

Analisi di gestione del trattamento della Leucemia Linfatica Cronica prima e dopo l'introduzione di *acalabrutinib* nella pratica clinica in Italia

Valentina Perrone¹, Melania Leogrande¹, Claudia Padrone², Katia Paoletta², Gianluigi Reda², Serena Losi², Luca Degli Esposti¹

Poster N°22

Clicon S.r.l. Società Benefit, Health Economics & Outcomes Research, Bologna, Italia¹, AstraZeneca S.p.a, Milano, Italia².

Introduzione

- La **Leucemia Linfatica Cronica (LLC)** è la leucemia più frequente negli adulti, 3.000 neodiagnosi annuali in Italia. Sulla base dei promettenti dati forniti dagli studi clinici¹ ***acalabrutinib* (Btk-inibitore)** è stato approvato per il trattamento della LLC in prima linea e nella malattia recidivante o refrattaria.¹
- OBIETTIVI:** La presente analisi ha comparato caratteristiche e percorsi di trattamenti dei pazienti affetti da LLC incidenti incidenti alla **terapia di prima linea (1L)** prima e dopo l'introduzione di *acalabrutinib*.² Obiettivi nel dettaglio:
 - ✓ stimare il numero di pazienti incidenti affetti da LLC in trattamento in un contesto di pratica clinica in Italia (*real-world evidence*, RWE);
 - ✓ descrivere le **caratteristiche demografiche** (in termini di distribuzione per sesso, età), **il profilo di comorbidità**, i **percorsi terapeutici** tra i pazienti con LLC incidenti (1L).

Metodi

DATI

L'analisi osservazionale retrospettiva è stata condotta utilizzando i flussi amministrativi afferenti ad un campione di enti distribuito sul territorio nazionale pari a circa 6 milioni di assistibili. Le caratteristiche basali dei pazienti sono state identificate attraverso l'analisi del consumo di risorse sanitarie, incluse prescrizioni farmacologiche, esenzioni per patologia e dati relativi alle ospedalizzazioni.

DISEGNO DELLO STUDIO

I pazienti con LLC in 1L sono stati identificati utilizzando i seguenti criteri (proxy di diagnosi): **Diagnosi di dimissione ospedaliera** (database dei ricoveri)

- presenza di almeno un ricovero con diagnosi principale e/o accessoria di LLC;
- Farmaci specifici per la malattia** (database farmaceutico)
- presenza di almeno una prescrizione di *acalabrutinib*;
- presenza di almeno una prescrizione di *obinutuzumab*, esclusi i pazienti con diagnosi di linfoma follicolare;
- presenza di almeno una prescrizione di *venetoclax*, esclusi i pazienti con diagnosi di leucemia mieloide acuta;
- presenza di almeno una prescrizione di *ibrutinib*, esclusi i pazienti con diagnosi di macroglobulinemia di Waldenström.

Sono state quindi considerate due coorti di pazienti con i seguenti periodi di inclusione:

- **Pre *Acalabrutinib* (T0):** da Dicembre 2020 a Dicembre 2021;
- **Post *Acalabrutinib* (T1):** da Aprile 2022 a Giugno 2024 (Il periodo di fine disponibilità del dato menzionato non è da considerarsi il medesimo per tutti gli enti disponibili all'interno del database);

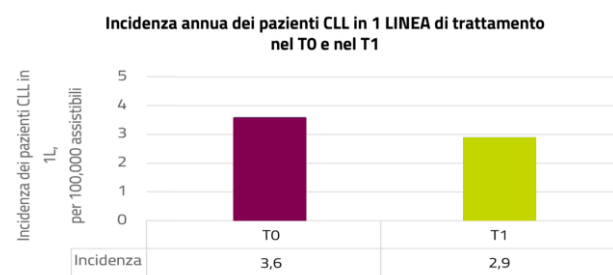
Negli incidenti alla 1L, sono stati analizzati i percorsi terapeutici e tempo tra 1L e 2L, considerando anche la chemioterapia aspecifica (asp-CIT).

