



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **137** DEL **12 DIC. 2019**

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 15 su nuovi farmaci ematologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.15, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 14 ottobre 2019, relativa al medicinale Lenalidomide (Revlimid - Registered) come monoterapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA la D.G.R. 21.1.2019, n. 36 “Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali” laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;

VISTI i propri decreti n. del 21.7.2016, n. 44 del 13.4.2017, n. 19.01.2018 e n. 147 del 18.12.2019, relativi al “Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi” istituito a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, incaricato dell'elaborazione di raccomandazioni *evidence-based* sui nuovi farmaci ematologici al fine di definire il ruolo in terapia di tali farmaci e adottare strategie finalizzate a governare l'appropriatezza prescrittiva e l'utilizzo più razionale delle risorse;

ESAMINATA la Raccomandazione *evidence-based* n.15, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 14.10.2019.

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 15, relativa al medicinale ematologico Lenalidomide (Revlimid - Registered) come monoterapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;

2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;
3. di evidenziare che, data la possibile variazione nel tempo del prezzo dei farmaci in oggetto, le Farmacie Ospedaliere sono comunque invitate a monitorarne i costi e ad aggiornare tempestivamente i clinici dei rispettivi centri prescrittori;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI

LENALIDOMIDE (REVLIMID®)

Indicazioni in esame:

Monoterapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali

Raccomandazione n. 15

Data di aggiornamento: novembre 2019

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 14 novembre 2019



Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Membri (votanti)

SCROCCARO Giovanna, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)

ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

BASSAN Renato, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima

CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – SIMG

GASPARETTO Teresa, Amministratore delegato Consorzio per la Ricerca Sanitaria CORIS e Ufficio Relazioni Internazionali e Grant Istituto Oncologico Veneto - IOV.

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

KRAMPERA Mauro, UOC Ematologia – Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS – Verona

MINESSE Elisabetta, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – Azienda ULSS 3 Serenissima

REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova

RUGGERI Marco, UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica

SARTORI Roberto UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto – IOV

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

VENTURINI Francesca, UOC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera di Padova

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

Segreteria Tecnico-Scientifica

RAMPAZZO Roberta - Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto

Supporto Metodologico

ANDRETTA Margherita – UOC HTA, Azienda Zero

POGGIANI Chiara – UOC HTA, Azienda Zero

BECCHETTI Antonella Giorgia – UOC HTA, Azienda Zero

Hanno inoltre collaborato in qualità di referente clinico per la stesura del documento:

FURLAN Anna – Ematologo, UOC Ematologia Azienda ULSS n. 2 “Marca Trevigiana”

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

www.cruf.veneto.it email: hta@azero.veneto.it



INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente – la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- una raccomandazione che terrà conto di:
 - criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
 - valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
 - place in therapy*;
- la stima del numero dei pazienti

A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

(i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);

(ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.

A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni



apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della determina 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

A.2.1. bisogno terapeutico, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.2. valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.3. qualità delle evidenze, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*). Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a

quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.

Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.

Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

A.3 Place in therapy

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.

L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

- indicazione rimborsata AIFA;
- tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;



-principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione, e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m² (1,7 m² per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti sono presentati in tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti.

Le tabelle dei costi saranno aggiornate se necessario e gli aggiornamenti saranno pubblicati sui seguenti siti:

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based>

<https://www.cruf.veneto.it/>

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

Monitoraggio: La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

Monitoraggio: la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

Referenze

[1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)

[2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018

[3].GRADE Series;

<http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>

[4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009



INDICE

ACRONIMI	7
SCHEDE DEL FARMACO	8
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	9
Farmaco: Lenalidomide (Revlimid®).....	9
1. ANALISI DELLE EVIDENZE	11
1.1 Inquadramento della patologia.....	11
1.2 Evidenze disponibili su lenalidomide.....	11
2. PLACE IN THERAPY	12
2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano	12
2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano	16
3. Stima del numero di pazienti	17
METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI	18
BIBLIOGRAFIA	20



ACRONIMI

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco	O – osservazione
ASCT – Autologous Stem Cell Transplant	OR - Odds ratio
B – bifosfonati	ORR – Objective response rate
CNEC – Centro Nazionale per l’Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure	os – somministrazione orale
cps – capsule	OS – sopravvivenza globale
D – desametasone	OSP – prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile
EA – eventi avversi	P – pamidromato
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group	PFS – sopravvivenza libera da progressione
es. – esempio	PS – Performance Status
ev – endovena	RCP – riassunto caratteristiche del prodotto
fl – fiala	RCT – studio randomizzato e controllato
GdL – Gruppo di Lavoro	Rd – Lenalidomide + desametasone
GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation	RNRL – Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-oncologo, ematologo ed internista
GU – Gazzetta ufficiale italiana	SPM – Second Primary Malignancy
GVHD – Graft Versus Host Disease	SSN – Sistema Sanitario Nazionale
HR – Hazard ratio	TB – talidomide +Bifosfonati
HTA – Health Technology Assessment	TD – Talidomide +Desametasone
ICER – rapporto incrementale costo/efficacia	TEAE – eventi avversi insorti durante il trattamento
IRCCS – Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico	TP – Talidomide +Pamidronato
L – litro	TPr – Talidomide +Prednisone
LENA –Lenalidomide	
MEA – Managed Entry Agreements	
mg – milligrammo	
MM – mieloma multiplo	



