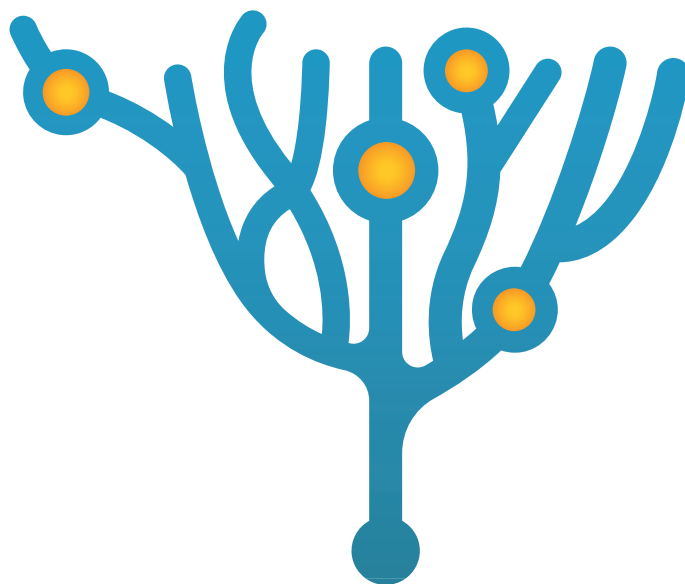


VOL 14 / ANNO 2019 / PAG 31-42

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Applicazione del metodo GRADE per la valutazione della qualità delle prove a sostegno del trattamento con blinatumomab della leucemia linfoblastica acuta negli adulti



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Elena Varin
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume n. 14 / 2019 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Applicazione del metodo GRADE per la valutazione della qualità delle prove a sostegno del trattamento con blinatumomab della leucemia linfoblastica acuta negli adulti

Alberto Bosi¹ | Pier Luigi Canonico² | Robin Foà³ | Fabrizio Pane⁴

¹ Università degli Studi di Firenze, Firenze | ² Università del Piemonte Orientale, Novara

³ Sapienza Università di Roma, Roma | ⁴ Università Federico II di Napoli, Napoli

(Gli autori hanno contribuito equamente al lavoro)

ENGLISH ABSTRACT

BACKGROUND

Blinatumomab is a first-in-class bispecific T engager antibody against CD19/CD3, currently reimbursed in Italy for the relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in adults. In the randomized phase 3 TOWER study, blinatumomab demonstrated a statistically significant survival benefit compared to chemotherapy, almost doubling the median overall survival and the hematological complete remission rates within 12 weeks of starting treatment, according to results previously observed in the key registrational phase 2 study and a historical control cohort.

OBJECTIVE

Objective of the present publication was the evaluation according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology of the quality of evidence observed in studies that support blinatumomab therapeutic indication.

ABSTRACT

BACKGROUND

Blinatumomab è il primo anticorpo bispecifico reclutante le cellule T, attualmente rimborsato in Italia per la leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivata o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia nell'adulto. Nello studio di fase 3 TOWER blinatumomab ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza statisticamente significativo rispetto alla chemioterapia, quasi raddoppiando la sopravvivenza mediana e la probabilità di ottenere una remissione ematologica completa entro 12 settimane, in accordo con quanto osservato anche nello studio registrativo di fase 2 e nei confronti storici.

OBBIETTIVO

Obiettivo della presente indagine è stata la valutazione secondo i parametri della metodologia GRADE della qualità delle prove osservate negli studi a sostegno dell'indicazione terapeutica di blinatumomab.

METHODS

The GRADE approach started by defining the health care question in terms of the PICO criteria (Patients, Intervention, Comparison and Outcome). After assessing relative importance of each selected outcome, the quality of evidence for each of them was rated according to the factors outlined in the GRADE approach, including factors that may lead to rating down the quality of evidence and factors that may lead to rating up. Summary of finding tables were created by using the GRADEpro software.

RESULTS

For each outcome of the TOWER trial which was defined as critical, the presence of limitations, inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias as reasons for downgrading the quality of evidence was excluded.

CONCLUSIONS

The final overall quality of evidence to support blinatumomab treatment was assessed as high. The present study also showed how the application of GRADE methodology for rare disease treatment can be a useful way to explicit and clearly assess not only the appropriateness of study design but also the appropriateness of study design in connection with each critical outcome and based on well-defined hierarchy of values.

KEYWORDS

acute lymphoblastic leukemia, BCP-ALL R/R Ph-, blinatumomab, GRADE, rare disease.

MATERIALI E METODI

Secondo i principi del GRADE sono state considerate le possibili domande (quesiti) pertinenti la qualità delle prove secondo le dimensioni del PICO (pazienti, intervento, confronto ed esiti di interesse). È stata quindi definita l'importanza relativa degli esiti, con successiva valutazione della qualità delle prove per ciascun esito e rappresentazione dei risultati mediante tabelle sinottiche delle evidenze elaborate con il software GRADEpro.

