



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**POMALIDOMIDE - IMNOVID®**

**Indicazione in esame:**

in associazione a desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Raccomandazione n. 1**

data di redazione: ottobre 2015

Documento approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

### **Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

#### **Membri (votanti)**

SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)  
ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
AMBROSETTI Achille, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
CONFORTI Anita, Ricercatrice Servizio di Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
DONATO Daniele, Direttore Sanitario ff - Azienda Ospedaliera Padova  
FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale - SIMG  
GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 9 Treviso  
LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS - Verona  
REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova  
RODEGHIERO Francesco, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 6 Vicenza  
SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova  
TAGARIELLO Giuseppe, Direttore UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 8 Asolo  
ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

#### **Supporto metodologico**

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

#### **Segreteria**

RONI Chiara Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto  
TROJNIAK Marta Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

#### Riferimenti

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto  
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco  
[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.farmaci@regione.veneto.it](mailto:cruf.farmaci@regione.veneto.it)

## METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.

## SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	IMNOVID
Principio Attivo	Pomalidomide
Ditta Produttrice	Celgene Europe Ltd
ATC	L04AX06
Formulazione	Capsule rigide
Dosaggio	4 mg/die nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni
Categoria Terapeutica	Altri immunosoppressori
Indicazioni oggetto di valutazione	Imnovid, in associazione con desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio sanitario nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web all'indirizzo <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a> . Innovazione terapeutica riconosciuta.
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, internista (RNRL).
Prezzo SSR	IMNOVID*21CPS 1MG IMNOVID*21CPS 2MG €7.818,90* IMNOVID*21CPS 3MG (prezzo unico per tutti i dosaggi) IMNOVID*21CPS 4MG
Ulteriori condizioni negoziali	Accordo di Success Fee: fornitura gratuita senza fatturazione contestuale dei primi due cicli di trattamento per tutti i pazienti. Tutti i cicli di terapia (inclusi i primi due) saranno fatturati alle strutture sanitarie richiedenti solo nel caso in cui il paziente prosegua con il terzo ciclo di trattamento.
Registro AIFA	Si Il paziente è eleggibile al trattamento se: – età ≥ 18 anni; – diagnosi di mieloma multiplo recidivato e refrattario; – ha ricevuto almeno due precedenti linee di trattamento, contenenti sia bortezomib sia lenalidomide; – dimostrata progressione di malattia durante l'ultima terapia; – non ha già ricevuto precedentemente pomalidomide; – accettazione da parte del/della paziente delle misure contraccettive previste dal programma di prevenzione delle gravidanze.

Gazzetta Ufficiale n. 180 del 5 agosto 2015, \*Prezzo massimo di cessione ospedaliera, IVA 10% esclusa.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### Quesito clinico N. 1

E' raccomandato l'utilizzo di pomalidomide in associazione a desametasone, nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia?

### Raccomandazione: **MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: favorevole*

*evidenze considerate di qualità: moderata*

*alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti*

*costo rispetto alle alternative: superiore*

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti): 12 "Moderatamente Raccomandato".

Commento: Il mieloma multiplo refrattario o recidivato e refrattario, dopo fallimento di almeno due linee di terapia contenenti sia bortezomib che lenalidomide, ha una prognosi scarsa, per cui non esiste una terapia standard. La terapia palliativa o l'inclusione in studi clinici sono spesso l'unica soluzione di trattamento.

Pomalidomide è un agente immunomodulante, analogo di talidomide e lenalidomide. Nello studio registrativo di fase III, randomizzato, condotto in aperto in 455 pazienti con mieloma multiplo refrattario o recidivato-refrattario dopo almeno due terapie (inclusi lenalidomide e bortezomib), pomalidomide in aggiunta a desametasone a basso dosaggio ha aumentato (vs desametasone ad alte dosi) sia la sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS, endpoint primario: 3,6 vs 1,8 mesi; HR 0,45 p<0,001) sia la sopravvivenza globale (12,7 vs 8,1 mesi; HR 0,74, p=0,0285).

