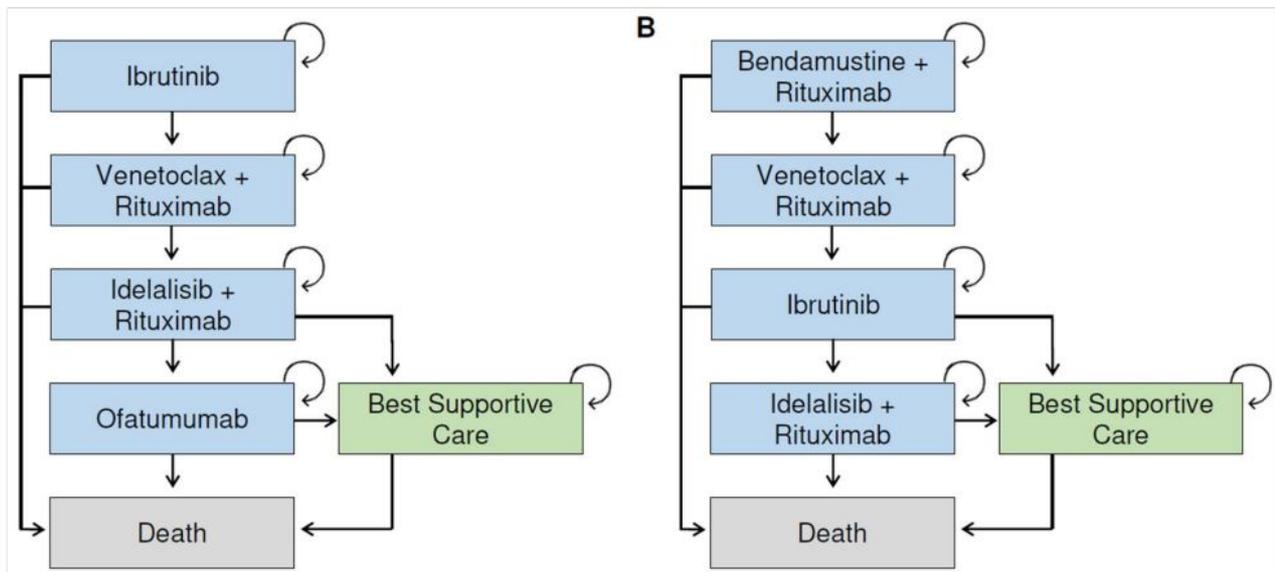
- Inibitori del BTK (Ibrutinib o Acalabrutinib)
- Alto tasso di risposta (CR+PR)
- PFS lungo



Terapia a durata finita

- Chemioimmunoterapia
- Inibitore BCL2 (Venetoclax)
- Pausa prolungata del trattamento
- Meno AE emergente dal trattamento
- Risposte profonde (monitora MRD)

Cost-Effectiveness of First-Line Ibrutinib versus Third-Line in Untreated CLL





ANALISI DI COSTO-TERAPIA NEL TRATTAMENTO IN PRIMA E SECONDA LINEA DELLA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Background

La leucemia linfocitica cronica (LLC) è una condizione maligna caratterizzata dall'accumulo di linfociti B CD5+ nel sangue periferico, nel midollo osseo e negli organi linfoidei secondari e rappresenta la forma più comune di leucemia in Occidente.

Venetoclax (VEN) è rimborsato per il trattamento della LLC in prima linea e in seconda linea per la LLC recidivata/refrattaria, rispettivamente in combinazione con obinutuzumab (VEN+G) e rituximab (VEN+R).

Per valutare la differenza di costo tra le combinazioni VEN+G e VEN+R e ibrutinib (IBR) e acalabrutinib (ACA), le principali alternative terapeutiche, è stata condotta un'analisi costo-terapia dal punto di vista del SSN.