RISULTATI

Per gli esiti dello studio TOWER valutati come critici è stata esclusa la presenza di limitazioni, inconsistenza fra i risultati, scarsa trasferibilità delle prove, imprecisione della stima degli effetti, rischio di *bias* nello studio, quali possibili ragioni per effettuare un *downgrade* della qualità delle prove.

CONCLUSIONI

La valutazione della qualità complessiva delle prove a favore del trattamento con blinatumomab è pertanto risultata alta per il quesito di indagine scelto. Tale studio inoltre ha evidenziato quanto sia utile l'impiego del metodo GRADE per malattie rare, valutando in modo esplicito e ordinato non solo l'appropriatezza del disegno di studio ma anche l'appropriatezza rispetto a ciascun *outcome* critico basandosi su una gerarchia predefinita di valori.

KEYWORDS

leucemia linfoblastica acuta, BCP-ALL R/R Ph-, blinatumomab, GRADE, malattia rara.

INTRODUZIONE

La leucemia linfoblastica acuta (ALL) è un tumore del sangue e del midollo osseo, raro e a rapida progressione. Circa l'80% dei casi adulti di ALL deriva da cellule B^{1,2} e, di questi, circa il 95% sono classificati come "da precursori delle cellule B" (BCP-ALL).^{2,3,4} La BCP-ALL può essere ulteriormente classificata in base alle alterazioni cariotipiche, di cui la forma più comune è la traslocazione tra i cromosomi 9 e 22, che porta alla formazione di un cromosoma anomalo - definito cromosoma Philadelphia (Ph) - e del gene di fusione BCR-ABL. Il 25-30% degli adulti con BCP-ALL, presenta questa anomalia definita Ph-positiva (Ph+), mentre il restante 75-77% ha una malattia Ph-negativa (Ph-).^{3,5,6} Circa la metà dei pazienti adulti con BCP-ALL Ph- non risponde o recidiva dopo il trattamento iniziale con chemioterapia o dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloHSCT- *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*).⁷

La ALL è infatti una patologia rara⁸ e la BCP-ALL Ph-recidivata o refrattaria interessa circa 130 adulti ogni anno (**Tabella 1**). La popolazione più colpita è costituita da giovani pazienti adulti e l'età media della diagnosi è compresa tra 34 e 39 anni.^{9,10}

La terapia convenzionale di salvataggio, per il trattamento di pazienti adulti affetti da BCP-ALL R/R Ph- è costituita da una serie di regimi chemioterapici intensivi, come hyper-CVAD (hyperfractionated-cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone),

FLAGIDA (fludarabine, high-dose cytarabine-idarubicin) e GMALL 07/03, tutti associati a rilevante tossicità ma limitata efficacia.¹⁹ Con tali trattamenti, i pazienti adulti con BCP-ALL R/R Ph- presentano una sopravvivenza globale mediana (OS) di soli 3-6 mesi a seconda della linea di terapia.²⁰ Un ampio studio retrospettivo internazionale condotto in Europa e negli Stati Uniti su 1.706 adulti con BCP-ALL R/R Ph- diagnosticati tra il 1990 e il 2013 ha mostrato che la sopravvivenza mediana era rispettivamente di 5,8 mesi, 3,9 mesi e 2,9 mesi, rispettivamente, per pazienti in prima, seconda e terza o successiva chemioterapia di salvataggio.²⁰ La OS è globalmente ancora più bassa (meno di 3-4 mesi) in sottogruppi di pazienti definiti con una malattia particolarmente difficile da trattare (*PDtT- particularly difficult to treat*). Questo sottogruppo di pazienti comprende pazienti con malattia refrattaria alla chemioterapia di induzione in prima linea, pazienti in primo salvataggio/prima recidiva con durata della prima remissione <12 mesi, pazienti che hanno avuto ricadute multiple e pazienti la cui malattia presenta ricaduta dopo l'alloHSCT. Oltre alla limitatissima efficacia, i trattamenti di salvataggio sono associati ad estesa tossicità da terapia che richiede periodi di ospedalizzazione prolungati destinati a gestire gli eventi avversi, soprattutto di natura ematologica (ad esempio, trombocitopenia e neutropenia febbrile), che talvolta può rappresentare ben più della metà dell'intera durata della sopravvivenza dopo la re-

TABELLA 1

Incidenza della ALL da precursori delle cellule B R/R Ph- dell'adulto in Italia

Gruppo	Incidenza grezza per 100.000	Numero annuo di pazienti
ALL su tutta la popolazione italiana ISTAT al primo gennaio 2018 ¹¹	1,38*	835
ALL dell'adulto (54%) ¹²	0,90	451
ALL a cellule B negli adulti (78%) ^{1,2,3,7,13,14,15}	0,70	352
ALL da precursori delle cellule B negli adulti (93%) ^{2,3,4,16}	0,65	327
ALL da precursori delle cellule B Ph- negli adulti (77%) ^{3,5,6,17}	0,50	252
ALL da precursori delle cellule B recidivata/refrattaria Ph- negli adulti (51%) ^{2,7,18}	0,26	128

Ph-: negativa per il cromosoma Philadelphia; **ALL**: leucemia linfoblastica acuta; **R/R**: recidivata/refrattaria.

