Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI

Mieloma multiplo recidivato o refrattario

CARFILZOMIB (KYPROLIS®)

Trattamento, in associazione a lenalidomide e desametasone (KRd) o con solo desametasone (Kd), di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia

DARATUMUMAB (DARZALEX®)

Trattamento, in associazione con lenalidomide e desametasone (DRd), o con bortezomib e desametasone (DVd), di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia

Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia

ELOTUZUMAB (EMPLICITI®)

Trattamento, in associazione a lenalidomide e desametasone (ERd), di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia

IXAZOMIB (NINLARO®)

Trattamento, in associazione a lenalidomide e desametasone (IRd), di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia

Raccomandazione n. 16
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
MINESSO 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:

A. una raccomandazione che terrà conto di:
- **A.1.** criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- **A.2.** 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];
- **A.3.** *place in therapy*;

B. 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 m^2 (1,7 m^2 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**
SCHEDA DEI FARMACI **8**
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI **10**
Farmaco: Carfilzomib (Kyprolis®) - KRd 11
Farmaco: Carfilzomib (Kyprolis®) - Kd 12
Farmaco: Daratumumab (Darzalex®) - associazioni 14
Farmaco: Elotuzumab (Empliciti®) 16
Farmaco: Ixazomib (Ninlaro®) 17
Farmaco: Daratumumab (Darzalex®) - monoterapia 18
1. ANALISI DELLE EVIDENZE **21**
1.1 Inquadramento della patologia 21
1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione 21
CARFILZOMIB 21
DARATUMUMAB 24
ELOTUZUMAB 27
IXAZOMIB 28
2. PLACE IN THERAPY **30**
2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano 30
2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano 34
2.3 Sintesi del *place in therapy* 36
3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI **37**
METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI **39**
BIBLIOGRAFIA **42**

ACRONIMI

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CNEC	Centro Nazionale per l'Eccelenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
DRd	daratumumab + lenalidomide+ desametasone
DVd	daradumumab + bortezomib + desametasone
EA	eventi avversi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERd	elotuzumab + lenalidomide + desametasone
es.	esempio
ev	endovena
fl	fiala
GdL	Gruppo di Lavoro
GRADE	Grading Of Recommendations, Assessment, Development And Evaluation
GU	gazzetta ufficiale italiana
GVHD	graft versus host disease
HR	hazard ratio
HTA	health technology assessment
ICER	rapporto incrementale costo/efficacia
IRCCS	istituto di ricovero e cura a carattere scientifico
IRd	ixazomib + lenalidomide + desametasone
Kd	carfilzomib + desametasone
Kg	chilogrammi
KRd	carfilzomib + lenalidomide + desametasone
MEA	managed entry agreements
mg	milligrammo
MM	mieloma multiplo
n.d.	non disponibile
OR	odds ratio
ORR	tasso di risposta complessiva
os	somministrazione orale
OS	sopravvivenza globale
OSP	prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile
PFS	sopravvivenza libera da progressione
PS	performance Status
RCT	studio randomizzato e controllato
Rd	lenalidomide + desametasone
RNRL	ricetta non ripetibile limitativa
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
Vd	bortezomib + desametasone

SCHEDA DEI FARMACI

Principio Attivo	**CARFILZOMIB**	**DARATUMUMAB**
Nome Commerciale	**KYPROLIS® [1]**	**DARZALEX® [2]**
Ditta Produttrice	Amgen srl	Janssen-Cilag spa
ATC	L01XX45	L01XC24
Formulazione	Polvere per soluzione per infusione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	60 mg; 30 mg; 10 mg	100 mg, 400 mg
Categoria Terapeutica	Altri agenti antineoplastici	Agenti antineoplastici – anticorpi monoclonali
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento, in associazione con lenalidomide e desametasone (KRd) o con solo desametasone (Kd), di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia	Trattamento, in associazione con lenalidomide e desametasone (DRd), o con bortezomib e desametasone (DVd), di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.
Posologia	• **KRd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Carfilzomib (ev): ciclo 1: 20 mg/m^2 nei giorni 1,2; 27 mg/m^2 nei giorni 8,9,15,16; cicli 2-12: 27 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16; cicli ≥13: 27 mg/m^2 nei giorni 1,2,15,16 Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21 Desametasone (os o ev): 40 mg/die, nei giorni 1,8,15,22 • **Kd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Carfilzomib (ev): ciclo 1: 20 mg/m^2 nei giorni 1,2; 56 mg/m^2 nei giorni 8,9,15,16; cicli ≥2: 56 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16 Desametasone: 20 mg (os o ev), nei giorni 1,2,8,9,15,16,22,23	• **DRd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Daratumumab (ev): cicli 1-2 (sett. 1-8): 16 mg/Kg/sett; cicli 3-6 (sett. 9-24): 16 mg/Kg q2w; cicli ≥7 (sett ≥25): 16 mg/Kg q4w. Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21 Desametasone (os): 40 mg/sett • **DVd:** Daratumumab (ev): cicli da 21 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: cicli 1-3 (sett 1-9): 16 mg/Kg/sett; cicli 4-8 (sett 10-24) 16 mg/Kg/ciclo dalla sett 10; dalla sett 25 in poi: 16 mg/Kg ogni 4 settimane. Bortezomib (sc o ev), max 8 cicli da 21 giorni: 1,3 mg/m^2 nei giorni 1, 4, 8 e 11. Desametasone (os), secondo studio, per os: 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ogni ciclo con bortezomib • **Daratumumab monoterapia:** Daratumumab, (ev): cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: cicli 1-2 (sett 1-8): 16 mg/Kg/sett; cicli 3-6 (sett 9-24): 16 mg/Kg ogni 2 sett; cicli ≥7 (sett ≥25) (a progressione): 16 mg/Kg ogni 4 settimane
Farmaco orfano	sì	sì
Innovazione terapeutica	no	sì per le associazioni: INNOVATIVITA'(nel Fondo fino al 18/04/2021) per la monoterapia: NON INNOVATIVO
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Registro AIFA – Centri individuati dalla Regione	H – Registro AIFA – Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	60 mg, 1 fl - € 1.271,11 30 mg, 1 fl - € 635,55 10 mg, 1 fl - € 211,85	100 mg, 1 fl - € 471,01; 400 mg, 1 fl - € 1.884,06
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN, cost sharing, capping	Sconto SSN (pay back semestrale alle Regioni)
Registro AIFA	**Criteri di eleggibilità:** - età ≥18 anni; - mieloma multiplo precedentemente trattato; - per KRd, rispetto del piano di prevenzione del rischio teratogenicità **Criteri di esclusione** - progressione durante il trattamento con inibitori del proteasoma; - per KRd, in caso di precedente trattamento con lenalidomide, i pazienti non devono essere progrediti nei primi 3 mesi di terapia oppure in qualsiasi momento se il trattamento con lenalidomide è quello immediatamente precedente e non devono essere intolleranti a lenalidomide	**Criteri di eleggibilità:** - età ≥18 anni; - mieloma multiplo precedentemente trattato - per DRd: rispetto del piano di prevenzione del rischio teratogenicità **Criteri di esclusione** - utilizzo di daratumumab in precedenti linee di terapia; - per DVd: esclusi pazienti refrattari o intolleranti a bortezomib, carfilzomib; - per DLd: esclusi pazienti refrattari o intolleranti a lenalidomide