Pomalidomide presenta un profilo di tollerabilità discreto. I principali eventi avversi insorti più frequentemente con pomalidomide sono stati: infezioni e infestazioni (68%); anemia (52%); citopenie (13-51%); eventi gastrointestinali (15-22%); tosse e dispnea (ciascuno nel 20%); eventi muscolo-scheletrici (16-17%); affaticamento (34%); ipertensione (27%); edema periferico (17%); tremori (12%); neuropatia periferica (15%); eventi tromboembolici (3,3%). La frequenza di insufficienza renale correlata al trattamento è stata del 5,1% con pomalidomide vs 2,6% con il controllo. L'incidenza di eventi avversi seri è stata del 61% vs 53% e le interruzioni di trattamento per eventi avversi dell'8,7% vs 10,7%.

La qualità delle evidenze è stata ritenuta dal Panel di grado moderato: la principale criticità risiede nella scelta di condurre uno studio in aperto con un endpoint primario surrogato, la PFS. La scelta del comparatore è giustificabile considerando che non esiste una terapia standard di comprovata efficacia. Per quanto riguarda la trasferibilità dei risultati, è da notare che nello studio sono stati arruolati pazienti con mieloma multiplo in progressione entro 60 giorni dall'ultima terapia escludendo quelli con clearance della creatinina < 45mL/min, insufficienza cardiaca (classe NYHA III-IV) o recente infarto miocardico e neuropatia periferica di grado ≥2.

Le possibili alternative terapeutiche sono ritenute meno soddisfacenti rispetto a pomalidomide e, non potendo identificare uno standard di trattamento, il costo della terapia è stato confrontato con il comparatore dello studio clinico (desametasone ad alto dosaggio) risultando essere nettamente superiore.

## SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Il trattamento del mieloma multiplo (MM) recidivato e/o refrattario prevede l'utilizzo di inibitori del proteasoma (bortezomib), agenti immunomodulanti (lenalidomide, talidomide) o, in ultima analisi, bendamustina (autorizzato in Italia come uso consolidato, ai sensi della Legge 648/96). Tali farmaci possono essere variamente combinati tra loro, con chemioterapici convenzionali e/o con cortisonici. In caso di recidiva è possibile il ritrattamento con l'ultimo regime utilizzato. Nei casi di refrattarietà all'ultima terapia è sempre raccomandato l'utilizzo di un trattamento alternativo. Dopo fallimento di almeno due linee di terapia contenenti bortezomib e lenalidomide, la prognosi è scarsa (sopravvivenza mediana 5-9 mesi<sup>i,iii</sup>) e spesso le uniche alternative sono l'inclusione in studi clinici o la terapia palliativa<sup>iii</sup>.

Pomalidomide, analogo di talidomide e lenalidomide, è un agente immunomodulante con attività tumoricida anti-mieloma diretta ed è il primo farmaco specificamente indicato per il MM recidivato e refrattario dopo almeno due precedenti terapie contenenti sia bortezomib che lenalidomide.

Pomalidomide è teratogena nei ratti e nei conigli, pertanto è controindicata in gravidanza e in donne potenzialmente fertili o in pazienti di sesso maschile che non siano in grado di osservare le misure contraccettive previste dal programma di prevenzione della gravidanza.

La dose raccomandata è di 4 mg/die, una volta al giorno, per via orale, nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni; deve essere assunta in aggiunta a desametasone, 40 mg/die, per via orale, una volta al giorno, nei giorni 1, 8, 15 e 22<sup>iv</sup>.

L'**efficacia** di pomalidomide è stata valutata nello studio randomizzato e controllato (RCT) di fase III, condotto in aperto in 455 pazienti adulti affetti da mieloma multiplo refrattario o recidivato e refrattario, resistente sia a lenalidomide sia a bortezomib (**studio NIMBUS**)<sup>v</sup>. Sono stati inclusi pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con MM refrattario o recidivato e refrattario<sup>1</sup> ad almeno due precedenti cicli consecutivi di terapia contenenti bortezomib e lenalidomide (in monoterapia o in associazione) e con evidenza di progressione entro 60 giorni dall'ultima terapia. Erano inoltre inclusi pazienti che avevano mostrato intolleranza al bortezomib (dopo almeno due cicli).

Erano esclusi i soggetti che presentavano: **(i)** eleggibilità a trapianto autologo di cellule staminali; **(ii)** resistenza ad alte dosi di desametasone; **(iii)** clearance della creatinina <45 mL/min, **(iv)** neuropatia periferica di grado ≥2; **(v)** malattie cardiache (insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV; infarto del miocardio nei 12 mesi precedenti; angina instabile o scarsamente controllata) **(vi)** elevati livelli di enzimi epatici e bilirubina.