*Questo tasso di incidenza è riferito ad una popolazione di 100.000 abitanti; tutti gli altri tassi sono riferiti ad una popolazione di 100.000 adulti.

cidiva. Ciò ha un peso notevolissimo, non solo sul versante della qualità di vita del paziente, ma anche per il sistema sanitario, in quanto il ricovero ospedaliero è un fattore chiave dei costi di presa in carico del paziente.

È evidente quindi un forte bisogno clinico non soddisfatto dall'attuale trattamento con chemioterapia, ove punti rilevanti di miglioramento sono: l'aumento dell'OS, indipendentemente dall'eleggibilità all'alloHSCT, l'incremento dei tassi di remissione completa ematologica, un profilo di sicurezza gestibile con opportuna riduzione degli episodi di tossicità comunemente riportati in seguito a chemioterapia di salvataggio e il contenimento dei periodi di ospedalizzazione, al fine di ridurre l'impatto dei ricoveri ospedalieri sul SSN, migliorandone anche la qualità della vita.

Blinatumomab è un anticorpo bispecifico reclutante le cellule T (BiTE) attualmente rimborsato in Italia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da BCP-ALL R/R Ph- e costituisce un approccio terapeutico alla ALL altamente innovativo e senza chemioterapia. Blinatumomab è infatti un *first-in-class* in quanto è il primo anticorpo bispecifico reclutante le cellule T progettato per riconoscere sia il CD19 che il CD3, fungendo da mediatore per la formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T e la cellula tumorale, rilasciando enzimi proteolitici con effetto letale sia per le cellule bersaglio proliferanti sia per quelle a riposo. La sicurezza ed efficacia di blinatumomab rispetto allo standard di cura chemioterapico (SOC- *standard of care*) sono state valutate nello studio TOWER, uno studio clinico randomizzato, in aperto e multicentrico di fase III. I pazienti eleggibili erano soggetti di età ≥ 18 anni con un ECOG status ≤ 2 con BCP-ALL R/R Ph-, con $>5\%$ di blasti di midollo osseo e una delle caratteristiche della malattia PdT. Nello studio TOWER blinatumomab ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza statisticamente significativo rispetto alla chemioterapia SOC, quasi raddoppiando l'OS mediana: 4,0 mesi (IC al 95%: 2,9-5,3) nel braccio di trattamento con SOC rispetto a 7,7 mesi (IC al 95%: 5,6-9,6) nel braccio di trattamento con blinatumomab, con una riduzione statisticamente significativa

del 29% del rischio di morte con un hazard ratio (IC al 95%) di 0,71 (0,55-0,93; $p = 0,012$).²¹ La coerenza nei risultati di OS è stata mostrata nei sottogruppi dai fattori di stratificazione con una OS mediana, censorizzata al momento dell'HSCT, di 6,9 mesi (IC al 95%: 5,3-8,8) per i pazienti trattati con blinatumomab e di 3,9 mesi (IC al 95%: 2,8-4,9) per i pazienti trattati con SOC (HR, 0,66; IC al 95%: 0,50-0,88; valore di $p = 0,004$). Blinatumomab ha dimostrato una sopravvivenza globale mediana doppia rispetto alla chemioterapia SOC soprattutto nei pazienti alla prima recidiva (*First Salvage Patient* – S1), raggiungendo una OS mediana di 11,1 mesi ovvero quasi il doppio della OS mediana per l'intera popolazione di 5,5 mesi con chemioterapia.^{22,23} Inoltre, blinatumomab praticamente raddoppia la probabilità dei pazienti di ottenere una remissione ematologica completa entro 12 settimane dall'inizio del trattamento rispetto alla chemioterapia SOC: CR 33,6% vs 15,7%; CR/CRh/CRi 43,9% vs 24,6%²¹, un criterio importante per determinare l'idoneità all'alloHSCT. I risultati osservati nello studio TOWER risultano in linea con quelli osservati in precedenza in una popolazione adulta PdT con BCP-ALL R/R Ph- (similmente con lo studio TOWER) nello studio registrativo di fase 2 a singolo braccio (studio MT103-211)²⁴ e nel confronto con dati di controllo storico (20120310).²⁵ Pertanto, anche i risultati osservati in studi di fase 2 a volte possono essere considerati come rilevanti ai fini della valutazione di efficacia di un trattamento per una specifica indicazione. I punti di forza di questa analisi, ancorché retrospettiva, includono l'uso di rigorosi criteri di inclusione per la coorte storica e l'uso di tecniche statistiche per correggere i fattori prognostici noti. Relativamente alla sicurezza, blinatumomab ha dimostrato un profilo favorevole nello studio TOWER con una minore incidenza di eventi avversi comunemente associati a chemioterapie di salvataggio citotossiche, quali neutropenia febbrile (grado ≥ 3 , 21,3% vs 34,9%), trombocitopenia (grado ≥ 3 , 14,6% vs 27,5%) e infezioni (grado ≥ 3 , 34,1% vs 52,3%). Quest'ultimo dato è particolarmente importante in quanto in grado di incidere sulla durata della ospedalizzazione e sugli esiti.