SCHEDA DEL FARMACO

Principio Attivo	LLENALIDOMIDE
Nome Commerciale	REVLIMID® [1]
Ditta Produttrice	Celgene Europe Ltd
ATC	L04AX04
Formulazione	Capsule rigide
Dosaggio	5 mg; 10 mg; 15 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici - Immunosoppressori
Indicazioni oggetto di valutazione	Monoterapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali
Posologia	Dose iniziale: 10 mg/die (nei giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni) fino a progressione della malattia o a comparsa di intolleranza. Dopo 3 cicli di terapia di mantenimento con LENA, la dose può essere aumentata a 15 mg/die se tollerata. La terapia di mantenimento con LENA deve essere iniziata dopo un adeguato recupero dei valori ematologici in seguito ad ASCT in pazienti senza evidenza di progressione. Il trattamento con LENA non deve essere iniziato se la conta assoluta dei neutrofili (Absolute Neutrophil Counts, ANC) è < 1,0 x 10 ⁹ /L e/o la conta piastrinica è < 75 x 10 ⁹ /L
Farmaco orfano	No
Innovazione terapeutica	Sì, potenziale Report di valutazione AIFA ai sensi della determina 1535/2017: PRESENTE
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - Registro AIFA - Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-oncologo, ematologo ed internista (RNRL)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	15 mg, 21 cps - € 5.880,00 15 mg, 7 cps - € 1.960,00 10 mg, 21 cps - € 5.586,00 10 mg, 7 cps - € 1.862,00 5 mg, 21 cps - € 5.292,00 5 mg, 7 cps - € 1.764,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN + Cost Sharing
Registro AIFA	Criteri di eleggibilità: - età ≥18 (alert: i pz con età ≥75 aa devono essere attentamente valutati prima di considerare il trattamento (vd paragrafi 4.2 e 4.4 RCP); - miglior risposta dopo ASCT è: risposta completa, parziale o stabilità di malattia; - assenza di refrattarietà a LENA in una precedente linea di trattamento; - valutazione del paziente valutato per la comparsa di SPM (<i>Second Primary Malignancy</i>) utilizzando lo screening oncologico standard; - rispetto del programma di gestione del rischio teratogeno

[1]. GU n. 119 del 24/05/2018



SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Farmaco: Lenalidomide (Revlimid®)

Indicazione oggetto di valutazione: monoterapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT).

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina 1535/2017:
PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE:

Votazione del Gruppo di Lavoro **POSITIVO DEBOLE**

Commento

La terapia di mantenimento con lenalidomide (LENA) dopo ASCT ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (PFS), migliorando la OS e posticipando l'inizio di un eventuale trattamento di seconda linea.

L'utilizzo cronico di lenalidomide (LENA) è associato ad una elevata incidenza di eventi avversi, tra cui il rischio di insorgenza di neoplasie secondarie e il rischio teratogeno. Pertanto, l'utilizzo di LENA deve essere ottimizzato, rispettando il piano di gestione del rischio. Le evidenze non sono conclusive in pazienti con MM allo stadio ISS III, pazienti con citogenetica sfavorevole, con alti livelli di lattato deidrogenasi o con clearance della creatinina <50 mL/min.

La Raccomandazione è stata formulata tenendo conto degli elementi riportati di seguito:

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

I pazienti eleggibili sono adulti con MM di nuova diagnosi che, dopo ASCT, hanno ottenuto una risposta completa, parziale o stabilità di malattia. I pazienti trattati non devono aver mostrato refrattarietà a precedente trattamento con LENA e devono essere valutati per la comparsa di neoplasie secondarie (Second Primary Malignancy), utilizzando lo screening oncologico standard. L'utilizzo di LENA deve avvenire nel rispetto del programma di gestione del rischio teratogeno (vedi "Scheda del farmaco", pag. 7).

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione contenuta nel report sull'innovatività di AIFA)

Si riconosce che, nonostante l'introduzione di nuovi farmaci negli ultimi anni, il mieloma multiplo rimane una patologia attualmente non guaribile. La storia clinica del mieloma multiplo è attualmente caratterizzata da successive recidive di malattia con progressivo incremento della resistenza ai trattamenti e riduzione degli intervalli liberi da malattia. Un incremento della PFS è pertanto considerato un esito clinicamente rilevante. Si evidenzia, però, che in Italia è attualmente disponibile in questa indicazione (terapia di mantenimento nel mieloma multiplo) anche la talidomide (accesso consentito tramite Legge 648/96). Anche talidomide ha dimostrato di incrementare la PFS rispetto a placebo (Attal et al, Blood 2006). Nonostante in valore assoluto l'incremento di PFS osservato con LENA negli studi CALGB 100104, IFM 2005-02 e GIMEMA RV-MM-PI-209 sembra essere superiore a quello osservato nello studio di Attal et al, l'assenza di comparazione diretta non permette di trarre conclusioni definitive sull'entità dell'eventuale beneficio clinico di LENA vs. talidomide. Si riconosce però che il rischio di neurotossicità periferica con talidomide è superiore a quello di LENA. Pertanto, data la presenza di alternative terapeutiche con un impatto su esiti clinicamente rilevanti (PFS) ma con un profilo di sicurezza non del tutto soddisfacente (neurotossicità periferica che può limitare l'utilizzo prolungato) si ritiene che il bisogno terapeutico sia moderato.