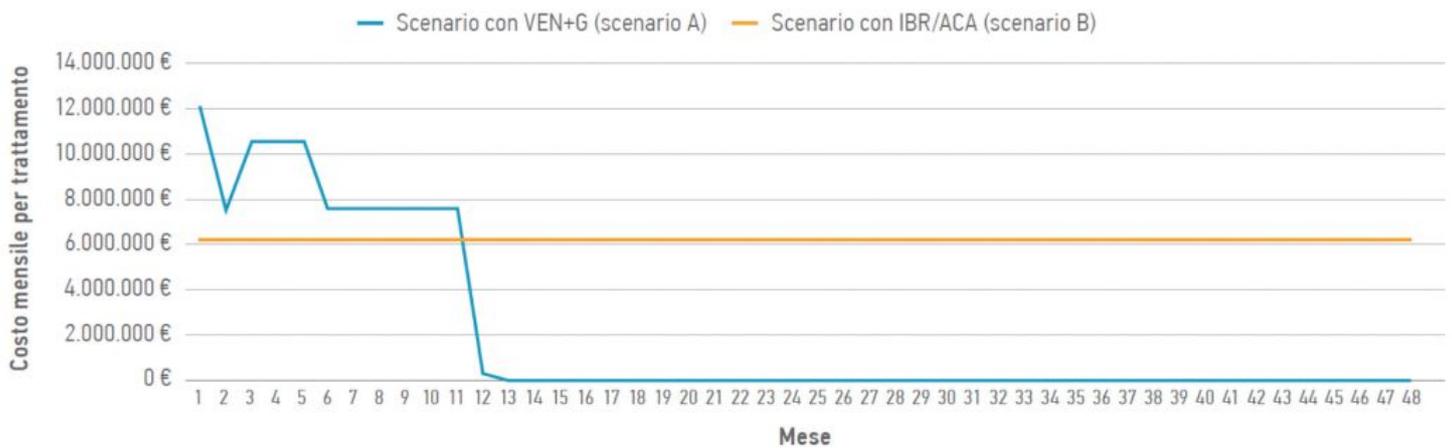
Metodi

Le analisi di costo-terapia adottate in questo studio permettono di confrontare i costi diretti di una terapia a durata fissa (VEN+G/VEN+R) e di un trattamento in somministrazione continua (IBR e ACA) fino alla progressione, con lo scopo di individuare il trattamento meno costoso in termini economici.

Per ogni indicazione sono stati considerati una popolazione teorica di 1.000 pazienti e il costo Ex-Factory dei farmaci pubblicati in Gazzetta Ufficiale.

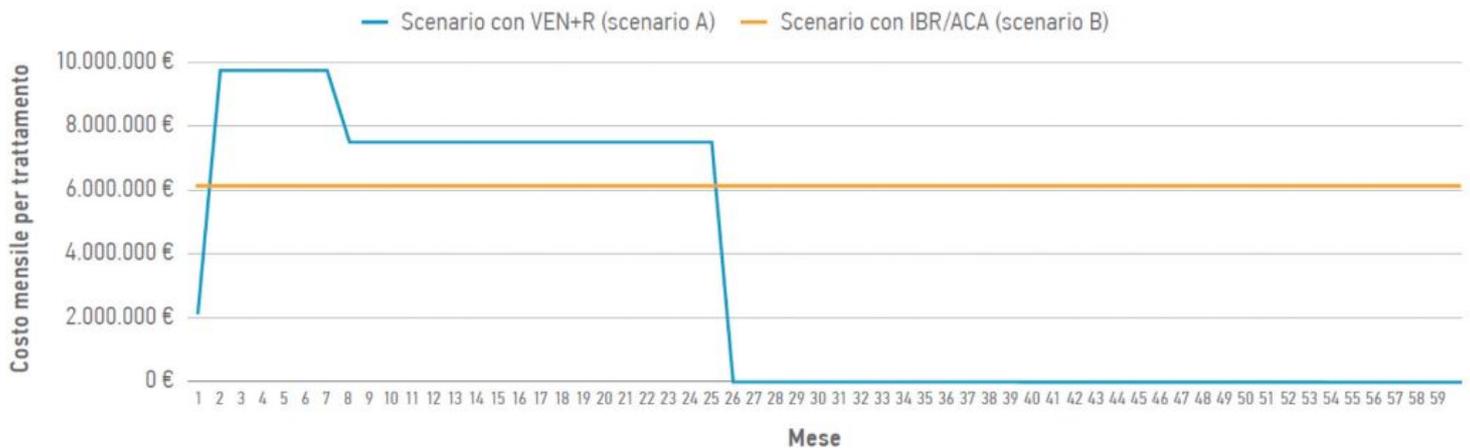


Confronto costo mensile per paziente trattato in prima linea tra i due scenari (VEN+G e IBR/ACA)



VEN: venetoclax; G: obinutuzumab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.