I pazienti arruolati<sup>v,vi</sup> avevano un'età media di 64 anni (solo l'8% aveva un'età ≥ 75 anni); avevano ricevuto una mediana di 5 precedenti linee terapeutiche ed erano risultati refrattari a lenalidomide e/o bortezomib (ad entrambi nel 75% dei casi); il 15% era risultato intollerante a bortezomib; l'81% aveva un ECOG PS compreso tra 0-1<sup>2</sup>; il 63% aveva MM di stadio I-II<sup>3</sup>.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere cicli di 28 giorni di pomalidomide (4 mg/die per 21 giorni) in associazione a desametasone a basse dosi (40 mg/die ogni 7 giorni) o di desametasone ad alte dosi (40 mg/die nei giorni 1-4, 9-12, 17-20). Nei pazienti con età >75 anni, il dosaggio di desametasone è stato ridotto a 20 mg/die. Dopo progressione, ai pazienti del braccio di controllo era data la possibilità di essere trattati con sola pomalidomide<sup>v</sup>. La randomizzazione è stata stratificata sulla base dell'età (≤ 75 anni vs > 75 anni), stato della malattia (refrattaria vs recidivata e refrattaria vs intolleranza a bortezomib) e numero di precedenti trattamenti (2 vs 3 o più).

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), secondo i criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG), valutata nella popolazione *intention to treat*. I

<sup>1</sup> I pazienti erano considerati **refrattari** se erano progrediti durante o nell'arco di 60 giorni di trattamento con bortezomib e lenalidomide (e avevano sviluppato progressione di malattia durante o nell'arco di 60 giorni dal completamento del loro ultimo trattamento). I pazienti erano considerati **recidivati e refrattari** se avevano raggiunto almeno una parziale risposta a precedente trattamento con bortezomib o lenalidomide, o entrambi, ma erano progrediti nell'arco di 6 mesi (ed avevano sviluppato progressione di malattia durante o nell'arco di 60 giorni dal completamento del loro ultimo trattamento).

<sup>2</sup> Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 e 5, in cui 0 indica che il paziente è attivo; 1 che non è in grado di svolgere attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria; 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività; punteggi superiori indicano gradi di disabilità crescenti.

<sup>3</sup> La stadiazione del mieloma multiplo secondo l'International Staging System identifica tre categorie di rischio, stadio I, II e III, cui corrisponde una sopravvivenza mediana di 62, 44 e 21 mesi, rispettivamente.

principali endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS); il tasso di risposta globale (ORR: percentuale di pazienti che aveva raggiunto almeno una risposta parziale in accordo ai criteri IMWG), il tempo di progressione (TPP), la durata della risposta, la sicurezza e la qualità di vita dei pazienti<sup>v</sup>.

Dopo un follow-up mediano di 4,2 mesi, la PFS mediana è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con pomalidomide e basse dosi di desametasone rispetto al braccio di controllo: 15,7 vs 8,0 settimane rispettivamente (corrispondenti a 3,6 mesi vs 1,8 mesi; HR 0,45 p<0.001) secondo l'analisi dell'*Independent Response Adjudication Committee (IRAC)* riportata in EPAR e pubblicata nel Registro ClinicalTrials.gov<sup>vii</sup>. La risposta è stata del 16,6% vs 3,9% (p<0,001, IRAC)<sup>vi</sup>.

Al completamento dell'analisi primaria, ai pazienti in trattamento con alte dosi di desametasone era data la possibilità di essere trattati con pomalidomide e basse dosi di desametasone anche in assenza di progressione<sup>v</sup>. Dopo un follow-up mediano di 10,0 mesi la OS è stata significativamente aumentata da pomalidomide e basse dosi di desametasone rispetto al braccio di controllo (12,7 vs 8,1 mesi; HR 0,74, p=0,0285). Dopo aggiustamento per il cross-over, la OS mediana nel braccio di controllo è risultata pari a 5.7 mesi<sup>viii</sup>. La ORR dopo 10 mesi è stata del 31% vs 10% (p<0,0001) e ha avuto una durata mediana di 7,0 vs 6,1 mesi (p=0,0631)<sup>v</sup>.