A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione contenuta nel report sull'innovatività di AIFA)

Gli studi CALGB 100104, IFM 2005-02 e GIMEMA RV-MM-PI-209 (supportive) hanno mostrato un incremento significativo della PFS rispetto a placebo. Tuttavia, sebbene l'analisi aggregata abbia indicato un vantaggio terapeutico anche in termini di OS rispetto al placebo (HR 0,75), in due dei tre studi tale effetto non è risultato significativo. Inoltre, nonostante il beneficio clinico offerto da LENA sembri superiore a quello ottenibile con talidomide in questa indicazione in confronto indiretto, l'assenza di un confronto diretto limita la robustezza di queste conclusioni. Pertanto, si ritiene che il valore terapeutico aggiunto di LENA nel trattamento di mantenimento del mieloma multiplo sia classificabile come moderato.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione contenuta nel report sull'innovatività di AIFA)

Sono stati esaminati 3 RCT indipendenti. Viene attribuito un downgrading per difetto di validità esterna (il comparator scelto nello studio non contempla altre alternative disponibili nella pratica clinica). La qualità delle prove risulta pertanto moderata.

A.3. Place in therapy:

Oltre a LENA, è disponibile talidomide, autorizzata nel trattamento di mantenimento come uso consolidato ai sensi della Legge 648/96. Le evidenze (vedi sotto e Tabella 1) su talidomide in mantenimento ne mostrano un impatto limitato sulla sopravvivenza, a fronte di una elevata tossicità che è causa di interruzioni del trattamento. Inoltre, l'impatto sulla PFS di talidomide in pazienti con anomalie citogenetiche ad alto rischio è ritenuto incerto ed è attesa l'insorgenza di cloni resistenti in pazienti sottoposti a prolungata esposizione al farmaco. Pertanto, talidomide non è ritenuta una strategia utilizzabile nella pratica clinica attuale, se non eccezionalmente. Nel 2018, in Regione Veneto, è stato avviato solo 1 nuovo trattamento con talidomide in mantenimento (dati Registro AIFA).

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Nello studio principale CALGB, il mantenimento con LENA ha dimostrato di aumentare vs placebo la PFS, migliorando la OS e posticipando l'inizio di una seconda linea di quasi tre anni rispetto a quanto rilevato nel braccio placebo (Figura 2). Il vantaggio di OS non è stato confermato nei due ulteriori studi di supporto e una metanalisi ha evidenziato l'assenza di efficacia in pazienti allo stadio ISS III, con citogenetica sfavorevole o con alti livelli di lattato deidrogenasi, tutte categorie di pazienti scarsamente rappresentate nello studio CALGB. Nel corso della terapia è stata rilevata un'elevata incidenza di eventi avversi, tra cui un aumentato rischio di neoplasie secondarie.

L'utilizzo di talidomide in mantenimento dopo ASCT (Tabella 1) ha dimostrato un vantaggio di PFS (endpoint primario) in due RCT e un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da eventi scheletrici (endpoint primario) in un terzo RCT. Solo in uno di questi studi, l'utilizzo di talidomide in mantenimento è stato associato anche ad un vantaggio di OS. In un terzo RCT non è stato incontrato l'endpoint primario di OS. Inoltre talidomide in mantenimento è associata ad elevata tossicità, che è causa di un elevato rischio di interruzione del trattamento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Un confronto dei costi tra lenalidomide e talidomide è ritenuto poco adeguato, in considerazione della scarsa utilizzabilità di talidomide.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

In Regione Veneto, ogni anno, sulla base delle stime di consumo dei farmaci definite dai Clinici del Gruppo di Lavoro, sono stimati circa 142 pazienti con mieloma multiplo potenzialmente eleggibili a LENA in mantenimento dopo trapianto (Figura 2).



1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1 Inquadramento della patologia

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta l'1% di tutti i tumori e il 10% di quelli ematologici. In Italia la prevalenza di MM è di 40/100.000 abitanti¹ e l'incidenza è di 8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti²

Il MM è caratterizzato dalla proliferazione clonale incontrollata di plasmacellule che si accumulano nel midollo osseo e che producono elevate quantità di immunoglobuline monoclonali (componente M)^{3,4,5}.

Il MM è caratterizzato dal susseguirsi di recidive intervallate da fasi di remissione. Ad ogni recidiva, diminuisce la probabilità di risposta ai farmaci e pertanto la possibilità di controllo della malattia. Secondo l'*International Staging System*, sono state identificate tre categorie di rischio, stadio I, II e III, cui corrisponde una sopravvivenza mediana, rispettivamente, di 62, 44 e 21 mesi⁶.

In prima linea di trattamento, si distinguono pazienti candidabili a trapianto (età ≤ 70 anni e privi di comorbidità importanti) e quelli non candidabili a trapianto (età > 70 anni e/o con comorbidità importanti).

Oltre a lenalidomide, altra terapia di mantenimento è talidomide, anche se oggi è ritenuta superata.