[1].GU n. 231 del 03/10/2016 e n. 298 del 22/12/2017 **[2].**GU n.153 del 03/07/2017, n. 90 del 18/04/2018 e n. 92 del 18/04/2019

Principio Attivo	**ELOTUZUMAB**	**IXAZOMIB**
Nome Commerciale	**EMPLICITI® [3]**	**NINLARO® [4]**
Ditta Produttrice	Bristol-Myers Squibb srl	Takeda Italia spa
ATC	L01XC23	L01XX50
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Capsule rigide
Dosaggio	300 mg, 400 mg	2,3 mg, 3,0 mg, 4,0 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici – anticorpi monoclonali	Altri agenti antineoplastici
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento, in associazione con lenalidomide e desametasone (ERd), di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia	Trattamento, in combinazione con lenalidomide e desametasone (IRd), del mieloma multiplo in pazienti sottoposti ad almeno una precedente terapia
Posologia	• **ERd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Elotuzumab (ev): cicli 1 e 2: 10 mg/kg nei giorni 1,8,15,22; cicli≥3: 10 mg/kg nei giorni 1,15. Lenalidomide (os), per os: 25 mg/die, nei giorni 1-21; Desametasone (os): cicli 1 e 2: 28 mg nei giorni 1,8,15,22; cicli≥3: 28 mg nei giorni 1,15; 40 mg nei giorni 8,22	• **IRd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Ixazomib (os): 4 mg/die nei giorni 1,8,15 Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21 Desametasone (os): 40 mg nei giorni 1,8,15,22 Il trattamento con ixazomib in combinazione con lenalidomide e desametasone per più di 24 cicli deve basarsi su una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio, in quanto i dati disponibili sulla tollerabilità e la tossicità oltre il 24° ciclo di trattamento sono limitati.
Farmaco orfano	no	sì
Innovazione terapeutica	no	no
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Registro AIFA – Centri individuati dalla Regione	H – Registro AIFA – Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo (RNRL).
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	300 mg, 1 fl - € 1.243,63 400 mg, 1 fl - € 1.658,17	2,3 mg, 3 (3 × 1) cps - € 7.479,22; 3,0 mg, 3 (3 × 1) cps - € 7.479,22; 4,0 mg, 3 (3 × 1) cps - € 7.479,22.
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN	Sconto SSN
Registro AIFA	**Criteri di eleggibilità:** - età ≥18 anni; - utilizzo in II, III, IV linea; - rispetto del piano di prevenzione del rischio teratogenicità **Criteri di esclusione:** - refrattarietà o intolleranza a lenalidomide; - utilizzo di elotuzumab in precedenti linee	**Criteri di eleggibilità:** - età≥18 anni; - ECOG PS 0-2; - utilizzo in ≥III linea consentito in tutti i pazienti - utilizzo in II linea solo in presenza di citogenetica sfavorevole [del (17); t (4;14); t(14;16)], rilevata mediante FISH; **Criteri di esclusione:** - malattia da rigetto (Graft Versus Host Disease - GVHD) attiva in pazienti che hanno subito trapianto allogenico; - coinvolgimento del sistema nervoso centrale; - refrattarietà o intolleranza a lenalidomide; - refrattarietà a inibitore del proteasoma (es. bortezomib, carfilzomib)

[3].GU n. 74 del 29/03/2017 **[4].**GU n. 57 del 08/03/2019

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

Farmaco	Regimi di terapia	Linea	Livello di raccomandazione	Nuovi pazienti/anno stimati in Regione Vento, n		Note
				per singolo regime di terapia	complessivi per farmaco	
Carfilzomib	**KRd**	≥ II linea	POSITIVO DEBOLE	25	128	Per le posologie vedi "Scheda dei farmaci" (pag. 8 e 9)
	Kd	≥ II linea	POSITIVO DEBOLE	103		
Daratumumab	**DRd**	≥ II linea	POSITIVO DEBOLE	45	160	
	DVd	≥ II linea	POSITIVO DEBOLE	98		
	Monoterapia	≥ III linea	NEGATIVO DEBOLE	17		
Elotuzumab	**ERd**	≥ II linea	POSITIVO DEBOLE	10	10	
Ixazomib	**IRd**	≥ II linea	POSITIVO DEBOLE	15	15	

L'utilizzo di tali farmaci dipenderà dalle precedenti terapie ricevute, dalle risposte ai trattamenti e dalle comorbidità dei pazienti. Il *place in therapy* è illustrato in Figura 1.

Terapie con lenalidomide (KRd, DRd, ERd, IRd; utilizzo in ≥II linea): ciascuna tripletta ha dimostrato superiorità vs Rd in termini di PFS (Tabella 6a). Considerando i Registri AIFA, i pazienti già trattati con lenalidomide in mantenimento (ovvero fino a progressione di malattia) non potranno ricevere queste terapie nella linea successiva e le triplette KRd e IRd, non possono essere utilizzate in pazienti refrattari a inibitori del proteasoma.

DRd è attesa essere la terapia utilizzata con maggior frequenza, in quanto ha dimostrato il maggior vantaggio di efficacia in termini di riduzione del rischio di morte o progressione (HR più basso), seguita da KRd. Lo schema di trattamento studiato per KRd prevedeva somministrazione di carfilzomib per massimo 18 cicli e Rd fino a progressione. Dato il profilo di sicurezza, KRd non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con comorbidità cardiovascolari, qualora non adeguatamente controllate. ERd trova la collocazione più idonea nella malattia a decorso indolente e/o con un tempo dalla diagnosi superiore alla mediana da studio (ovvero ≥3,5 anni), indipendentemente dal numero di precedenti linee somministrate (il Registro AIFA blocca in caso di quattro o più linee di trattamento precedenti); in tale setting, sulla base delle evidenze, è atteso il maggior vantaggio di efficacia e farmacoeconomico. IRd avrà un utilizzo piuttosto limitato per effetto dei criteri di eleggibilità del Registro AIFA che, coerentemente con le evidenze, ne permettono l'utilizzo in II linea solo in pazienti ad alto rischio citogenetico e in tutti gli altri pazienti solo dalla terza linea in poi. In ogni caso, considerando il confronto indiretto con le altre terapie, il GdL ritiene che il maggior vantaggio di IRd sia la via di somministrazione interamente orale, pertanto dovrebbe essere considerata in pazienti non idonei a ricevere trattamenti infusivi.

Considerando i costi dei farmaci, DRd è la terapia più costosa e KRd la meno costosa. Considerando i costi di somministrazione per le terapie infusive (KRd, DRd, ERd), DRd è la terapia più vantaggiosa, mentre KRd è la più svantaggiosa. IRd è l'unica tripletta interamente orale (Tabella 7).

Terapie senza lenalidomide (DVd, Kd; utilizzo in ≥II linea): tali terapie possono essere utilizzate in pazienti che hanno ricevuto un agente immunomodulante nell'ultima linea di terapia. DVd e Kd hanno dimostrato superiorità vs Vd in termini di PFS (Tabella 6b). Secondo i blocchi del Registro AIFA, entrambe le terapie non possono essere utilizzate in pazienti refrattari a precedenti inibitori del proteasoma.