La qualità della vita è stata valutata utilizzando tre questionari (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D) somministrati all'inclusione, all'inizio di ciascun ciclo e alla sospensione del trattamento. Dopo il follow-up mediano di 10 mesi, l'analisi cross-sectional dei punteggi relativi a 433 pazienti (82% refrattari sia a lenalidomide che a bortezomib), ha mostrato differenze significative in favore di pomalidomide associato a basse dosi di desametasone in cinque degli otto domini clinicamente rilevanti ("physical functioning, emotional functioning, health utility, fatigue, side effects of treatment"); per i restanti 3 domini ("global health status, pain, disease symptoms") non sono state riscontrate differenze significative tra i due bracci di trattamento. L'analisi longitudinale degli score ha inoltre dimostrato il progressivo miglioramento nel tempo di 7 su 8 domini clinicamente rilevanti (eccetto "disease symptoms")<sup>ix</sup>.

**Tollerabilità:** i principali eventi avversi insorti con incidenza maggiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo sono stati rispettivamente: infezioni e infestazioni (68% vs 53%); anemia (52% vs 51%); neutropenia (51% vs 21%); affaticamento (34% vs 27%); trombocitopenia (30% vs 29%); piressia (27% vs 23%); diarrea (22% vs 19%); costipazione (22% vs 15%); dolore lombare (20% vs 16%); dispnea (20% vs 14%); tosse (20% vs 10%); dolore osseo (17% vs 13%); edema periferico (17% vs 11%); spasmi muscolari (16% vs 7%); nausea (15% vs 11%); neuropatia periferica (15% vs 11%); leucopenia (13% vs 5%); tremori (12% vs 8%); neutropenia febbrile (10% vs <1%); eventi tromboembolici (3,3% vs 2,0%). L'insufficienza renale correlata al trattamento è insorta nel 5,1% dei pazienti nel braccio sperimentale vs 2,6% nel braccio di controllo<sup>v,vi</sup>.

I principali eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequenti con pomalidomide e basse dosi di desametasone rispetto ad alte dosi di desametasone sono stati: infezioni e infestazioni; anemia; neutropenia; trombocitopenia; polmoniti; neutropenia febbrile. L'incidenza di eventi avversi seri è stata del 61% vs 53% e le interruzioni di trattamento per eventi avversi dell'8,7% vs 10,7%<sup>v</sup>.

Si segnala inoltre che in data 23 aprile 2015 è stata diffusa una nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e AIFA con oggetto: "Nuove importanti raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di grave epatotossicità, malattia polmonare interstiziale e insufficienza cardiaca". In questa nota viene riportato che "La revisione condotta dalle Autorità Europee nell'ambito dei regolari controlli sulla sicurezza ha concluso che pomalidomide può causare grave epatotossicità (epatite acuta), ILD (malattia polmonare interstiziale) e insufficienza cardiaca. La revisione di sicurezza di pomalidomide si è basata sulla valutazione di dati provenienti da studi clinici, da segnalazioni derivanti dalla pratica clinica e da pubblicazioni di casi clinici. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto sarà aggiornato in modo da comprendere questi nuovi rischi identificati"<sup>ix</sup>.

**Qualità delle evidenze:** lo studio NIMBUS è l'unico studio di fase III condotto in aperto verso alte dosi di desametasone. La scelta del comparatore è giustificabile considerando che non esiste una terapia standard di comprovata efficacia nella specifica indicazione oggetto di valutazione. Per esempio, il NICE<sup>xi</sup> non ritiene desametasone ad alte dosi un comparatore adeguato, in quanto non è una terapia utilizzata nella normale pratica clinica in UK. L'ente inglese sottolinea inoltre che a causa degli effetti potenzialmente tossici associati all'alto dosaggio di desametasone nel braccio di controllo, il beneficio di pomalidomide potrebbe essere stato sovrastimato.

Si segnala inoltre che la scelta di consentire il *cross-over* dei pazienti del braccio di controllo al trattamento con pomalidomide può aver alterato la stima della reale OS tra questi soggetti<sup>vi</sup>.

Per quanto riguarda la trasferibilità dei risultati, si segnala che i pazienti eleggibili allo studio, al momento dell'inclusione, dovevano presentare progressione entro 60 giorni dall'ultima terapia di salvataggio e che i pazienti ultrasessantacinquenni avevano ricevuto un dosaggio ridotto di desametasone. E' da notare infine che le seguenti categorie di pazienti rappresentavano una minoranza nello studio registrativo: pazienti (i) di età >75 anni; (ii) intolleranti a precedente terapia con Bortezomib; (iii) con MM in stadio III; (iv) con performance status ECOG 2-3. Sono stati esclusi pazienti con clearance della creatinina <45mL/min, insufficienza cardiaca (classe NYHA III-IV) o recente infarto miocardico e neuropatia periferica di grado  $\geq 2^v$ .