1.2 Evidenze disponibili su lenalidomide

• **Efficacia.** L'efficacia di LENA mantenimento è stata investigata in 3 RCT. Lo studio CALGB 100104^{7,8}, condotto in pazienti trattati solo con induzione e un solo ASCT, è l'unico che ha studiato LENA mantenimento secondo lo schema e la posologia di trattamento poi autorizzati, ovvero come mantenimento dopo ASCT al dosaggio di 10 mg/die, aumentato a 15 mg/die dopo tre mesi, se tollerato. Sono stati condotti altri due studi, IFM 0400401⁹ e RV-MM-PI-209¹⁰, in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, in cui efficacia e sicurezza di LENA mantenimento sono stati studiati dopo terapia di consolidamento in pazienti che hanno ricevuto ASCT. Inoltre, nello studio RV-MM-PI-209, è stata utilizzata una posologia di LENA diversa da quella autorizzata (10 mg/die per 21 giorni in cicli da 28 giorni).

Pertanto, ai fini della valutazione dell'efficacia di LENA mantenimento, è opportuno considerare come principale lo studio CALGB, RCT condotto in doppio cieco in 460 adulti con mieloma multiplo, di età compresa tra 18 e 70 anni e con performance status ECOG 0-1. I pazienti dovevano essere in trattamento per malattia sintomatica e aver ricevuto qualsiasi regime di induzione della durata massima di 12 mesi. I regimi di induzione ricevuti potevano essere massimo due. I pazienti erano eleggibili qualora avessero raggiunto risposta completa, parziale o marginale oppure malattia stabile nei primi 100 giorni successivi al trapianto.

I pazienti arruolati avevano ricevuto un unico trapianto e nel 41% dei casi avevano ricevuto bortezomib all'interno del regime di induzione. I pazienti erano per la maggior parte (>80%) allo stadio ISS I e II. I livelli di clearance della creatinina erano ≥ 50 mL/min in circa l'88% dei pazienti e non era nota la quota di quelli con citogenetica sfavorevole e livelli di lattato deidrogenasi al di sopra del più alto livello normale.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) 90-100 giorni dopo l'ASCT, a ricevere terapia di mantenimento con LENA (10 mg/die, con possibilità di aumento a 15 mg/die dopo tre mesi) o placebo. L'endpoint primario dello studio era il tempo alla progressione (TTP). La sopravvivenza globale era un endpoint secondario (OS). Dopo l'analisi ad interim, ad un follow-up mediano di 18 mesi, è stato incontrato l'endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione (PFS) con un valore mediano di 39 mesi nel braccio LENA vs 21 mesi in quello placebo (HR 0,37; p < 0,001). Dopo questa analisi, è stato aperto il cieco ed è stato consentito il cross-over dei pazienti non in progressione dal braccio placebo a quello LENA.

Dopo un follow-up mediano di 91 mesi⁸, la PFS mediana era di 57,3 mesi nel braccio LENA vs 28,9 mesi nel gruppo placebo (HR 0,57; p < 0,001). La sopravvivenza globale (OS) mediana era di 113,8 mesi vs 84,1 mesi (HR 0,61; p < 0,0004). Il tasso di sopravvivenza globale a cinque anni è del 76% vs 64%.

Il tempo mediano al successivo trattamento di seconda linea è stato pari a 71,6 mesi vs 35,3 mesi¹¹

Non sono disponibili per lo studio CALGB analisi per sottogruppi di pazienti allo stadio III, con clearance della creatinina < 50 mL/min, con citogenetica sfavorevole, o con livelli di lattato deidrogenasi superiori al più alto livello normale. Tali sottoanalisi sono state effettuate in una metanalisi¹¹ dei tre studi CALGB 100104, IFM 0400401 e RV-MM-PI-209 e non hanno evidenziato differenza anni



di OS in tali sottogruppi, con un trend di efficacia a sfavore di LENA rispetto a placebo o sola osservazione (HR>1). Tutte queste categorie di pazienti rappresentavano una minoranza nello studio e pertanto ogni conclusione è poco esaustiva.

Figura 1. Tempo al successivo trattamento con LENA mantenimento



• **Sicurezza.** Nello studio CALGB, la durata mediana di trattamento è stata pari a 31,0 mesi con LENA vs 18,1 mesi con placebo⁸.

La frequenza di eventi avversi insorti durante il trattamento (TEAE) è stata pari a 96,0% nel braccio LENA vs 85,1% e quelli più frequenti ($\geq 20\%$ con LENA vs placebo) sono stati: neutropenia (79,0% vs 42,5%); trombocitopenia (72,3% vs 45,7%); diarrea (54,5% vs 37,6%); infezioni ed infestazioni (54,5% vs 38,0%); disordini metabolici (24,6% vs 23,1%); disordini del sistema nervoso centrale (23,7% vs 24,0%); leucopenia (22,8% vs 11,3%); anemia (21,0% vs 12,2%); disordini respiratori, toracici e mediastinici (20,5% vs 15,8%); rash (31,7% vs 21,7%). È inoltre stata rilevata un'umentata incidenza di neoplasie maligne, benigne o non classificate pari a 12,1% vs 3,6%.

La frequenza di TEAE di grado 3 o 4 è stata pari a 79,5% vs 55,2% e i più frequenti ($\geq 20\%$ con LENA) sono stati: neutropenia (59,4% vs 33,0%); trombocitopenia (37,5% vs 30,3%); infezioni ed infestazioni (29,5% vs 15,4%); leucopenia (20,1% vs 10,0%).