La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha

inoltre approvato con procedura accelerata l'indicazione di blinatumomab come monoterapia per il trattamento di adulti e bambini con ALL da precursori delle cellule B in prima o seconda remissione completa con malattia minima residua (*Minimal Residual Disease*, MRD) maggiore o uguale allo 0,1%.²⁶ Recentemente l'*European Medicines Agency* (EMA)²⁷ e la Commissione Europea²⁸ hanno approvato per blinatumomab tale indicazione negli adulti con Ph-, costituendo la prima approvazione europea specifica per il trattamento di pazienti con ALL MRD-positiva e che quindi presentano un maggior rischio di recidiva.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare con il metodo GRADE le prove di efficacia e sicurezza di blinatumomab per il trattamento negli adulti della BCP-ALL R/R Ph-. Il GRADE è un sistema strutturato e trasparente studiato per analizzare la qualità delle prove ed anche è utilizzato per produrre raccomandazioni cliniche (se si utilizzano i due *step* della valutazione della qualità delle prove e della forza delle raccomandazioni).²⁹ Tale metodo è usato ampiamente a livello internazionale e la sua diffusione così vasta riflette il rigore metodologico associato alla chiarezza delle conclusioni e raccomandazioni elaborate, tenendo conto non solo della qualità delle evidenze ma anche di altri fattori non presi comunemente in considerazione nella stesura delle linee guida.

MATERIALI E METODI

Secondo i principi del GRADE sono state considerate le possibili domande (quesiti) pertinenti la qualità del-

le prove di blinatumomab secondo le dimensioni PICO, ovvero: i pazienti, l'intervento, il confronto e l'esito di interesse (*Patients, Intervention, Comparison, Outcomes* - PICO) (**Tabella 2**).³⁰ Particolare rilevanza assume per il GRADE la definizione rigorosa degli esiti di interesse, preferibilmente orientati ai pazienti e non surrogati, differenziando gli esiti critici da quelli importanti. A tal fine si procede con l'identificazione da parte del gruppo di lavoro o *panel* di esperti di tutti gli *outcome* potenzialmente rilevanti e con la valutazione di ogni *outcome* per poi procedere con la votazione da parte di ciascun partecipante al gruppo di lavoro/*panel* con una scala compresa tra 1 e 9. La parte alta della scala, da 9 a 7, identifica gli esiti critici nel prendere una decisione clinica; i giudizi da 4 a 6 rappresentano gli esiti che sono importanti ma non critici, ovvero quegli esiti potenzialmente in grado di spostare la decisione se accettare o meno l'intervento sperimentale, ovvero che pur non contribuendo alla definizione della qualità complessiva delle prove incidono nella valutazione complessiva del bilancio degli effetti favorevoli e sfavorevoli per la formulazione delle raccomandazioni relative; i giudizi da 1 a 3 quelli di limitata o scarsa importanza ai fini decisionali.²⁹ Successivamente, si procede con la valutazione della qualità globale delle prove sulla base dell'esito critico di più basso livello. Il bilancio complessivo degli esiti favorevoli e sfavorevoli importanti e critici entra in gioco nella definizione della forza delle raccomandazioni, la quale però non è stata presa in considerazione in questo lavoro, focalizzato sulla valutazione delle prove a supporto dell'indicazione.

Nella **Tabella 2** è riportata la prima fase dell'analisi ovvero la definizione del PICO dell'indagine.

Relativamente al PICO selezionato per la valutazione

TABELLA 2
PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcomes*) della valutazione con metodo GRADE della qualità delle prove a sostegno del trattamento della BCP-ALL R/R Ph- con blinatumomab

PICO	Criteri di inclusione
Popolazione	Pazienti adulti (≥15 anni) con BCP-ALL R/R Ph-
Intervento	Blinatumomab usato per il trattamento della BCP-ALL R/R Ph- negli adulti
Confronto	Placebo, <i>standard of care</i>
Esiti di interesse	<i>Overall Survival, Rate of CR/CRh/CRi, Rate of CR/CRh/CRi, Median Duration of Response in patients with CR/CRh/CRi, Minimal Residual Disease Response in patients with CR/CRh/CRi, Any Adverse Events of grade ≥3, Event-free survival, Global Health Status/QoL</i>

GRADE, la popolazione è stata scelta sulla base dell'attuale indicazione terapeutica del farmaco: BCP-ALL recidiva/refrattaria negativa per il cromosoma Ph negli adulti. Pur essendo blinatumomab efficace anche nei Ph+, è stata utilizzata la popolazione dell'indicazione terapeutica ad oggi approvata (ovvero per il Ph-). La valutazione complessiva resterebbe comunque invariata a prescindere dalle due popolazioni scelte (Ph- o Ph+).