**Costi:** il costo del trattamento con pomalidomide e basse dosi di desametasone, calcolato considerando come durata della terapia la mediana della PFS dello studio clinico NIMBUS<sup>v,vi</sup>, è di circa € 31.000 (Tabella 1). La ditta ha contrattato con AIFA un accordo di Success Fee, che prevede la fornitura gratuita senza fatturazione contestuale dei primi due cicli di trattamento per tutti i pazienti; tutti i cicli di terapia (inclusi i primi due) saranno successivamente fatturati alle strutture sanitarie richiedenti solo nel caso in cui il paziente prosegua con il terzo ciclo di trattamento. Considerando che ogni ciclo dura circa un mese (28 giorni), sulla base della curva di PFS dello studio NIMBUS è stato stimato che la percentuale di pazienti non responder dopo due mesi di terapia è approssimativamente il 20%. Ipotizzando una riduzione del 20% al costo sopra calcolato, il costo di una terapia con pomalidomide e basse dosi di desametasone è pari a circa € 25.000. Considerando che oggi in Italia non esiste uno standard di trattamento alternativo e che questi pazienti sono candidati prevalentemente a terapie palliative o al reclutamento in studi clinici, è stato scelto come confronto il comparatore dello studio clinico, cioè desametasone ad alto dosaggio (480 mg/ciclo). Il costo della terapia con pomalidomide e basse dosi di desametasone risulta essere nettamente superiore a quello di alte dosi di desametasone.

**Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.**

Schema di terapia	Farmaco	Schedula	Costo/ciclo	Durata terapia (N cicli)	Costo terapia* (al lordo del Success Fee - IVA esclusa)	Costo terapia (al netto del Success Fee - IVA esclusa)
POM + LD	POM	4 mg/die per 21 giorni ogni 28 giorni	€7.819*	4 cicli°	€31.276	€25.020**
	LD	40 mg/die nei giorni 1,8,15,22 ogni 28 giorni	€ 20§		€80	€80
	<b>Totale schema</b>					<b>€31.356</b>
HD	HD	40 mg/die nei giorni 1-4, 9-12, 17-20 ogni 28 giorni	€ 60§	2 cicli°	€ 120	€ 120

**HD:** Desametasone ad alto dosaggio **LD:** Desametasone a basso dosaggio **POM:** Pomalidomide.

\*Prezzo massimo di cessione ospedaliera, IVA 10% esclusa. §Prezzo ex-factory IVA 10% esclusa; °Stima numero cicli sulla base della PFS mediana dello studio registrativo di fase III. \*\*L'accordo di Success Fee prevede la non fatturazione dei primi due cicli di terapia per i pazienti non responder al secondo ciclo. Sulla base della curva di PFS dello studio registrativo, si ipotizza una percentuale di risparmio del 20% circa in funzione dei pazienti che non risponderanno dopo il secondo ciclo di terapia.



## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>i</sup> Gooding S et al. Double Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Clinical Outcomes and Real World Healthcare Costs. PLoS One 2015,10(9):e0136207
- <sup>ii</sup> Kumar SK et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter International Myeloma Working Group study. Leukemia 2012, 26:149–157
- <sup>iii</sup> Mieloma. Linee guida AIOM edizione 2014
- <sup>iv</sup> Pomalidomide (Imnovid). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- <sup>v</sup> Miguel JS et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet Oncol 2013; 14: 1055–66
- <sup>vi</sup> Pomalidomide (Imnovid). European Public Assessment Report (EPAR)
- <sup>vii</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01311687>. Accesso del 07/10/2015
- <sup>viii</sup> Morgan G et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. Br J Haematol 2014 Nov 18. doi: 10.1111/bjh.13227
- <sup>ix</sup> Song KW et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Haematologica 2014; doi:10.3324/haematol.2014.112557
- <sup>x</sup> Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Pomalidomide (Imnovid®): Nuove importanti raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di grave epatotossicità, malattia polmonare interstiziale e insufficienza cardiaca.
- <sup>xi</sup> Burke MJ et al. NICE guidance on pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. Lancet Oncology 2015,16:492-493