La frequenza TEAE seri è stata pari a 28,1% vs 12,2% e tra questi, oltre ai TEAE già citati, erano inclusi anche neutropenia febbrile (2,7% vs 0,5%); l'insorgenza di neoplasie maligne, benigne o non classificate (2,7% vs 0,5%) e la dispnea (2,7% vs 0,9%).

La frequenza TEAE che hanno causato interruzione del trattamento¹¹ è pari a 28,1% vs 2,7% nello studio CALGB e 29,7% vs 14,9% nello studio IFM.

2. PLACE IN THERAPY

LENA è la prima terapia ad oggi registrata come terapia di mantenimento dopo trapianto per il mieloma multiplo. Nella pratica clinica, un altro farmaco utilizzato nel mantenimento, seppur molto raramente, è talidomide, autorizzato in Italia come uso consolidato ai sensi della Legge 648/96. Il suo utilizzo è soggetto a Registro AIFA, che non pone tuttavia particolari vincoli di eleggibilità, se non l'obbligo di candidare pazienti che abbiano subito un trapianto entro i sei mesi precedenti.

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Lenalidomide è la prima terapia con specifica indicazione come terapia di mantenimento in pazienti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che abbiano risposto all'ASCT. Lenalidomide in mantenimento, rispetto alla sola osservazione del paziente, ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 28,4 mesi, con una riduzione del rischio di morte o progressione pari al 43% ed è stata associata anche ad un miglioramento della sopravvivenza globale (OS) di 29,7 mesi, con una riduzione del rischio di morte del 39%. Il mantenimento con lenalidomide ha altresì raddoppiato il tempo all'inizio di una successiva terapia per recidiva (da circa tre a sei anni; Figura 1).



La terapia, di durata pari a 31 mesi, è associata ad un'elevata incidenza di eventi avversi e deve pertanto essere ottimizzata, candidando i pazienti in cui il rapporto benefici/rischi è ben definito, ovvero pazienti allo stadio I e II, pazienti privi di citogenetica sfavorevole, con livelli di lattato deidrogenasi al di sotto del più alto limite normale e con clearance della creatinina < 50 mL/min.

Nel contesto assistenziale italiano è possibile utilizzare anche talidomide, autorizzata come uso consolidato ai sensi della Legge 648/96 per il trattamento di mantenimento dopo ASCT in pazienti con MM (presenza di Registro AIFA). Nella pratica clinica attuale, tuttavia, l'utilizzo di talidomide è molto scarso (nel 2018 è stato avviato solo un nuovo trattamento in mantenimento¹²). Le evidenze (vedi sotto e Tabella 1) su talidomide in mantenimento ne mostrano un impatto limitato sulla sopravvivenza, a fronte di una elevata tossicità che è causa di interruzioni del trattamento. Inoltre, l'impatto sulla PFS di talidomide in pazienti con anomalie citogenetiche ad alto rischio è ritenuto incerto ed è attesa l'insorgenza di cloni resistenti in pazienti sottoposti a prolungata esposizione al farmaco. Pertanto, talidomide non è ritenuta una strategia utilizzabile nella pratica clinica attuale, se non eccezionalmente. Nel 2018, in Regione Veneto, è stato avviato solo 1 nuovo trattamento con talidomide in mantenimento (dati Registro AIFA).

Per completezza, le evidenze relative a talidomide in mantenimento dopo trapianto sono descritte di seguito e sintetizzate in Tabella 1.

Evidenze su talidomide

• **Efficacia.** Talidomide è utilizzata molto raramente in pratica clinica come monoterapia di mantenimento nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che hanno effettuato un ASCT.

Tre RCT hanno valutato, rispettivamente, talidomide in associazione a pamidronato (vs pamidronato o vs assenza di mantenimento; Attal et al 2006)¹³, in associazione a desametasone (vs desametasone; Maiolino et al 2012)¹⁴ e in associazione a prednisone (vs assenza di mantenimento; Stewart et al 2013)¹⁵. Nell'RCT di Attal et al 2016 in quello di Maiolino et al 2012, i pazienti avevano ricevuto una terapia di induzione pre-trapianto a base di vincristina, doxorubicina e desametasone. In quello di Stewart et al, è riportato che il regime di induzione non poteva contenere bortezomib. L'utilizzo di talidomide in mantenimento dopo ASCT (Tabella 1) ha dimostrato un vantaggio di PFS (endpoint primario) in due RCT e un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da eventi scheletrici (endpoint primario) in un terzo RCT. Solo in uno di questi studi, l'utilizzo di talidomide in mantenimento è stato associato anche ad un vantaggio di OS. In un terzo RCT non è stato incontrato l'endpoint primario di OS.

In un quarto RCT¹⁶ (Myeloma IX di Morgan et al 2012), talidomide come terapia di mantenimento è stata studiata, in aggiunta a bifosfonati, sia in pazienti che avevano ricevuto ASCT che in pazienti non eleggibili a trapianto. Il regime di induzione nei pazienti candidati a trapianto era effettuato con ciclofosfamide+desametasone, cui potevano essere aggiunti talidomide o vincristina+doxorubicina. Anche in questo studio, tra i pazienti che avevano ricevuto trapianto, il mantenimento con talidomide è stato associato ad un miglioramento della PFS ma non della OS.