A seguito della formulazione della domanda individuata come "blinatumomab rispetto a SOC chemioterapia per il trattamento dei pazienti adulti con BCP-ALL R/R Ph-", il GRADE prevede la valutazione della qualità delle evidenze per ogni *outcome* scelto dal *panel* come critico. La principale e maggiore novità introdotta dal metodo consiste nel richiedere uno spostamento da una valutazione studio-specifica ad una *outcome*-specific. La motivazione di questo spostamento di attenzione deriva dalla consapevolezza che non basta valutare l'appropriatezza del disegno di studio per determinare la qualità delle prove ma anche altri fattori, quali ad esempio la concordanza dei risultati fra studi, la precisione delle stime, la trasferibilità dei risultati.

Con il metodo GRADE si identificano cinque fattori che possono abbassare la qualità delle prove, applicabili sia agli studi randomizzati che a quelli osservazionali, e tre fattori che possono alzarla.^{31,32} Nel presente studio sono stati affrontati e discussi tutti i fattori indicati di seguito al fine di definire il livello di *certainty* (alta, moderata, bassa e molto bassa) di ciascun esito osservato negli studi a sostegno dell'indicazione terapeutica di blinatumomab.

I fattori che possono abbassare la qualità delle prove del singolo *outcome* sono:

- a) le limitazioni degli studi (ovvero il rischio di *bias*), i quali sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* ed inficiare le stime dell'effetto del trattamento o di occorrenza di effetti avversi;
- b) l'inconsistenza non spiegabile fra i risultati degli studi esaminati per ciascun esito (*inconsistency*);

- c) la scarsa trasferibilità/applicabilità delle prove (*indirectness*);
- d) l'imprecisione della stima degli effetti;
- e) *bias* di pubblicazione, quali ad esempio la presenza di pubblicazione selettiva dei dati.

I fattori che possono aumentare la qualità delle prove sono invece:

- a) la grande dimensione dell'effetto
- b) la presenza di fattori di confondimento che plausibilmente attenuano un effetto
- c) la presenza di un gradiente dose-risposta.^{31,32}

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene quindi considerata separatamente per ciascun *outcome* classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche che riportano per singolo *outcome* la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti. Nel presente studio le tabelle profilo di prove evidenza, chiamate *tables of evidence*, sono state elaborate attraverso l'impiego del software GRADEpro GDT (**Tabella 3**). Al termine della valutazione di ciascun esito, si prendono in considerazione soltanto gli *outcome* essenziali (critici) per la formulazione della qualità complessiva delle prove, mentre per la formulazione delle raccomandazioni anche gli *outcome* importanti. Se la qualità è diversa fra i singoli *outcome* essenziali, la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'*outcome* critico (essenziale per la decisione clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità.³³

RISULTATI

L'*outcome* primario e gli *outcome* secondari relativi allo studio TOWER sono presentati in tabella GRADE (**Tabella 3**). In tale studio, 405 pazienti sono stati randomizzati (di cui 271 pazienti nel braccio di trattamento con blinatumomab e 134 con standard di cura chemioterapico) e i due bracci presentano caratteristiche simili, inclusa la percentuale di pazienti che hanno precedentemente ricevuto trapianto allogenico di cellule staminali ema-

topoietiche pari al 34,7% nel braccio con blinatumomab e 34,3% nel braccio dello SOC e notevolmente superiore a quella (16%) dei pazienti inclusi nel trial INO-VATE che ha utilizzato l'anticorpo monoclonale inotuzumab (anti-CD22).³⁴

In **Tabella 3** è riportato l'effetto relativo per gli esiti osservati nello studio TOWER, fornendo così la misura della forza dell'associazione tra il trattamento e l'*outcome*, che è espresso in termini di *hazard ratio* (HR), rischio relativo (RR), *odds ratio* (OR), ad eccezione della *Median Duration of Response* per la quale il risultato è descritto invece in modo narrativo. Infine, nella tabella sono riportati i giudizi espressi dal gruppo di lavoro in merito alla "certainty" ed "importanza" di ciascun *outcome*.

L'esito relativo alla *median Overall Survival* è essenziale per la valutazione delle prove di efficacia *patient-oriented* tipico dell'approccio GRADE e nello specifico è stata anche indagata la *median OS* nei pazienti censorizzati all'alloHSCT, *endpoint* critico per la condizione, in quanto preliminare alla potenziale cura.

Inoltre, uno degli esiti più critici è rappresentato dalla remissione completa con completo, parziale o incompleto recupero ematologico. Come mostrato in **Figura 1**, relativamente alla *rate* di CR/CRh/CRI, il TOWER mostra risultati consistenti con quelli osservati nello studio registrativo di fase 2 a singolo braccio (studio MT103-211) e la serie di confronti storici, andando a rafforzare quindi parametri quali la riproducibilità dei risultati e la precisione, e come risultante la *certainty* relativa agli *outcome* critici (come appunto la *rate* of CR/CRh). Inol-

tre, nel sottogruppo di pazienti che hanno precedentemente ricevuto alloHSCT, è possibile osservare una più alta proporzione di pazienti che hanno raggiunto la remissione con un valore del 40,4% ottenuto nel braccio di trattamento con blinatumomab rispetto al 10,9% del braccio con standard di cura chemioterapico.²¹

Gli studi analizzati nella presente pubblicazione sono stati giudicati dal *panel* a basso rischio di *bias*. Le valutazioni del gruppo di lavoro hanno poi escluso la presenza di limitazioni degli studi, inconsistenza fra i risultati, scarsa trasferibilità/applicabilità delle prove, imprecisione della stima degli effetti come ragioni per effettuare un *downgrade* della qualità delle prove.