Confronto costo mensile per paziente trattato in seconda linea tra i due scenari (VEN+R e IBR/ACA)



VEN: venetoclax; R: rituximab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.



Risultati

L'adozione in prima e seconda linea della terapia a durata fissa con venetoclax (VEN+G e VEN+R) rispetto al trattamento continuo con ibrutinib (IBR) o acalabrutinib (ACA) per il trattamento della LLC, considerando un orizzonte temporale di 48 e 59 mesi e per entrambi i casi una popolazione di 1.000 pazienti, genera costi minori pari a rispettivamente -198.717.457 € e -166.869.605 €.

Grazie ai minori costi generati dalle combinazioni VEN+G e VEN+R e al loro costo per paziente pari a 96.304 € e 195.805 €, è possibile trattare 2.063 e 592 pazienti in più con i regimi a base di venetoclax.

Un'ulteriore simulazione è stata condotta anche includendo i costi di ritrattamento dei pazienti che hanno sospeso il trattamento (VEN+G e VEN+R) a causa di una progressione della malattia. Nello specifico è stato assunto che i pazienti fossero ritratti con IBR/ACA e tali costi valorizzati nei regimi con VEN, secondo le percentuali di pazienti in progressione riportate negli studi clinici.

Tale analisi ha confermato, nonostante l'imputazione dei costi dei ritrattamenti con IBR/ACA ai regimi a base di VEN, minori costi per il SSN, pari a -186.382.412 € con VEN+G e a -157.415.470 € con VEN+R.



CONCLUSIONI

La regione sicilia sta lavorando per favorire la costruzione della rete ematologica e garantire la continuità tra ospedale e territorio. I punti su cui la regione si sta soffermando sono: accesso, sostenibilità e appropriatezza d'uso. Oggi infatti la regione sicilia è una tra le regioni più rapide in Italia nel garantire a tutti i cittadini un accesso rapido alle nuove terapie disponibili in collaborazione con la Centrale Unica di Committenza; un modello gestionale preso ad esempio anche da altre regioni italiane. Tutto questo deve essere bilanciato da un lavoro successivo che riguarda gli aspetti relativi all'appropriatezza d'uso e alla sostenibilità.

Il servizio farmaceutico regionale sta lavorando per la corretta compilazione dei registri di monitoraggio AIFA, che ad oggi hanno raggiunto livelli pari al 90% di schede di monitoraggio compilate e chiuse. Inoltre, di fronte a terapie costose che hanno il vantaggio, come nel caso della LLC, di gestire il paziente nel tempo garantendo maggiori aspettative di vita tutto questo deve essere sostenuto attraverso azioni costanti e continue: centri prescrittori altamente specializzati, razionalizzazione della spesa, centralizzazione di acquisto dei farmaci; tutto questo in ottica di sostenibilità non finalizzata a fare economie ma a riemettere le risorse risparmiate nel circuito per garantire l'acquisto di determinati medicinali realmente innovativi che consentono ad un ampio numero di pazienti di essere trattati sul territorio siciliano.

Non sempre innovazione significa aumento dei costi, abbiamo un esempio nella LLC dove l'innovazione, con la terapia a durata fissa, si coniuga perfettamente con il concetto di una migliore ottimizzazione delle risorse economiche, definita dal NICE cost-saving.

Ovviamente rimangono altre sfide tra cui la mobilitazione passiva che evidenzia un problema di comunicazione verso i cittadini e di cui la Regione si impegna a migliorare.

L'obiettivo della Regione Sicilia rimane quello di curare nel miglior modo possibile il maggior numero di pazienti possibile.