L'utilizzo di queste terapie in seconda linea è atteso in pazienti trattati in prima linea con regimi a base di lenalidomide e, in tale *setting*, DVd è attesa essere la terapia con maggior frequenza di utilizzo, in quanto in ha mostrato il maggior vantaggio di efficacia in termini di riduzione del rischio di morte o progressione (HR più basso). In linee successive alla seconda, per DVd non sono attesi importanti vantaggi di efficacia.

Riguardo ai costi, ad oggi, DVd è la terapia più vantaggiosa, anche in considerazione dello schema di trattamento.

Daratumumab monoterapia (terapia avanzata, ≥III linea)

Daratumumab in monoterapia è una terapia avanzata infusiva, indicata dalla terza linea in poi, in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulante. Le evidenze sono scarse, essendoci solo studi non controllati. In fase avanzata, daratumumab si affianca a pomalidomide,

indicata e rimborsata per la medesima indicazione, in associazione a desametasone (Pd), ma in pazienti che hanno ricevuto in precedenza sia lenalidomide che bortezomib. Pd presenta il vantaggio di essere orale. L'utilizzo di daratumumab monoterapia è stimato essere limitato, anche perché il farmaco sarà utilizzato principalmente in seconda linea nelle associazioni DRd o DVd.

La Raccomandazione espressa in precedenza su Pd [Raccomandazione n. 1 - Decreto n. 6 del 14 gennaio 2016] si ritiene superata e il GdL non procede ad aggiornarla, prevedendo che l'utilizzo di Pd diminuirà gradualmente nel tempo, in favore di nuove terapie in arrivo o sperimentali.

Farmaco: Carfilzomib (Kyprolis®) - KRd

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento, in associazione con lenalidomide e desametasone (KRd), di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) già sottoposti ad almeno una precedente terapia.

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

A. RACCOMANDAZIONE:
Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVO DEVOLE**

Commento
KRd ha dimostrato superiorità vs Rd in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), con associati un vantaggio di sopravvivenza globale (OS) e di qualità della vita. Lo schema di trattamento sperimentale prevedeva somministrazione di carfilzomib per massimo 18 cicli e Rd fino a progressione. Il vantaggio di PFS perde significatività statistica nei sottogruppi di pazienti refrattario a bortezomib e refrattari a lenalidomide. Alla luce del profilo di sicurezza, KRd non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con comorbidità cardiovascolari.
KRd ha costi bassi per i farmaci, ma genera un elevato impatto a livello organizzativo e gestionale, derivanti dall'elevato numero di infusioni previste dallo schema di trattamento.

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

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA
KRd può essere utilizzato in pazienti con MM precedentemente trattato, qualora non ci sia stata progressione durante il trattamento con inibitori del proteasoma e, in caso di precedente trattamento con lenalidomide, i pazienti non devono essere progrediti nei primi 3 mesi di terapia oppure in qualsiasi momento se il trattamento con lenalidomide è quello immediatamente precedente e non devono essere intolleranti a lenalidomide. Deve essere rispettato il piano di prevenzione del rischio teratogeno.

A.2 Valore clinico del farmaco
A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)
L'impatto delle terapie attualmente disponibili sulla storia naturale del MM rimane limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà inevitabilmente incontro a successive recidive con un progressivo aumento del rischio di resistenza ai farmaci.
Il bisogno terapeutico è pertanto aperto e deriva dalla necessità di nuove terapie in grado di ritardare sempre di più le recidive di malattia e aumentare la sopravvivenza globale.
A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)
KRd (somministrazione di carfilzomib per massimo 18 cicli e Rd fino a progressione) ha aumentato in modo statisticamente significativo vs Kd la PFS mediana di 8,7 mesi (endpoint primario: 26,3 vs 17,6 mesi), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 31% (p=0,0001).

È stato rilevato un trend di efficacia meno favorevole nei sottogruppi di pazienti refrattari a precedente bortezomib e in quelli refrattari a precedente lenalidomide. La OS mediana, all'analisi finale, è stata aumentata di 7,9 mesi (48,3 vs 40,4), con una riduzione del rischio di morte del 21% (HR 0,79; p=0,0045).
La tripletta è stata associata ad un miglioramento della qualità della vita.
I principali eventi avversi di grado ≥3 sono stati: ipokaliemia, fatigue, ipertensione, diarrea, insufficienza cardiaca, insufficienza renale acuta, ischemia cardiaca, dispnea. La maggior frequenza di eventi avversi cardiovascolari è più evidente nei pazienti ultrasettantenni.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)
Lo studio ha un buon disegno, anche se la qualità è inficiata dalla scelta, già prevista, di considerare come analisi finale una analisi *ad interim* pre-pianificata. L'interruzione precoce può sempre essere causa di sovrastima dell'effetto (rischio di distorsione).

A.3. *Place in therapy* (Figura 1)**:**
KRd si affianca alle altre terapie a base di lenalidomide che dovrebbero rappresentare strategie di trattamento destinate a pazienti che non hanno ricevuto un immunomodulante nella più recente linea di terapia. Considerando i dati di efficacia, carfilzomib non dovrebbe essere utilizzato in pazienti risultati refrattari a lenalidomide o a bortezomib e, alla luce del profilo di sicurezza, non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con comorbidità cardiovascolari.
A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 6a)
KRd ha comportato una riduzione del rischio di morte o progressione vs Rd, maggiore rispetto a ERd ed IRd, ma inferiore rispetto a quella indotta da DRd. KRd è l'unica terapia a base di lenalidomide che, oltre ad avere dimostrato di aumentare la PFS, ha comportato un vantaggio di OS vs Rd (per le altre terapie i dati di OS sono ancora immaturi) e un miglioramento della qualità della vita. KRd è associata ad una aumentata tossicità cardiovascolare.
A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 7)
KRd è la tripletta con il costo/mese più basso per i farmaci, ma più alto per le somministrazioni. Infatti, è la terapia che prevede il maggior numero di infusioni (vedere Scheda dei farmaci a pag. 7). Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) di KRd vs Rd nella popolazione generale è il più vantaggioso rispetto a quello delle altre triplette.

Farmaco: Carfilzomib (Kyprolis®) - Kd
Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento, in associazione a solo desametasone (Kd), di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia

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

A. RACCOMANDAZIONE:
Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVO DEVOLE**

Commento
Kd ha dimostrato superiorità vs Vd in termini di PFS, apportando anche un vantaggio di OS e una ridotta incidenza di casi di neuropatia di grado 2 o superiore, evento avverso tipico di bortezomib.

Rispetto al competitor DVd, ad un confronto indiretto, Kd non mostra vantaggi netti di efficacia, presenta un maggior costo per farmaci e richiede un maggior numero di infusioni, mostrandosi pertanto meno vantaggiosa di DVd in termini di impatto economico, gestionale e organizzativo.

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

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

Kd non può essere utilizzato in pazienti con malattia progredita durante un precedente trattamento con un inibitore del proteasoma.

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)

L'impatto delle terapie attualmente disponibili sulla storia naturale del MM rimane limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà inevitabilmente incontro a successive recidive con un progressivo aumento del rischio di resistenza ai farmaci.

Il bisogno terapeutico è pertanto aperto e deriva dalla necessità di nuove terapie in grado di ritardare sempre di più le recidive di malattia e aumentare la sopravvivenza globale.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)

Nell'RCT di fase III ENDEAVOR, Kd ha aumentato in modo statisticamente significativo vs Vd la PFS (endpoint primario: 18,7 mesi vs 9,4 mesi), riducendo il rischio di morte o progressione del 47% (HR 0,53; p<0,0001) e la OS (47,6 vs 40,0 mesi), riducendo del 21% il rischio di morte (HR 0,791; p=0,010).