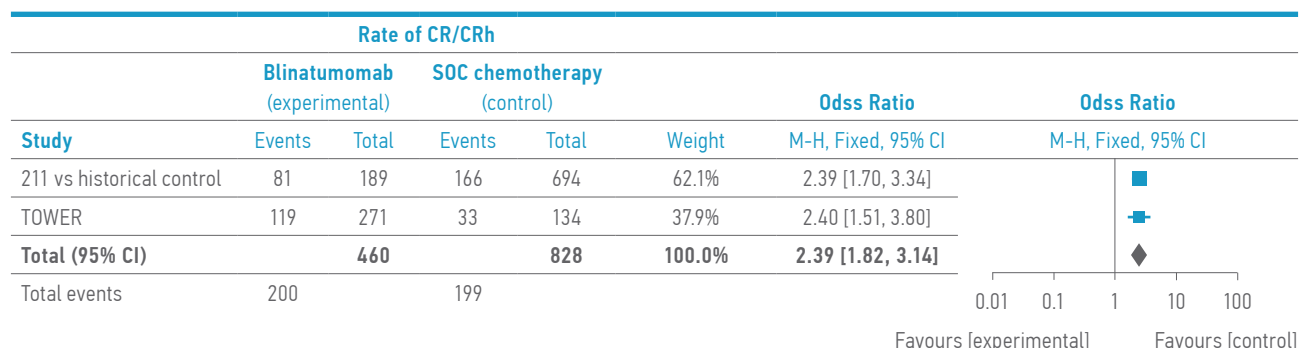
La valutazione della qualità complessiva delle prove a favore del trattamento con blinatumomab è quindi risultata "alta" per il PICO scelto.

DISCUSSIONE

La principale peculiarità del metodo GRADE consiste nel passaggio da una valutazione "studio-centrica" a una valutazione "outcome-centrica" per giudicare la qualità delle prove, considerando non solo la tipologia dello studio ma numerose altre variabili che nei metodi precedenti erano prese in considerazione in modo implicito o incompleto. Nella valutazione con metodo GRADE la qualità delle prove di efficacia, ad esempio, non è del tutto legata alla presenza o meno della randomizzazione, ovvero alla natura sperimentale *versus* osservazionale. Un beneficio rilevante osservato con sufficiente affidabilità (basso rischio di *bias*) e precisione (limiti di con-

FIGURA 1

Confronto fra i risultati di CR/CRh nello studio MT103-211 versus controllo storico e studio TOWER (elaborato con software RevMan)



fidenza coerenti con l'effetto osservato) su un *outcome* importante è tale (senza cioè alcun tipo di *downgrade*) anche se prodotto in uno studio osservazionale.³⁶

Nella presente pubblicazione è stata valutata la qualità delle prove degli studi a supporto del trattamento negli adulti della BCP-ALL R/R Ph- con blinatumomab, mi-

TABELLA 3

Tabella profilo di prove di evidenza GRADE -Tables of evidence (elaborata con software GRADEpro)

Domanda: blinatumomab rispetto a standard di cura chemioterapico (SOC chemioterapia) per il trattamento dei pazienti adulti con BCP-ALL R/R Ph-
Setting: BCP-ALL recidiva/refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia (Ph-) dell'adulto **Bibliografia:** 21,22,35

Certainty assessment

N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni
Median Overall Survival (follow up: mediana 11.8 mesi; valutato con: metodo di Kaplan-Meier)						
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno
Median Overall Survival in patients censored at AlloH SCT (follow up: mediana 7 mesi; valutato con: metodo di Kaplan-Meier)						
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno
Rate of CR/CRh/CRi (Remissione completa con completo, parziale o incompleto recupero ematologico)						
1	studi randomizzati					
	Confronto fra lo studio TOWER e lo studio MT103-211 versus confronto storico, giudicato attendibile da NICE come comparator (Figura 1)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno
Median Duration of Response in patients with CR/CRh/CRi						
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno
Minimal Residual Disease Response in patients with CR/CRh/CRi within 12 weeks						
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno
Any Adverse Events of grade ≥3						
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno
Event-free survival						
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno
Time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (Global Health Status/QoL) (valutato con: metodo di Kaplan-Meier)						
1	studi randomizzati	serio (studio in aperto)	non importante	non importante	non importante	nessuno

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

surando non solo l'appropriatezza del disegno di studio ma anche l'appropriatezza del disegno di studio rispetto a ciascun *outcome* valutato. Blinatumomab presenta

documentata efficacia sia in termini di risposta ematologica completa che in termini di sopravvivenza globale in tutta la popolazione in indicazione. Raddoppia la