Risultati

INCIDENZA DEI PAZIENTI CLL IN PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO NEL T0 E NEL T1

Tra i pazienti con LLC, 263 sono stati identificati in 1L durante il T0 e 324 durante il T1, con un'incidenza annua di 3,6 e 2,9 per 100.000 assistibili, rispettivamente (**Figura 1**). Essendo stati inclusi in analisi esclusivamente i pazienti con una 1L di trattamento, l'approccio metodologico utilizzato potrebbe spiegare il dato di incidenza ottenuto leggermente inferiore rispetto al dato medio menzionato in letteratura pari a 5 per 100.000 abitanti.³

Figura 1. Incidenza annua dei pazienti CLL in prima linea di trattamento (1L) nel T0 e nel T1



Le caratteristiche dei pazienti erano comparabili tra T0 e T1 e tra i vari cluster di trattamento, con un'età media di circa 72 anni (**Tabella 1**), in linea con i dati nazionali.³

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in prima linea di trattamento (1L) nel T0 e nel T1

	Pazienti CLL in 1L nel T0 (Dicembre 2020-Dicembre 2021)			Pazienti CLL in 1L nel T1 (Aprile 2022-Giugno 2024)				
	OVERALL (N=263)	CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA (N=187)	IBRUTINIB (N=76)	OVERALL (N=324)	ACALABRUTINIB (N=78)	CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA (N=212)	IBRUTINIB (N=27)	VENETOCLAX+OBINUTUZUMAB (N=7)
Maschi, n (%)	147 (55,9)	105 (56,1)	42 (55,3)	194 (59,9)	49 (62,8)	125 (59,0)	15 (55,6)	5 (71,4)
Età, media (DS)	72,9 (11,3)	72,5 (12,1)	73,9 (8,9)	72,5 (11,6)	70,4 (8,8)	73,6 (12,4)	72,6 (9,4)	59,4 (11,1)
18-65 n (%)	57 (21,7)	49 (26,2)	8 (10,5)	89 (25,6)	22 (28,2)	50 (23,6)	6 (22,2)	5 (71,4)
66-70 n (%)	36 (13,7)	23 (12,3)	13 (17,1)	41 (12,7)	14 (17,9)	25 (11,8)	<4	0 (0,0)
71-80 n (%)	98 (37,3)	62 (33,2)	36 (47,4)	115 (35,5)	34 (43,6)	64 (30,2)	15 (55,6)	<4
>80 n (%)	72 (27,4)	53 (28,3)	19 (25,0)	85 (26,2)	8 (10,3)	73 (34,4)	4 (14,8)	0 (0,0)
Profilo di comorbidità								
Charlson index, media (DS)	0,4 (0,8)	0,5 (0,8)	0,2 (0,3)	0,7 (1,0)	0,6 (0,8)	0,6 (1,1)	0,6 (0,9)	0,6 (0,5)
Charlson index < 2, n (%)	180 (68,4)	119 (63,6)	61 (80,3)	181 (55,9)	49 (62,8)	113 (53,3)	16 (59,3)	<4
Charlson index > 2, n (%)	80 (30,4)	65 (34,8)	15 (19,7)	125 (38,6)	25 (32,1)	86 (40,6)	10 (37,0)	4 (57,1)
Charlson index > 3, n (%)	<4	<4	0 (0,0)	18 (5,6)	4 (5,1)	13 (6,1)	<4	0 (0,0)
Malattia cardiovascolare, n (%)	29 (11,0)	24 (12,8)	5 (6,6)	44 (13,6)	8 (10,3)	34 (16,0)	<4	0 (0,0)
Fibrillazione atriale, n (%)	15 (5,7)	13 (7,0)	<4	22 (6,8)	<4	20 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Scoppio cardiaco, n (%)	12 (4,6)	11 (5,9)	<4	24 (7,4)	<4	22 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Iperensione, n (%)	181 (68,8)	127 (67,9)	54 (71,1)	229 (70,7)	57 (73,1)	150 (70,8)	19 (70,4)	<4
Diabete, n (%)	44 (16,7)	34 (18,2)	10 (13,2)	79 (24,4)	19 (24,4)	53 (25,0)	5 (18,5)	<4

PERCORSI TERAPEUTICI E LINEE DI TRATTAMENTO NEL T0 E NEL T1

- Durante il T0, 187/263 (71,1%) avevano ricevuto asp-CIT e 76/263 (28,9%) *ibrutinib*, mentre durante il T1 la distribuzione era di 78/324 (24,1%), 212/324 (65,4%) e 27/324 (8,3%) rispettivamente per *acalabrutinib*, asp-CIT e *ibrutinib*.
- Durante il T0, dei 187 pazienti con asp-CIT in 1L, 48 sono progrediti in 2L (di cui 7% ad *acalabrutinib*, 11,8% ad *ibrutinib* e 7% a *venetoclax*); di 76 pazienti in 1L con *ibrutinib*, 11 (14,5%) sono progrediti ad asp-CIT in 2L. Durante il T1, di 212 pazienti con asp-CIT in 1L, 54 (25,5%) sono progrediti a 2L, l' 8% ad *acalabrutinib*, l' 8% ad *ibrutinib* e il 9% a *venetoclax*; di 27 pazienti in 1L con *ibrutinib*, 5 (18,5%) sono progrediti ad asp-CIT in 2L; di 78 pazienti in 1L con *acalabrutinib*, 7 (9%) hanno ricevuto una 2L con asp-CIT e meno di 4 con *venetoclax*. (**Figura 2**)

Figura 2. Percorsi terapeutici e linee di trattamento durante il T0 e il T1.