In ogni caso, i risultati ottenuti nei quattro studi non sono trasferibili alla pratica clinica attuale per i seguenti motivi: (i) talidomide è stata studiata in associazione ad altri farmaci, mentre oggi è utilizzata in monoterapia; (ii) la terapia di induzione cui erano soggetti i pazienti arruolati non corrisponde a quella correntemente utilizzata. Nell'attuale pratica clinica, l'induzione in pazienti candidati ad ASCT è effettuata con bortezomib¹⁷, specificatamente indicato in associazione a desametasone o a desametasone e talidomide.

• **Sicurezza.** Considerando tutti gli studi analizzati, gli eventi avversi più frequenti tra i pazienti trattati con talidomide sono stati: neuropatia periferica, tromboembolismo, infezioni, iperglicemia, edema, ipertensione, affaticamento, aspetto Cushingoide, stipsi, secchezza delle fauci, dispepsia, ansia, perdita di memoria, tremore, visione offuscata, coscienza depressa, cataratta, dispnea e lividi. Nello studio di Stewart et al, gli eventi tromboembolici sono stati riscontrati solo tra i pazienti trattati nel braccio sperimentale (7,3% vs 0; p=0,0004).



Negli studi in cui talidomide è stata associata a pamidronato e desametasone, la durata mediana di trattamento è stata, rispettivamente, di 15 e 16 mesi. L'evento avverso più frequente è stata la neuropatia periferica, che ha presentato maggior incidenza sempre tra i pazienti trattati con talidomide. Nello studio in cui talidomide è stata associata a prednisone¹⁵, il tempo mediano all'interruzione del trattamento è stato di 16,1 mesi e gli eventi avversi più frequenti con talidomide sono stati infezioni e neuropatia sensoriale.

Gli eventi avversi sono stati causa di interruzione del trattamento nel 46% dei pazienti trattati con talidomide+prednisone¹⁵ e nel 5% di quelli trattati con talidomide+desametasone (a causa di neuropatia periferica, trombosi venosa profonda e rash cutaneo)¹⁴. Il 39% dei pazienti trattati con talidomide+pamidronato ha interrotto la talidomide per eventi avversi (interruzione entro 8 mesi, con principale causa la: neuropatia periferica)¹³.

Nello studio Myeloma IX¹⁶, la durata mediana di trattamento è stata di appena 7 mesi e la principale causa di interruzione sono stati gli eventi avversi (52,2%), tra cui principalmente per parestesia (26,6%).

In un metanalisi sugli studi relativi a talidomide come terapia di mantenimento, sia dopo ASCT che in pazienti non candidabili a trapianto, è stato rilevato un aumentato rischio di eventi tromboembolici associato all'utilizzo in mantenimento di talidomide¹⁸.

In un ulteriore studio (HOVON-50) che ha valutato talidomide come terapia sia di induzione sia di mantenimento, il trattamento con talidomide nella fase di mantenimento è stato interrotto per eventi avversi nel 33% dei pazienti in tre anni di follow-up¹⁹.



Tabella 1. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Evidenze (i risultati sono espressi per trattamento vs controllo)											
Indicazione AIFA	Innovatività	Studio	Trattamento mantenimento	Controllo	Endpoint primario	OS	PFS	Follow-up mediano, mesi	Durata Trattamento mediana	% interruzione per eventi avversi	Note
LENALDOMIDE	Monoterapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali	RCT, Potenziale CALGB 100104	Lenalidomide monoterapia	Placebo	PFS	OS Mediana, mesi: 113,8 vs 84,1 (+29,7 mesi; HR 0,61) p<0,0004	PFS Mediana, mesi: 57,3 vs 28,9 (+28,4 mesi; HR 0,57) p<0,001	91 mesi		28,1% vs 2,7%	Il 4,1% dei pazienti ha ricevuto bortezomib come parte del regime di induzione. Il tempo mediano al successivo trattamento è stato pari a 71,6 mesi vs 35,3 mesi.
		RCT Attal et al 2016 in pazienti dopo ASCT	Talidomide +Pamidromato (TP)	-Pamidromato (P) -Osservazione (O)	Rischio di eventi scheletrici a 3 anni TP: 87% P: 74% O: 77% p<0,04	OS a 4 anni: TP: 87% P: 74% O: 77% p<0,04	Rischio di eventi scheletrici a 3 anni: TP: 52% P: 37% O: 36% p<0,009	circa 40 mesi dall'arruolamento circa 30 mesi dalla randomizzazione	15 mesi	Interruzione talidomide: 39% Interruzione pamidromato: 4%	Assenza di trasferibilità dei risultati per: -tipologia di regime di induzione ricevuto (era escluso bortezomib); -utilizzo di talidomide in associazione ad altri farmaci
TALIDOMIDE	Trattamento di mantenimento nel mieloma multiplo (Uso consolidato - L.648/96)	RCT Stewart et al 2013 in pazienti dopo ASCT	Talidomide +Prednisione (TPr)	Osservazione (O)	OS	OS a 4 anni: 68% vs 60% p=ns	PFS a 4 anni: 32% vs 14% p<0,0001	49,2 mesi	Tempo mediano all'interruzione: 16,1 mesi	46% nel braccio talidomide	Le principali cause di interruzione del trattamento sono gli eventi avversi
		RCT Matolino et al 2016 in pazienti dopo ASCT	Talidomide +Desametasone (TD)	Desametasone (D)	PFS	OS a 2 anni: 85% vs 70% p=ns	PFS Mediana: 36 vs 19 mesi (+17 mesi) p<0,002	27 mesi	16 mesi	5% nel braccio talidomide	Principali eventi avversi: neuropatia periferica e eventi tromboembolici
		RCT Myeloma IX Morgan et al 2012 in pazienti dopo ASCT o non candidabili ad ASCT	Talidomide +Bifosfonati (TB)	Bifosfonati (B)	PFS	OS a 3 anni: 75% vs 80% p=ns	Nei pazienti dopo ASCT: PFS Mediana: 30 vs 23 mesi (+7 mesi) p<0,003	46 vs 38 mesi	9 mesi	Nei pazienti dopo ASCT: 9 mesi	Il 52,2% delle interruzioni è avvenuta per eventi avversi