N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
blinatumomab	SOC chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
271 partecipanti	134 partecipanti	HR 0.71 (0.55 a 0.93) [Median OS for the overall population]	3 meno per 1.000 (da 1 meno a 4 meno)		
104 partecipanti (sottogruppo S1- prima recidiva)	63 partecipanti (sottogruppo S1 – prima recidiva)	HR 0.59 (0.38 a 0.91) [Median OS in patients in S1]	4 meno per 1.000 (da 1 meno a 6 meno)	ALTA	CRITICO
167 partecipanti (sottogruppo S2+)	71 partecipanti (sottogruppo S2+)	HR 0.72 (0.51 a 1.01) [Median OS in patients in S2+]	3 meno per 1.000 (da 0 meno a 5 meno)		
271 partecipanti (patients censored at AlloH SCT)	134 partecipanti (patients censored at AlloH SCT)	HR 0.66 (0.50 a 0.88) [Median OS in patients censored at AlloH SCT]	3 meno per 1.000 (da 1 meno a 5 meno)	ALTA	CRITICO
104 partecipanti (S1 patient censored at alloH SCT)	63 partecipanti (S1 patient censored at alloH SCT)	HR 0.49 (0.31 a 0.78) [Median OS in S1 patient censored at alloH SCT]	5 meno per 1.000 (da 2 meno a 7 meno)		
119/271 (43.9%)	33/134 (24.6%)	RR 1.78 (1.29 a 2.47)	192 più per 1.000 (da 71 più a 362 più)	ALTA	CRITICO
200/460 (43.5%)	199/828 (24.0%)	RR 1.79 (1.52 a 2.07)	190 più per 1.000 (da 125 più a 257 più)		
7.3 mesi di Median Duration of remission (response) con blinatumomab VS 4.6 mesi con SOC chemioterapia				ALTA	CRITICO
74/97 (76.3%)	16/33 (48.5%)	RR 1.57 (1.09 a 2.28)	276 più per 1.000 (da 44 più a 621 più)	ALTA	IMPORTANTE
231/267 (86.5%)	100/109 (91.7%)	RR 0.94 (0.88-1.02)	55 meno per 1.000 (da 110 meno a 18 più)	ALTA	CRITICO
271 partecipanti	134 partecipanti	HR 0.55 (0.43 a 0.71) [event-free survival]	69 più per 1.000 (da 28 più a 128 più)	ALTA	CRITICO
271 partecipanti	134 partecipanti	HR 0.60 (0.42 a 0.85) [Time to clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (Global Health Status/QoL)]	4 meno per 1.000 (da 1 meno a 6 meno)	MODERATA	NON IMPORTANTE

sopravvivenza globale mediana rispetto alla chemioterapia SOC (mOS 7,7 mesi vs 4,0 mesi) e, in pazienti alla prima recidiva, blinatumomab raggiunge una OS mediana di 11,1 mesi. Pertanto, tali dati supportano un uso precoce del farmaco.

In linea con la metodologia GRADE, è stata prima valutata la qualità delle prove per ogni singolo esito selezionato, per poi dare un giudizio sulla qualità/affidabilità delle prove complessive per il PICO di riferimento, determinata dal giudizio di qualità corrispondente all'esito "critico" con la valutazione più bassa. Tale qualità delle prove complessive è stata giudicata alta in quanto tutti gli *outcome* considerati critici dal *panel* di esperti hanno raggiunto il livello di *certainty* alta. Con una qualità delle prove complessivamente alta si intende che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto.

Questo tipo di valutazione della qualità delle prove secondo il metodo GRADE costituisce uno step fondamentale anche a seguito della determina AIFA n. 1535/2017 relativa ai criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi, la quale illustra la normativa sull'innovatività, basata su un approccio multidimensionale che tiene conto di tre elementi fondamentali: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per una specifica indicazione, la rimborsabilità e il riconoscimento dell'innovatività costituiscono difatti tre procedure differenti. In particolare, quest'ultima vuole garantire ai farmaci innovativi l'inserimento automatico nei prontuari regionali con un conseguente potenziale accorciamento dei tempi di accesso al mercato e, parallelamente, consentire l'accesso ai due Fondi per il concorso al rimborso alle Regioni finalizzato all'acquisto dei medicinali innovativi e degli innovativi oncologici.

La conoscenza del metodo GRADE da parte dei diversi *stakeholders* coinvolti nei processi regolatori è dunque importante in tutte quelle fasi (dalla rimborsabilità all'innovatività) in cui si debba condurre una valutazione

sul rapporto tra benefici e danni di un trattamento, pesato per affidabilità delle prove di efficacia-tollerabilità.

Un altro aspetto da considerare della determina AIFA 1535/2017 è che per i farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, nella valutazione delle qualità delle prove si tiene conto della oggettiva difficoltà di condurre ampi studi clinici randomizzati e controllati. In tali casi, pertanto, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, è possibile addirittura attribuire l'innovatività al trattamento anche sulla base di prove di qualità "bassa". Infatti, la qualità GRADE delle prove può essere limitata per patologie neoplastiche con ridotto volume epidemiologico o ridotto volume per definite caratteristiche biologico/molecolari. Nel presente studio ci troviamo invece di fronte ad un trattamento per malattia rara che ha persino dimostrato una qualità complessiva delle prove alta, ad ulteriore supporto dell'adeguatezza degli studi clinici e dell'affidabilità dei risultati.