Kd ha diminuito vs Vd l'incidenza di neuropatia neuropatia periferica di grado 2 o superiore (OR 0,14; p <0,0001), indipendentemente dalla presenza di neuropatia al basale.

Kd ha apportato un miglioramento della qualità della vita clinicamente non rilevante.

I principali eventi avversi di grado ≥3 sono stati: anemia, ipertensione, trombocitopenia e polmonite.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)

Lo studio ha un buon disegno, anche se la qualità è inficiata dalla scelta di considerare come analisi finale una analisi ad interim (rischio di distorsione).

A.3. *Place in therapy* (Figura 1)**:**

Kd si affianca a DVd e Vd come terapia per pazienti con mieloma multiplo precedentemente trattato. Tali terapie dovrebbero essere utilizzate in pazienti con MM recidivato/refrattario, che siano stati trattati con un agente immunomodulante nell'ultima terapia ricevuta.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 6b)

Kd ha mostrato un vantaggio assoluto di PFS (*endpoint primario*) vs Vd simile a quello dimostrato da DVd, ma una minor riduzione del rischio di morte o progressione. Kd è associato ad un ridotto rischio di neuropatia periferica ma una aumentata tossicità cardiovascolare.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 7)

Kd presenta un costo/mese più alto di DVd, sia per i farmaci che per le somministrazioni, ma con l'ICER vs Vd nella popolazione generale più basso. L'elevato costo di somministrazione riflette il maggior numero di infusioni previste per ogni ciclo di trattamento, che contribuiscono a rendere più svantaggioso l'impatto organizzativo e gestionale legato all'utilizzo di Kd (vedere Scheda dei farmaci a pag. 7).

Farmaco: Daratumumab (Darzalex®) - associazioni

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento, in combinazione con lenalidomide e desametasone (DRd), o con bortezomib e desametasone (DVd), di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.

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

A. RACCOMANDAZIONE:
Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVO DEVOLE**

Commento
DRd Kd ha dimostrato superiorità vs Rd in termini di PFS, con una elevata riduzione del rischio di morte o progressione. DRd è anche la tripletta a più alto costo per i farmaci, ma con un più vantaggioso schema di trattamento rispetto alle triplette con farmaci infusionali (ERd e KRd), in quanto prevede una minor frequenza di infusioni nel lungo termine.
DVd ha dimostrato superiorità vs Vd in termini di PFS, con un elevata riduzione del rischio di morte o progressione, che si ottimizza nell'uso in II linea. DVd presenta vantaggi di costo rispetto a Kd, sia relativamente ai farmaci che alle somministrazioni. Lo schema di trattamento prevede infatti una minor frequenza di infusione.

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

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA
Sono eleggibili pazienti adulti con MM precedentemente trattato e daratumumab può essere utilizzato solo se non somministrato in precedenza. Qualora sia utilizzata l'associazione con lenalidomide (DRd), sono esclusi pazienti refrattari o intolleranti a lenalidomide e deve essere rispettato il piano di prevenzione del rischio teratogeno. Qualora sia utilizzata l'associazione con bortezomib (DVd), sono esclusi i pazienti refrattari o intolleranti ad altri inibitori del proteasoma (es. bortezomib, carfilzomib).

A.2 Valore clinico del farmaco
A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione AIFA riportata nel Report sull'innovatività)
Per il trattamento del mieloma multiplo (MM) recidivato/refrattario (r/r) sono attualmente autorizzate e rimborsate combinazioni a tre farmaci (p.e. Carfilzomib + LenDex o Elotuzumab + LenDex) che hanno dimostrato un beneficio in termini di PFS rispetto alle "doppiette" (combinazioni di due farmaci) utilizzate sinora (p.e. lenalidomide + desametasone [LenDex], o bortezomib + desametasone [VD]). L'impatto delle terapie attualmente disponibili sulla storia naturale del MM, pur clinicamente significativo, è comunque limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà inevitabilmente incontro a successive recidive con una progressiva resistenza ai farmaci. Si riconosce pertanto la necessità di nuove terapie che possano avere un impatto di maggiore rilevanza su PFS/OS e si ritiene che il bisogno terapeutico nel MM r/r sia moderato.
A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione AIFA riportata nel Report sull'innovatività)
Daratumumab in combinazione con Rd o Vd ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la mPFS, che è un endpoint riconosciuto di beneficio clinico in una neoplasia ad andamento cronico come il mieloma multiplo. I dati di OS sono ancora immaturi.
Pur in assenza di confronti diretti, i confronti indiretti con le triplette attualmente disponibili (resi possibili dalla presenza di un comparatore comune, un disegno dello studio simile e un setting clinico largamente sovrapponibile) suggeriscono inoltre un possibile vantaggio clinicamente rilevante in termini di intervallo libero dalla malattia (HR per PFS <0.4 negli studi con daratumumab in combinazione vs. range HR 0.74-

0.63 negli studi registrativi delle altre triplici combinazioni) in favore di daratumumab. Per tale motivo, si può riconoscere a daratumumab in combinazione con LenDex o VD un valore terapeutico aggiunto importante.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione AIFA riportata nel Report sull'innovatività)

Le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione in oggetto derivano da due clinical trial di Fase III randomizzati in aperto. Si applica un singolo downgrade in considerazione del follow-up limitato al momento dell'analisi primaria (13.5 mesi nello studio MMY-3003 e 7.4 mesi nello studio MMY-3004) che non permette una precisa valutazione della PFS mediana nel braccio sperimentale di entrambi gli studi. La ditta fornisce dati più aggiornati (follow-up mediano 13 mesi nello studio MMY-3004 e 17.3 mesi nello studio MMY-3003) che non risultano però attualmente pubblicati e la cui qualità non può pertanto essere valutata. Si ritiene che la qualità delle prove fornite dalla Ditta a supporto della presente estensione di indicazione sia moderata.

A.3. *Place in therapy* (Figura 1)**:**

DRd affianca le terapie a base di lenalidomide che dovrebbero essere utilizzate in pazienti che non hanno ricevuto un immunomodulante nell'ultima linea di trattamento.

DVd affianca le terapie prive di lenalidomide che dovrebbero essere utilizzate in pazienti che hanno ricevuto un immunomodulante nell'ultima linea di trattamento. In linee successive alla seconda, per DVd non sono attesi importanti vantaggi di efficacia.

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

DRd (Tabella 6a), al confronto indiretto, ha mostrato una maggior riduzione del rischio di morte o progressione (HR più basso) rispetto alle altre triplette a base di lenalidomide. Tuttavia, i dati pubblicati di daratumumab sono più immaturi rispetto a quelli relativi ad elotuzumab, carfilzomib e ixazomib per poter effettuare un confronto esaustivo. Inoltre, DRd è stato studiato in pazienti in fase meno avanzata di malattia (numero mediano di precedenti terapie ricevute pari ad 1), rispetto a KRd, ERd e IRd (numero mediano di precedenti terapie ricevute pari ad >1). Non è noto l'impatto sulla OS di DRd e il suo vantaggio sulla qualità della vita non è mantenuto durante tutta la terapia.