RCT: studio randomizzato e controllato



2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

La dose iniziale prevista da posologia di lenalidomide mantenimento è 10 mg/die, con possibilità di aumento a 15 mg/die dopo i primi tre mesi oppure di diminuzione a 5 mg/die in caso di scarsa tollerabilità. Nello studio CALGB, la dose mediana utilizzata è stata di 6,8 mg/die. Ad ogni modo, il costo per compressa è molto simile tra tutti i dosaggi disponibili, pertanto è stato ritenuto adeguato effettuare il calcolo dei costi considerando la dose di 10 mg/die. E' stata assunta una durata del trattamento pari a quella mediana rilevata nello studio CALGB.

La definizione del dosaggio e della durata della terapia a base di talidomide ha tenuto in considerazione quanto rilevato nei tre studi condotti in soli pazienti che avevano ricevuto ASCT^{13,14,15}. In due di questi, la dose prevista era di 200 mg/die^{14,15} e nel terzo era prevista una dose di 400 mg/die, ma la dose media utilizzata era di 200 mg/die¹³. In tutti e tre, la durata è stata di circa 16 mesi^{13,14,15}.

Un formale confronto dei costi tra le due terapie è ritenuto in ogni caso poco adeguato, dal momento che talidomide è ritenuta una terapia di marginale importanza.

I costi di lenalidomide e talidomide sono sintetizzati in Tabella 2.

Tabella 2. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento (mantenimento) utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Terapia	Durata terapia, mesi [^]	Costo*/mese**, €	Costo/efficacia nella popolazione generale		Rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) [2]			Note
			OS, mesi	Costo*/OS [1], €	Controllo da studio	Δ OS vs controllo, mesi	ICER per OS, €	
LENALIDOMIDE 10 mg/die	31,0	4.275	113,8	1.164	Placebo	+29,7	4.462	
TALIDOMIDE 200 mg/die	16,0	1.207	ND	ND	ND	ND	ND	Terapia considerata ormai superata

*I costi sono stati calcolati considerando i prezzi *ex factory*, al netto di eventuali riduzioni di legge, di sconti negoziati e di ulteriori sconti derivanti da eventuali accordi negoziali (MEA), ma al lordo di IVA 10%. [^]Durata mediana secondo rispettivi studi clinici. **1 mese = 30 giorni

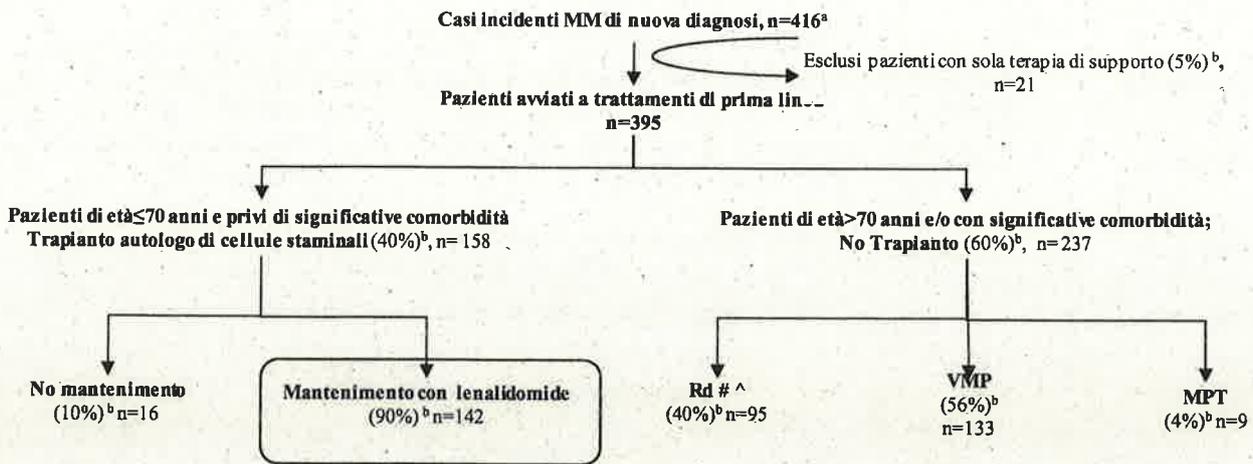
[1].Rapporto tra il costo mediano di terapia e la OS mediana [2]. L'ICER è il rapporto tra la differenza dei costi (trattamento-controllo) e la differenza tra i valori di OS mediana (trattamento-controllo)



3. Stima del numero di pazienti

Secondo le stime dei Clinici del GdL, il numero di nuovi pazienti potenzialmente candidabili ogni anno in Regione Veneto a lenalidomide mantenimento dopo trapianto è 142 (Figura 2).