ACTION POINTS

- La costituzione della rete ematologica siciliana rappresenta un traguardo sociale in grado di garantire equità di accesso alle cure e di sostenibilità.
- L'implementazione di PDTA di patologia all'interno della rete ematologica sarà fondamentale per un uso appropriato ed equo delle terapia preservando al contempo la sostenibilità del SSR.. Il PDTA deve però essere costantemente aggiornato tenendo conto delle innovazioni in campo terapeutico-assistenziale e in campo organizzativo-gestionale.
- È necessario migliorare la comunicazione nei confronti dei cittadini rispetto alle possibilità di cure all'interno della Regione Siciliana favorendo un miglior rapporto tra ospedale e territorio che consenta la divulgazione delle attività di ciascun centro, attraverso la definizione di una carta dei servizi e la presenza di un fascicolo sanitario elettronico.. Un sistema a rete unito ad un PDTA di patologia faciliterebbe per i pazienti, ed per i loro caregiver, l'individuazione dei percorsi di cura disponibili.
- Sarà necessario cogliere le opportunità fornite date dal PNRR per riorganizzare le ematologie siciliane e i laboratori specialistici.
- Esistono soltanto due laboratori specialistici in Sicilia in grado di svolgere le analisi necessarie ad una corretta diagnosi di LLC; è fondamentale quindi che vengano dotati di tutte le strumentazioni e le risorse umane per coprire le necessità di tutta la Regione evitando liste d'attesa.
- La multidisciplinarietà, intesa come condivisione di competenze tra i diversi attori coinvolti nella presa in carico dei pazienti con LLC è un elemento imprescindibile per offrire la migliore terapia disponibile favorendo la sostenibilità del sistema sanitario della regione Sicilia. In quanto, strumenti come: registri di patologia, dati di real-life e programmazione se condivisi a tutti i livelli possono rappresentare modelli gestionali virtuosi. quindi, vanno messi in campo modelli gestionali e di finanziamento che riescano a garantire un miglior approccio multidisciplinare.

**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

Valerio Biglione, Direzione Scientifica Motore Sanità

Antonio Cuneo, Direttore Sezione di Ematologia Arcispedale S. Anna AOU, Ferrara

Vincenza Di Giovanni, Direttore UOC Assistenza Farmaceutica Ospedaliera Trapani - Segretario Regionale SIFO

Francesco Di Raimondo, Professore Ordinario Malattie del Sangue Università degli Studi di Catania, Direttore Divisione Ematologia A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Giuseppina Emanuela Fassari, Direttore Farmacia Azienda Ospedaliera Alta Specializzazione Ospedale "Garibaldi P.O. Nesima, Catania

Maria Grazia Furnari, Dirigente Programmazione Ospedaliera Assessorato Regionale della Salute Regione Siciliana

Davide Integlia, Direttore ISHEO

Salvatrice Mancuso, Ricercatore Universitario Ematologia AOU Policlinico "Giaccone" Palermo

Donato Mannina, Direttore U.O.C. Ematologia AO Papardo, Messina

Patrizia Marrone, Direttore UOC Farmacia ARNAS CIVICO, Palermo

Maria Enza Mitra, Direttore U.O.C Ematologia PO Sant'Elia ASP Caltanissetta

Patrizia Monterosso, Direttore Generale Fondazione Federico II, Palermo

Caterina Musolino, Direttore U.O.C. Ematologia AOU "G.Martino", Messina

Maurizio Musso, Direttore Unità Operativa di Oncoematologia e TMO "La Maddalena", Palermo

Alessandro Oteri, Dirigente Farmacista Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza Regione Siciliana

Grazia Maria Giovanna Palazzolo, Referente Tecnico Centrale Unica di Committenza, Regione Siciliana



Maurizio Pastorello, Direttore Dipartimento Farmaceutico ASP Palermo

Flavia Rossano, Direttore Farmacia AO Papardo, Messina

Giorgina Specchia, Presidente Rete Ematologica Pugliese

Luigi Spicola, Presidente Regionale SIMG Sicilia

Giuseppe Toro, Presidente Nazionale AIL

Giovanni Vega, Direttore Farmacia ASP Messina

Maria Paola Vitale, Direttore Servizio di Farmacia Ospedaliera Istituto Oncologico del Mediterraneo Gruppo Samed, Viagrande