DVd (Tabella 6b) ha migliorato la PFS vs Vd, apportando un vantaggio assoluto di PFS in linea con quello di Kd, ma con una maggior riduzione del rischio di morte o progressione. Il vantaggio di efficacia di DVd è più marcato se utilizzato in seconda linea di trattamento.

Le terapie a base di daratumumab sono associate ad una maggior tossicità di natura ematologica.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella7)

DRd è la tripletta contenente lenalidomide che ha il costo/mese più alto per i farmaci, ma più basso per le somministazione rispetto alle triplette con farmaci infusionali (ERd e KRd). Lo schema di trattamento prevede infusioni più frequenti nella fase iniziale della terapia per poi ridursi progressivamente nel corso dei cicli successivi, fino a prevedere un'unica somministrazione mensile per la maggior parte della durata del trattamento (vedere Scheda dei farmaci a pag. 7). L'analisi dell'ICER non è possibile, data la mancanza di un dato maturo pubblicato di PFS.

DVd presenta costi più bassi rispetto a Kd sia per farmaci che per somministrazioni. Lo schema di trattamento prevede un maggior numero di infusioni nella fase iniziale della terapia, ma sempre ad una frequenza minore di quella prevista per Kd, comportando pertanto un minor impatto organizzativo e gestionale (veda Scheda dei farmaci a pag. 7). L'ICER vs Vd è più alto di quello di DVd e si mostra più sfavorevole nella sottopopolazione di pazienti in III o IV linea.

Farmaco: Elotuzumab (Empliciti®)

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento, in associazione con lenalidomide e desametasone (ERd), di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia

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

A. RACCOMANDAZIONE:
Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVO DEVOLE**

Commento
ERd ha dimostrato superiorità in termini di PFS vs Rd, seppur con minori vantaggi, ad un confronto indiretto, rispetto alle altre nuove terapie a base di lenalidomide. ERd trova la collocazione più idonea nella malattia a decorso indolente e/o con un tempo dalla diagnosi superiore alla mediana da studio (ovvero ≥3,5 anni), indipendentemente dal numero di precedenti linee di terapia somministrate. In tale setting, il vantaggio di efficacia è ritenuto più rilevante e l'analisi farmacoeconomica mostra un maggior vantaggio.

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

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA
Elotuzumab può essere utilizzato solo se non somministrato in precedenza. Sono eleggibili pazienti adulti con MM già trattati con una, due o al più tre precedenti terapie. Sono esclusi pazienti refrattari o intolleranti a lenalidomide e deve essere rispettato il piano di prevenzione del rischio teratogeno.

A.2 Valore clinico del farmaco
A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)
L'impatto delle terapie attualmente disponibili sulla storia naturale del MM rimane limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà inevitabilmente incontro a successive recidive con un progressivo aumento del rischio di resistenza ai farmaci.
Il bisogno terapeutico è pertanto aperto e deriva dalla necessità di nuove terapie in grado di ritardare sempre di più le recidive di malattia e aumentare la sopravvivenza globale.
A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)
ERd ha aumentato la PFS vs Rd di 4,5 mesi (da 14,9 a 19,4 mesi), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 30%, in assenza di un vantaggio statisticamente significativo di OS (dati immaturi) e senza un miglioramento della qualità di vita. In una analisi post hoc nella sottopopolazione con tempo dalla diagnosi ≥3,5 anni, ERd ha ridotto il rischio di morte o progressione del 45% con un aumento di PFS di +8,7 mesi. Non è stata rilevato alcun miglioramento della qualità della vita con ERd vs Rd e i principali eventi avversi di grado ≥3 sono di natura ematologica.
A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)
La principale criticità dello studio è la scelta di imporre delle regole di censorizzazione nella valutazione dell'endpoint primario di PFS (violazione del principio di *ITT*). L'analisi finale è coincisa con l'analisi *ad interim* (interruzione precoce), sebbene lo studio sia poi continuato e il risultato di PFS è stato confermato ad un *follow up* più avanzato. Il follow-up non è stato sufficiente a misurare la OS.

A.3. *Place in therapy* (Figura 1)**:**
ERd affianca le altre terapie a base di lenalidomide che dovrebbero essere utilizzate in pazienti che non hanno ricevuto un immunomodulante nell'ultima linea di trattamento. In particolare, ERd troverà applicazione in pazienti con MM a lenta progressione.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 6a)
ERd ha comportato una riduzione del rischio di morte o progressione vs Rd inferiore a quella di DRd e KRd, ed è anche associata ad un vantaggio assoluto di PFS più basso anche rispetto a IRd. I dati di OS sono ancora immaturi per confronti indiretti. Il vantaggio di efficacia presenta un trend più favorevole in pazienti con tempo dalla diagnosi ≥3,5 anni.
A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 7)
ERd ha un costo/mese per i farmaci simile a quello di IRd e intermedio rispetto a DRd e KRd. L'ICER di ERd è il più svantaggioso di tutte le terapie (valore più alto) nella popolazione generale e si ottimizza nel sottogruppo di pazienti a lenta progressione (diagnosi da almeno 3,5 anni), in cui il vantaggio di PFS rilevato in una analisi post hoc è più vantaggioso.
Il costo delle somministrazioni è intermedio a quello delle triplette contenuti farmaci infusivi, KRd e DRd (per lo schema di trattamento vedere Scheda dei farmaci a pag. 7).

Farmaco: Ixazomib (Ninlaro®) - IRd

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento, in associazione a lenalidomide e desametasone (IRd), di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

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

A. RACCOMANDAZIONE
Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVO DEBOLE**

Commento
IRd ha dimostrato superiorità vs Rd in termini di PFS, mostrando un maggior vantaggio nei pazienti in cui AIFA ha ristretto la rimborsabilità, ovvero pazienti in III o successiva linea di trattamento e in quelli con citogenetica sfavorevole in qualunque linea di terapia.
IRd è l'unica tripletta a base di lenalidomide che include tutti e solo farmaci a somministrazione orale, il che rende questa terapia la più vantaggiosa in termini di maneggevolezza e gestione del paziente.

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

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA
Possono essere trattati pazienti con MM recidivato/refrattario che non si siano dimostrati refrattari a lenalidomide o ad un inibitore del proteasoma e che abbiano ricevuto:
- ≥2 precedenti linee di terapia (ovvero utilizzo consentito in ≥III linea) per tutti i pazienti;
- ≥1 precedente linea di terapia (ovvero utilizzo consentito in ≥II linea) solo in pazienti con citogenetica sfavorevole [del (17); t (4;14); t (14;16)].

A.2 Valore clinico del farmaco
A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)
L'impatto delle terapie attualmente disponibili sulla storia naturale del MM rimane limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà inevitabilmente incontro a successive recidive con un progressivo aumento del rischio di resistenza ai farmaci.
Il bisogno terapeutico è pertanto aperto e deriva dalla necessità di nuove terapie in grado di ritardare sempre di più le recidive di malattia e aumentare la sopravvivenza globale.
A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)

IRd ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS vs Placebo-Rd di 5,9 mesi, con una riduzione del rischio di morte o progressione del 26% (HR 0,74; p=0,01). Il vantaggio di PFS è stato più rilevante se utilizzato III o IV linea (HR 0,580) e in pazienti con anomalie citogenetiche ad alto rischio in qualunque linea di trattamento (+11,7 mesi; HR 0,54; p=0,02).