CONCLUSIONI

Il metodo GRADE avvicina il processo di valutazione del farmaco al ragionamento clinico di ogni giorno non limitandosi alla sola valutazione con distinzione tra *endpoint* primari ed *endpoint* secondari o al disegno dello studio come indicatore principe di qualità, ma prendendo invece in esame più fattori potenzialmente in grado di influenzare l'affidabilità e l'immediata trasferibilità dei risultati. La valutazione secondo metodologia GRADE della qualità complessiva delle prove a favore del trattamento della leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B recidivata o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia nell'adulto con blinatumomab è risultata alta per il quesito di indagine scelto. Tale studio inoltre ha evidenziato quanto sia utile l'impiego del metodo GRADE per malattie rare, valutando in modo esplicito e ordinato non solo l'appropriatezza del disegno di studio ma anche l'appropriatezza del disegno di studio rispetto a ciascun *outcome* critico, basandosi su una gerarchia predefinita di valori.

BIBLIOGRAFIA

1. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013, p. 98:1702-1710.
2. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012, p. 120:2032-2041.
3. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004, p. 22(20): p. 4075-86.
4. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010, p. 115:206-214.
5. Radich Jerald P and Sala O. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Biology and Treatment, in *The Biology of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*. H.M. Lazarus and A. Advani Editors. Humana Press. 2011, p. 388.
6. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1992, p. 80(12): p. 2983-90.
7. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. 2010;95:589-596. *Haematologica*. 2010, p. 95:589-596.
8. EMA. Public summary of opinion on orphan designation: Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. - EMA/COMP/364669/2009. 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005882.pdf.
9. Kenderian SS, Al-Kali A, Gangat N, et al. Monosomal karyotype in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2013, p. 3:e122.
10. Maury S, Huguet F, Leguay T, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010, p. 95:324-328.
11. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004, Vol. 50:223-261.
12. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer Incidence in Italy (2003-2007), in *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2013.
13. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014, p. 6(1): p. e2014073.
14. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood*. 2012, Vol. 120 (26), p. 120(26): p. 5185-7.
15. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 109:944-950. 2007.
16. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010, p. 116:1165-1176.
17. NCI. *Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ) - Health professional version*. 2017, p. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>. Accessed 19 .
18. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007, Vol. Sep;21(9):1907-14, p. 21(9): p. 1907-14.
19. Saltman D, Barlev A, Seshagiri D, et al. Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians. *BMC Cancer*. 2015, p. 15:771.
20. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016b, p. 101:1524-1533.
21. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017, p. 376:836-847.
22. Dombret H, Topp MS, Schuh A, et al. Blinatumomab vs SOC Chemotherapy in First Salvage Compared With Second or Greater Salvage in a Phase 3 Study. *Oral*

- presentation at European Hematology Association 22nd Congress. 2017.
23. Dombret H, Topp MS, Schuh A, et al. Presentation at EHA Learning Center. Blinatumomab vs SOC chemotherapy in first salvage compared with second or greater salvage in a phase 3 study. Abstract S478. 2017.
 24. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015, p. 16:57-66.
 25. Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 2016a, p. 6:e473.
 26. Jen EY, Xu Q, Schetter A, et al. FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. *Clinical Cancer Research.* 2019, Vol. 15:25(2):473-477.
 27. EMA. EMA/CHMP/799482/2018 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion (post authorisation). Novembre 2018.
 28. Amgen News Releases. European Commission Approves BLINCYTO® (blinatumomab) In Patients With Philadelphia Chromosome Negative Minimal Residual Disease-Positive B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Amgen News Releases.* [Online] 22 Gennaio 2019 . [https://www.amgen.com/media/news-releases/2019/01/european-commission-approves-blincyto-blinatumomab-in-patients-with-](https://www.amgen.com/media/news-releases/2019/01/european-commission-approves-blincyto-blinatumomab-in-patients-with-philadelphia-chromosome-negative-minimal-residual-disease-positive-bcell-precursor-acute-lymphoblastic-leukemia/)
 29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008.
 30. Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Canadian Medical Association Journal.* 1988, Vol. 15:138(8):697-703.
 31. Pregno S, Liberati A. Nuovi metodi per produrre raccomandazioni cliniche e per sintetizzare le prove di efficacia. *Il Pensiero Scientifico Editore - L'innovazione nell'assistenza e nuovi strumenti di valutazione.* p. Disponibile http://www.pensiero.it/ebm/pdf/cap1_innovazione_assistenza.pdf.
 32. LINEE GUIDA AIOM. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM. 2018.
 33. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, 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.* 2013, Vol. 66(2):151-157.
 34. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016, Vol. 375:740-53.
 35. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood.* 2018.
 36. Carmine P, et al. Schema per la preparazione del dossier di richiesta di innovatività dei farmaci. *Economia Politica del farmaco e delle tecnologie sanitarie.* 2018.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it