Con il contributo incondizionato di

abbvie



ORGANIZZAZIONE

Anna Maria Malpezzi - 329 97 44 772



SEGRETERIA

Elisa Spataro - 350 16 26 379

Ramona Musso - 380 891 68 35

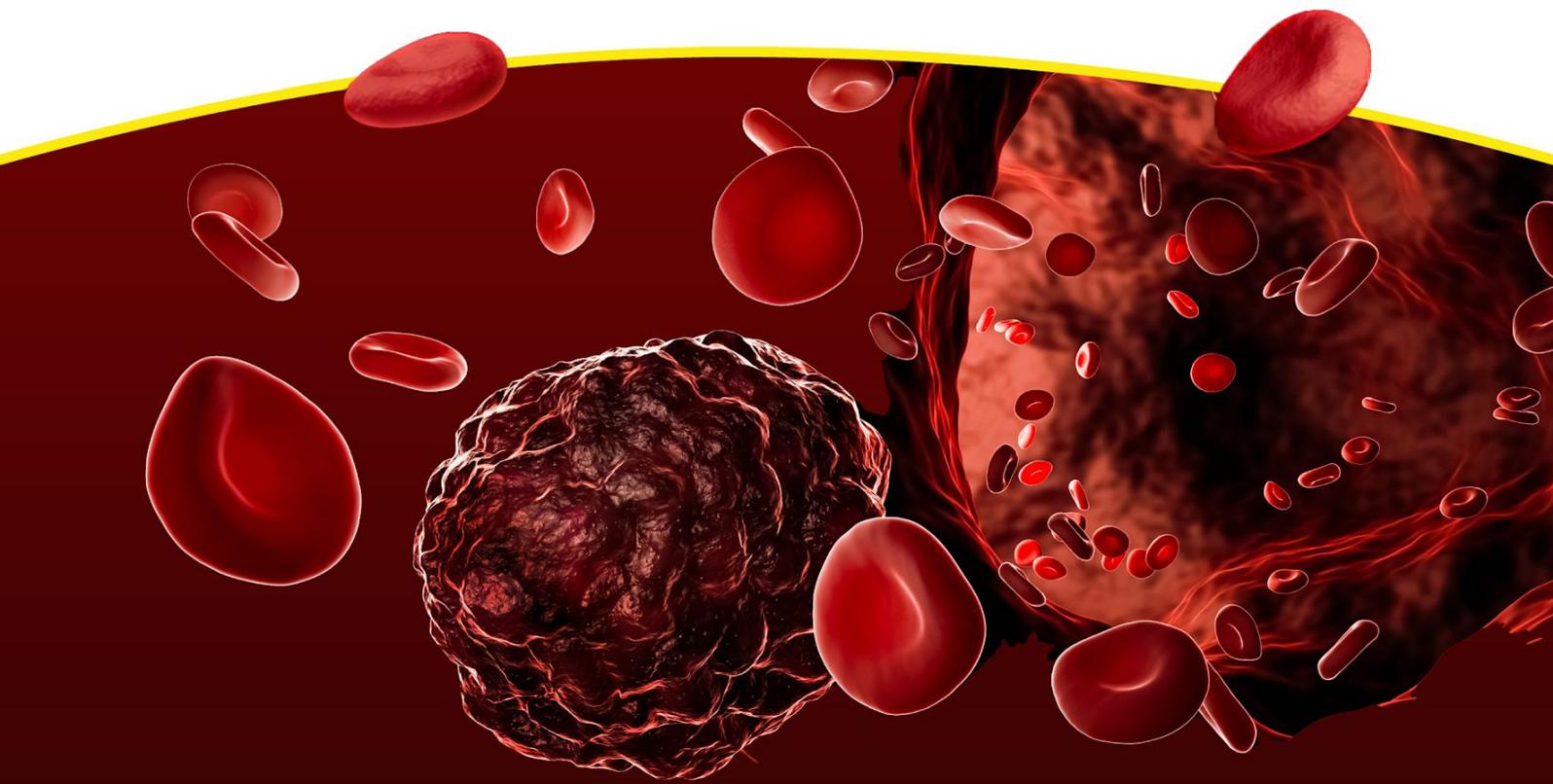


segreteria@panaceascs.com



MOTORE
SANITÀ

Panacea



www.motoresanita.it