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)

Il principale limite dello studio è l'interruzione precoce dello studio (rischio di distorsione), sebbene pre-pianificata. Lo scarso follow-up non consente di valutare la OS.

A.3. *Place in therapy* (Figura 1)**:**

IRd affianca le terapie a base di lenalidomide che dovrebbero essere utilizzate in pazienti con MM recidivato/refrattario che non hanno ricevuto un immunomodulante nell'ultima linea di trattamento. In accordo con i criteri di rimborsabilità AIFA, potrà essere utilizzato dalla III linea di trattamento in poi in tutti i pazienti oppure dalla II linea di trattamento in poi nei pazienti con citogenetica ad alto rischio.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 6a)

IRd ha comportato una riduzione del rischio di morte o progressione e un aumento di PFS vs Rd inferiori a quelli di DRd e KRd. Rispetto a ERd, IRd ha mostrato un maggior vantaggio di PFS vd Rd.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 7)

IRd ha un costo/mese per i farmaci simile a quello di ERd ed un elevato ICER nella popolazione generale, che si ottimizza nel sottogruppo di pazienti che presentano citogenetica sfavorevole, dato il maggior vantaggio di PFS. IRd è la tripletta più vantaggiosa di tutte dal punto di vista gestionale e organizzativo, poiché tutti i farmaci prevedono somministrazione orale (assenza costi di somministrazione).

Farmaco: Daratumumab (Darzalex®) - monoterapia

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

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

A. RACCOMANDAZIONE

Votazione del Gruppo di Lavoro (14 votanti presenti): **NEGATIVO DEBOLE**

Commento

Daratumumab in monoterapia è un farmaco destinato a linee di trattamento avanzate (dalla terza linea in poi), similmente a pomalidomide. Entrambi questi farmaci si affiancano alle altre terapie di associazione che, qualora non impiegate in precedenti linee, potrebbero essere comunque utilizzate nello stessi *setting*. Non esisto studi comparativi su daratumumab in monoterapia versus altre terapie, pertanto non è possibile definirne l'esatto rapporto benefici-rischi. La scelta del trattamento dovrebbe avvenire sulla base del tipo di recidiva e delle comorbidità del paziente.

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

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

Daratumumab non può essere utilizzato qualora il paziente sia già stato trattato precedentemente con questo farmaco.

A.2 Valore clinico del farmaco

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

Il mieloma multiplo è una neoplasia caratterizzata da un comportamento clinico eterogeneo. Con le terapie attualmente disponibili, non è possibile ottenere una cura nella maggior parte dei pazienti. La malattia è pertanto caratterizzata da un andamento recidivante con progressiva resistenza ai trattamenti. La popolazione in esame rappresenta un setting estremamente avanzato in cui i risultati clinici ottenibili con i trattamenti disponibili sono insoddisfacenti. L'unica alternativa terapeutica attualmente autorizzata e rimborsata è pomalidomide, ed il trial clinico registrativo di daratumumab ha arruolato anche pazienti resistenti a pomalidomide. Il bisogno terapeutico nella popolazione in esame è considerato pertanto importante.

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

Il pivotal trial che ha dimostrato l'attività di daratumumab in questo setting è lo studio di fase II noncontrollato MMY2002 – SIRIUS, in 124 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato/refrattario (numero mediano di precedenti linee di trattamento 5). Daratumumab 16 mg/kg ha dimostrato di ottenere un ORR del 29,2%, una PFS mediana di 3.7 mesi e una OS mediana di 17.5 mesi. Non si sono evidenziate differenze nei vari sottogruppi di pazienti, compresi quelli maggiormente pretrattati, anche con carfilzomib e pomalidomide. Lo studio di supporto GEN-501 di dose finding ha dimostrato risultati sostanzialmente sovrapponibili, e in una pooled-analysis di questi 2 studi daratumumab in monoterapia ha ottenuto un ORR del 31%, una durata di risposta mediana di 7.6 mesi, una mPFS di 4 mesi e una mOS di 20.1 mesi. Gli eventi avversi sono risultati globalmente maneggevoli, senza interruzioni di trattamento dovute a tossicità del farmaco. Nell'insieme, i dati suggeriscono una attività clinicamente rilevante di daratumumab in una popolazione fortemente pretrattata e caratterizzata da una elevata resistenza ai trattamenti precedenti. Si sottolinea però che l'ORR, l'endpoint primario nello studio MMY2002, pur essendo una adeguata misura di attività anti-tumorale, non è di per sé sufficiente per definire l'entità del beneficio clinico in pazienti affetti da mieloma multiplo. La PFS (o l'OS, considerato l'avanzato setting di malattia) rappresenterebbe un endpoint più adeguato. Per quanto i risultati in termini di endpoint timeto-event siano stati riportati nello studio MMY2002 e nella analisi pooled, una corretta interpretazione di questi dati in assenza di un braccio di controllo non è possibile e pertanto persiste un'incertezza sulla reale entità del beneficio terapeutico di daratumumab nell'indicazione in oggetto. Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto di daratumumab può essere considerato al massimo moderato.

A.2.3 Qualità delle evidenze (sintesi della valutazione AIFA)

La totalità delle evidenze disponibili nella popolazione in esame proviene da studi non controllati. Lo studio pivotal mostra pertanto dei difetti nella generalizzabilità dei risultati, dal momento che non è presente alcun confronto diretto con possibili alternative (pomalidomide o altri farmaci a scelta del curante). La qualità delle prove è globalmente considerata bassa.

A.3. *Place in therapy* (Figura 1)**:**

Daratumumab in monoterapia si affianca a pomalidomide come terapia di salvataggio in fase avanzata di malattia (dalla terza linea in poi). Strategie di trattamento in questo *setting* potrebbero essere anche le altre terapie di associazione, qualora non già utilizzate in precedenti linee di terapia, trattamenti palliativi o l'inclusione in studi clinici.

La scelta del farmaco da utilizzare deve tenere conto del tipo di recidiva, delle comorbidità, del precedente trattamento. La scelta del trattamento deve tenere conto anche della complicane del paziente, considerando che daratumumab è un farmaco infusionale e pomalidomide è una terapia orale.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 6c)

Non esisto studi comparativi su daratumumab in monoterapia versus altre terapie, pertanto non è possibile definirne l'esatto rapporto benefici-rischi. Un confronto testa a testa tra pomalidomide e daratumumab sarebbe fondamentale per definire meglio il *place in therapy* dei due farmaci.

Pomalidomide, aggiunto a desametasone, ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione vs solo desametasone di 2,1 mesi e una riduzione del rischio di morte o progressione del 52%.

E' verosimile che il farmaco sia posizionato ai pazienti ricaduti/in progressione per pomalidomide.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 7)

Considerando le due terapie di fase avanzata, daratumumab in monoterapia ha un impatto economico maggiore di pomalidomide, farmaco orale, sia in termini di costo del farmaco che di costi di somministrazione, in quanto deve essere somministrato per infusione endovenosa. Il costo medio mese del farmaco daratumumab in monoterapia risulta essere più alto rispetto alla terapia in associazione, poiché la durata mediana di daratumumab in monoterapia è inferiore e prevede infusioni più frequenti in fase iniziale con conseguente costo/medio mese più alto (Tabella 7).