LINEE DI TRATTAMENTO E SEQUENZE NEI PAZIENTI CLL in 1° L nel T0 (Dicembre 2020-Dicembre 2021)

1 LINEA (N=263)		2 LINEA (N=59)	
Cluster di trattamento	n (%)	Cluster di trattamento	n (%)
CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA	187 (71,1)	IBRUTINIB	22 (37,3)
IBRUTINIB	76 (28,9)	VENETOCLAX	13 (22,0)
-	-	ACALABRUTINIB	13 (22,0)
-	-	CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA	11 (18,6)

DETTAGLIO RELATIVO ALLE SEQUENZE DI TRATTAMENTO DALLA 1 ALLA 2 LINEA NEL T0

Pazienti in 1L nel T0 (N=263)	PAZIENTI CON PASSAGGIO ALLA 2L	DETTAGLIO molecola in 2L
CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA N=187	N= 48 (25,7%)	ACALABRUTINIB N=13 (7,0)
		IBRUTINIB N=22 (11,8)
		VENETOCLAX N=13 (7,0)
IBRUTINIB N=76	N= 11 (14,5%)	CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA N=11 (14,5)

LINEE DI TRATTAMENTO E SEQUENZE NEI PAZIENTI CLL in 1° L nel T1 (Aprile 2022- Giugno 2024)

1 LINEA (N=324)		2 LINEA (N=72)	
Cluster di trattamento	n (%)	Cluster di trattamento	n (%)
CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA	212 (65,4)	VENETOCLAX	23 (31,9)
ACALABRUTINIB	78 (24,1)	IBRUTINIB	17 (23,6)
IBRUTINIB	27 (8,3)	ACALABRUTINIB	17 (23,6)
VENETOCLAX+OBINUTUZUMAB	7 (2,2)	CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA	14 (19,4)
-	-	VENETOCLAX+RITUXIMAB	<4

DETTAGLIO RELATIVO ALLE SEQUENZE DI TRATTAMENTO DALLA 1 ALLA 2 LINEA NEL T1

Pazienti in 1L nel T1 (N=324)	PAZIENTI CON PASSAGGIO ALLA 2L	DETTAGLIO molecola in 2L
CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA N=212	N= 54 (25,5%)	ACALABRUTINIB N=17 (8,0)
		IBRUTINIB N=17 (8,0)
		VENETOCLAX N=19 (9,0)
		VENETOCLAX+RITUXIMAB N<4
ACALABRUTINIB N=78	N= 7 (9,0%)	CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA N=7 (9,0)
IBRUTINIB N=27	N= 5 (18,5%)	CHEMIOTERAPIA ASPECIFICA N=4 (14,8)
VENETOCLAX+OBINUTUZUMAB N=7	N= 6 (85,7%)	VENETOCLAX N<4

Conclusioni

- I risultati dell'analisi, condotta nella pratica clinica italiana, suggeriscono che, nonostante la disponibilità di nuovi farmaci per il trattamento della LLC, la chemioterapia è stata utilizzata in una cospicua quota di pazienti, nonostante limiti ed inefficacia in presenza di alcune mutazioni.
- Tali dati sottolineano pertanto la necessità di ottimizzare l'appropriatezza prescrittiva e la gestione terapeutica della LLC, anche con la finalità di un migliore utilizzo delle risorse sanitarie.
- Saranno elaborati successivi aggiornamenti temporali al fine di descrivere l'evoluzione temporale delle analisi implementate.

Bibliografia

- Sharma JP, et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood 2019; 134 (Supplement_1):31. doi: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 24 novembre 2021 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Calquence».
- Osservatorio Malattie Rare. Available at: <https://www.osservatoriomalattie.it/i-tumori-rari/leucemia-linfatica-cronica>
- Centro Riferimento Oncologico Aviano. Available at: <https://www.cro.sanita.fvg.it/it/patologie/leucemia-linfatica-cronica.html>