Figura 2. Terapie di prima linea del mieloma multiplo e stima del numero dei pazienti



^a Per Rd, il GdL aveva espresso livello di raccomandazione «moderatamente raccomandato», secondo precedente metodologia, identificando come target pazienti che, oltre ai criteri di eleggibilità individuati dal Registro AIFA, presentino anche i seguenti criteri: (i) livelli di lattato deidrogenasi <200UI/L; (ii) assenza di alto rischio citogenetico [t(4;14); t(14;16); del17p]; (iii) assenza di insufficienza renale grave. Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad altri trattamenti di prima linea, dovrebbe essere privilegiato quello a minor costo [Raccomandazione n. 11 - Decreto n. 99 del 8 Agosto 2017].

a. Registro Tumori Veneto: numero medio di casi di mieloma multiplo diagnosticati nel biennio 2014-2015 in adulti. b. Stima dei Clinici del Gruppo di Lavoro. MPT: melfalan+prednisone+lenalidomide; Rd: lenalidomide+desametasone; VMP: bortezomib+melfalan+prednisone



METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

Criteri PICOD di ricerca:

	Lenalidomide	Talidomide
P (popolazione)	Pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali	Pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali
I (intervento)	Lenalidomide come terapia di mantenimento dopo trapianto autologo di cellule staminali	Talidomide mantenimento dopo trapianto autologo di cellule staminali
C (trattamento di controllo)	Altri trattamenti con indicazione nella popolazione in analisi o placebo	
O (outcome)	Efficacia (OS e PFS); sicurezza; qualità della vita	
D (disegno)	Studio randomizzato e controllato (RCT)	

1. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere:

Per ciascun farmaco, sono stati selezionati gli studi di cui fossero disponibili risultati pubblicati, ritenendo eleggibili solo pubblicazioni *in extenso* redatte in lingua inglese.

2. Banche dati interrogate:

- Per la revisione degli studi clinici registrati:
ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>);
EU Clinical Trials Register - EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>);
- Per la revisione della letteratura:
MEDLINE via PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>);

3. Strategia di ricerca ed esiti:

La ricerca è stata condotta come ricerca libera, considerando, per i farmaci più nuovi oggetto dell'analisi, il nome del principio attivo e, in alternativa, tutti gli eventuali codici o sigle reperibili nell'elenco degli *entry terms* reperibili nel dizionario Medical Subject Headings (MeSH: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>, link a PubMed).

I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 3

Data ultimo aggiornamento: 9 ottobre 2019.



Tabella 3. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in estenso da Medline o Cochrane CENTRAL	Studi selezionati (n)	Note
Lenalidomide	<p>Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: ((Lenalidomide OR Revlimid OR Revimid OR CC-5013 OR CC5013 OR "CC 5013") AND dexamethasone) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)</p> <p>ClinicalTrials.gov</p> <p>EudraCT MEDLINE Cochrane CENTRAL</p>	383	5	CALGB 100104 (NCT00114101, CALGB 100104)	
Talidomide	<p>Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: thalidomide Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)</p> <p>ClinicalTrials.gov</p> <p>EudraCT MEDLINE Cochrane CENTRAL</p> <p>((thalidomide AND myeloma) AND (study OR trial))</p>	249 73 1808 858	6	GBRAM0001 (NCT01296503, GBRAM0001) ISRCTN684564111 MY10 (NCT00049673, CDR0000258158)	L'RCT citato in Blood, non è stato riscontrato all'interno dei principali Database.



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Rapporto AIRTUM 2014, <http://www.registri-tumori.it/cms/>, accesso di novembre 2016
- ² I numeri del cancro in Italia 2016. <http://www.registri-tumori.it/cms/>, accesso di novembre 2016
- ³ Mieloma. Linee guida AIOM edizione 2014. <http://www.aiom.it/>, accesso di novembre 2016
- ⁴ Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117:4691-4695. *Blood* 2011; 117:4691-4695
- ⁵ Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(Suppl 6):vi133-vi137
- ⁶ Greipp PR et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-3420
- ⁷ McCarthy PL et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-81
- ⁸ Holstein SA et al. Updated analysis of CALGB 100104 (Alliance): a randomised phase III study evaluating lenalidomide vs placebo maintenance after single autologous stem cell transplant for multiple myeloma. *Lancet Haematol.* 2017; 4(9): e431-e442
- ⁹ Attal M et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-91
- ¹⁰ Palumbo A et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895-905
- ¹¹ McCarthy PL et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35:3279-3289
- ¹² Trattamenti avviati con Thalidomide in Veneto nel 2017 secondo Registro AIFA. Accesso del 22/10/2019
- ¹³ Attal M et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2006;108:3289-3294
- ¹⁴ Maiolino A et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am. J. Hematol* 2012; 87:948-952
- ¹⁵ Stewart AK et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood.* 2013; 121(9):1517-1523
- ¹⁶ Morgan J et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012; 119(1):7-15
- ¹⁷ Bortezomib. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- ¹⁸ Gao M et al. Thalidomide treatment for patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.
- ¹⁹ Lokhorst HM et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;115:1113-1120