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 abitanti[1] e l'incidenza è di 8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti[2].
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 identifica tre categorie di rischio, stadio I, II e III, cui corrisponde una sopravvivenza mediana, rispettivamente, di 62, 44 e 29 mesi[6].
Pazienti ad alto rischio citogenetico, ovvero con delezione 17p [del(17p)], traslocazione cromosomi 4-14 [t(4;14)] e traslocazione cromosomi 14-16 [t(14;16)], sono considerati ad alto rischio e hanno una cattiva prognosi.
Le terapie farmacologiche tradizionali includono l'inibitore del proteasoma bortezomib o agenti immunomodulanti (talidomide, lenalidomide), variamente combinati con chemioterapici convenzionali (es. ciclofosfamide, doxorubicina, melfalan) e/o con cortisonici (desametasone, prednisone)[3,4]. La maggior parte dei regimi tradizionali, prevede il trattamento secondo schemi fissi per un numero finito di cicli di trattamento.
In prima linea, il trattamento di prima scelta (se età≤70 anni e assenza di comorbidità) è il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), preceduto da un trattamento di induzione a base di bortezomib. In pazienti anziani (età>70 anni) e/o con comorbidità importanti, l'ASCT non è praticabile e i pazienti sono trattati direttamente con i farmaci sopracitati.
A seconda della risposta alla terapia, il MM è classificato *dall'International Myeloma Working Group* come: (i) MM recidivato, ovvero con progressione dopo almeno 60 giorni dall'ultimo trattamento (dopo almeno una risposta) e che necessita dell'inizio di una terapia di salvataggio; (ii) MM refrattario, ovvero con assenza di almeno una risposta alla terapia o con progressione durante il trattamento oppure entro 60 giorni dal termine di questo; il MM è definito refrattario primitivo se è stato trattato con più linee di terapia, ma con assenza di almeno una risposta a tutte le terapie; (iii) MM recidivato-refrattario, ovvero refrattario alla terapia di salvataggio e che pertanto necessita di una nuova terapia di salvataggio[7].
Negli ultimi anni, sono stati introdotti sul mercato nuovi farmaci per il trattamento del MM recidivato, ovvero carfilzomib, daratumumab, elotuzumab e ixazomib, indicati in associazione a lenalidomide e/o desametasone e, nel caso di daratumumab, anche in associazione a bortezomib e desametasone e in imonterapia. Tutte queste terapie sono indicate fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile, comportando pertanto una "cronicizzazione" del trattamento, distinguendosi pertanto dalla maggior parte delle terapie tradizionali a schemi fisso.

1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione

CARFILZOMIB
Carfilzomib è un nuovo inibitore del proteasoma, orale[8].

- **Carfilzomib + lenalidomide + desametasone (KRd) - Studio ASPIRE**

Efficacia. Lo studio randomizzato e controllato (RCT) di fase III, ASPIRE[9], è stato condotto in aperto in 792 pazienti adulti (età mediana 64; circa 50% ≥65 anni) con MM recidivato e sintomatico, che avevano ricevuto da uno a tre precedenti trattamenti (mediana 2). I pazienti non dovevano aver interrotto un precedente trattamento a base di lenalidomide per eventi avversi o per progressione durante i primi tre mesi di trattamento oppure, se il trattamento con lenalidomide era l'ultimo ricevuto, per progressione durante un qualsiasi momento del trattamento. I pazienti arruolati avevano ECOG PS 0-2, circa il 20% aveva già

ricevuto in precedenza lenalidomide e circa il 13% presentava alto rischio citogenetico [t(4;14); t(14;16); del(17p)].
I pazienti sono stati randomizzati a ricevere KRD[i] o RD[ii] in cicli da 28 giorni. Carfilzomib poteva essere somministrato per un massimo di 18 cicli, mentre, in entrambi i bracci l'associazione RD poteva essere somministrata fino a progressione.
L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), ITT, valutata in cieco da una Commissione indipendente. Qualora all'analisi ad interim pre-pianificata (80% eventi) fosse stata riscontrata differenza statisticamente significativa tra trattamento e controllo, gli endpoint secondari analizzati sarebbero stati: sopravvivenza globale (OS), risposta e qualità della vita.
Nell'analisi ad interim pre-pianificata (circa 82% degli eventi primari attesi), KRD ha aumentato in modo statisticamente significativo vs RD la PFS mediana di 8,7 mesi (endpoint primario: 26,3 vs 17,6 mesi) con una riduzione del rischio di morte o progressione del 31% (HR 0,69; p=0,0001). Le analisi per sottogruppo e post hoc hanno confermato l'analisi primaria[10,11.12,13]. Un trend di minore efficacia è stato evidenziato in pazienti refrattari a precedente bortezomib, con un incremento di PFS mediana di 2,9 mesi (22,3 vs 19,4 mesi; HR 0,799; p=ns) e in quelli refrattari a lenalidomide, con un incremento di PFS mediana di 2,3 mesi (11,3 vs 9,0 mesi; HR 0,571; p=ns)[13].
La OS mediana[14], all'analisi finale, è stata aumentata di 7,9 mesi (48,3 vs 40,4), con una riduzione del rischio di morte del 21% (HR 0,79; p=0,0045).
Nella valutazione della qualità della vita[15], il trattamento con KRd è stato associato ad un miglior punteggio relativo al dominio di autovalutazione globale del proprio stato di salute e qualità della vita della scala, con una differenza statisticamente significativa vs controllo di 5,56 punti al ciclo 12 (p<0,001; differenza ritenuta clinicamente rilevante) e di 4,81 punti al 18 ciclo (p<0,01). Inoltre, una maggior quota di pazienti presentava un miglioramento di almeno cinque punti in tale dominio della scala nel braccio KRd rispetto a Rd sia al ciclo 12 (25,5% vs 17,4%) che al ciclo 18 (24,2% vs 12,9%).
Sicurezza. Nello studio ASPIRE[9], la frequenza di eventi avversi di tutti i gradi (KRd vs Rd) è stata di 96,3% vs 97,7%. Gli eventi avversi insorti con frequenza ≥25% tra i bracci di trattamento sono illustrati in Tabella 1.

Tabella 1. Eventi avversi di tutti i gradi con frequenza >20% con carfilzomib

EA ≥ 25%, %	KRd	Rd	EA ≥ 25%, %	KRd	Rd
Anemia	43	40	Tosse	29	17
Diarrea	42	34	Piressia	29	21
Neutropenia	38	34	Infezioni vie respiratorie sup.	29	19
Fatigue	33	31	Ipokalemia	29	13
Trombocitopenia	30	23	Spasmi muscolari	27	21

KRd: carfilzomib+lenalidomide+desametasone; **Rd**: lenalidomide+desametasone; **EA**: eventi avversi; **LEN**: lenalidomide

La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata di 83,7% vs 80,7%, quelli che si sono verificati con una frequenza ≥2% nel braccio CLD sono stati: ipokaliemia (9,4% vs 4,9%); fatigue (7,7% vs 6,4%); ipertensione (4,3% vs 1,8%); diarrea (3,8% vs 4,1%); insufficienza cardiaca (3,8% vs 1,8%); insufficienza renale acuta (3,3% vs 3,1%); ischemia cardiaca (3,3% vs 2,1%); dispnea (2,8% vs 1,8%).
La frequenza di eventi avversi seri è stata di 59,7% vs. 53,7% e quella di interruzioni dovute a eventi avversi (15,3% vs. 17,7%).

[i] **KRd.** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Carfilzomib (ev): ciclo 1: 20 mg/m^2 nei giorni 1,2; 27 mg/m^2 nei giorni 8,9,15,16; cicli 2-12: 27 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16; cicli ≥13: 27 mg/m^2 nei giorni 1,2,15,16. Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21. Desametasone (os o ev): 40 mg/die, nei giorni 1,8,15,22
[ii] **Rd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione. Lenalidomide (R): 25 mg (os), nei giorni 1-21 di ogni ciclo. Desametasone (D): 40 mg (os o ev), nei giorni 1, 8,15 e 22.

Una analisi post hoc ha evidenziato una maggior frequenza di eventi cardiovascolari in pazienti di età≥70 anni[12].

- **Carfilzomib+desametasone (Kd) - Studio ENDEAVOR**

Efficacia. L'RCT di fase III, ENDEAVOR[16], è stato condotto in aperto in 929 pazienti adulti con MM recidivato o refrattario, che avevano ricevuto da uno a tre trattamenti precedenti (mediana 2). I trattamenti precedenti potevano includere un inibitore del proteasoma, carfilzomib o bortezomib, purché in presenza delle seguenti condizioni: (i) i pazienti avevano ottenuto almeno una risposta parziale al trattamento; (ii) la terapia non era stata interrotta per eventi avversi; (iii) era trascorso un periodo di almeno 6 mesi dall'assunzione dell'inibitore del proteasoma. I pazienti dovevano inoltre avere ECOG PS 0-2 e frazione di eiezione ventricolare ≥40%. Erano esclusi i pazienti con neuropatia periferica di grado 3-4 nei 14 giorni precedenti alla randomizzazione e quelli con insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV. I pazienti arruolati avevano ricevuto una mediana di due precedenti terapie.
I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Kd[i] o bortezomib + desametasone (Vd[ii]).
L'endpoint primario era la PFS (ITT), valutata da una da una Commissione indipendente. E' stata programmata l'interruzione precoce dello studio all'analisi ad interim, qualora fosse incontrato l'endpoint primario secondo i criteri definiti a questo step. Se l'endpoint primario fosse stato incontrato, sarebbero stati testati gli endpoint secondari di OS, risposta, e incidenza di neuropatia periferica di grado ≥2.
Nell'analisi ad interim pre-pianificata di PFS (considerata analisi finale; follow-up mediano di circa 11 mesi), è stato incontrato l'endpoint primario e Kd ha aumentato in modo statisticamente significativo vs Vd la PFS mediana di 9,3 mesi (18,7 mesi vs 9,4 mesi), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 47% (HR 0,53; p<0,0001)[16].
Nel corso dello studio è stato ravvisato un tasso di mortalità piuttosto lento, pertanto il piano statistico è stato emendato al fine di poter anticipare l'analisi finale di OS, che è coincisa con la seconda analisi ad interim (follow-up mediano di circa 37 mesi). In tale analisi, Kd ha aumentato in modo statisticamente significativo la OS mediana che dopo un follow-up mediano di circa 44 mesi è risultata essere 47,8 vs 38,8 mesi [HR 0,76 IC95% (0,633-0,915)][17,18].
Kd ha comportato un miglioramento della qualità della vita, sebbene in maniera non clinicamente significativa (limite di significatività statistica pre-definito non incontrato). Kd è stato associato ad un prolungamento de tempo mediano al deterioramento della qualità della vita (3,7 vs 2,8 mesi; p=0,0046)[19].
Sicurezza. Nello studio ENDEAVOR[16]**,** la morte a causa di eventi avversi si è verificata nel 4% dei pazienti nel braccio carfilzomib e nel 3% in quello bortezomib. Eventi avversi gravi sono stati riportati nel 48% dei pazienti nel gruppo trattato con carfilzomib vs 36% di quelli con bortezomib. Gli eventi avversi di grado ≥3 stati anemia (14% vs 10%), ipertensione (9% vs 3%), trombocitopenia (8% vs 9%) e polmonite (7% vs 8%).
Il numero di pazienti con neuropatia periferica di grado 2 o superiore è stato significativamente più alto nel gruppo trattato con bortezomib rispetto al gruppo trattato con carfilzomib (OR 0,14; p <0,0001); questo risultato era indipendentemente dalla presenza di neuropatia al basale.

Qualità delle evidenze di carfilzomib (KRd e Kd). Gli studi hanno un buon disegno, anche se in entrambi i casi è stata considerata analisi finale una analisi ad interim pre-pianificata, essendo stata raggiunta la significatività prevista.

---

[i] **Kd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Carfilzomib (ev): ciclo 1: 20 mg/m2 nei giorni 1,2; 56 mg/m^2 nei giorni 8,9,15,16; cicli ≥2: 56 mg/m^2 nei giorni 1,2,8,9,15,16. Desametasone: 20 mg (os o ev), nei giorni 1,2,8,9,15,16,22,23

[ii] **Vd:** Cicli da 21 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Bortezomib (ev o sc): 1,3 mg/m2 nei giorni 1,4,8,11. Desametasone: 20 mg (os o ev), nei giorni 1,2,4,5,8,9,11,12

DARATUMUMAB

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano che si lega alla proteina CD38 altamente espressa sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo. Daratumumab si è dimostrato un potente inibitore della crescita in vivo delle cellule tumorali che esprimono CD38, inducendo la lisi della cellula tumorale mediante citotossicità complemento-dipendente, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente e fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente. Inoltre daratumumab sembra avere un'azione immunomodulatoria mediata da cellule T[20].

- **Daratumumab + lenalidomide + desametasone (DRd) - Studio POLLUX**

Efficacia. POLLUX[21] è un RCT di fase III, condotto in aperto in 569 pazienti adulti con MM recidivato o refrattario e con evidenza di progressione durante o dopo l'ultima terapia. I pazienti dovevano aver risposto ad almeno uno dei precedenti trattamenti ricevuti. Sono stati esclusi pazienti che avevano interrotto lenalidomide per refrattarietà o per eventi avversi. I pazienti arruolati avevano ricevuto una mediana di 1 precedente terapia.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1; stratificazione per stadio ISS, numero precedenti terapie e precedente trattamento con bortezomib) a ricevere DRd[i] o lenalidomide+desametasone (Rd[ii]).

Endopoint primario dello studio era la PFS, nella popolazione ITT misurata attraverso un algoritmo computerizzato. Se l'endpoint primario fosse stato incontrato alla prima analisi ad interim (60% degli eventi sarebbero stati analizzati sequenzialmente i seguenti endpoint secondari (nell'ordine riportato): tempo alla progressione, riposta parziale molto buona, tasso di risposta al di sotto della malattia minima residua, risposta complessiva e OS[21].

Dopo un follow-up mediano di 13,5 mesi, l'endpoint primario è stato incontrato, anche se i dati di PFS mediana non erano ancora maturi (PFS non raggiunta con DRd vs 18,4 mesi con Rd). DRd ha ridotto il rischio di progressione o morte del 63% (HR 0,37; p<0,001). Dopo un follow-up di 25,4 mesi, la stima dell'effetto è stata confermata, ma la PFS mediana non era ancora raggiunta[22].

La rilevazione della qualità della vita ha evidenziato dei miglioramenti a favore di DRd solo in alcuni momenti della terapia[22].

DRd ha aumentato il tasso di risposta, compresa la risposta profonda, ovvero quantità di cellule tumorali rilevabili al di sotto della soglia di malattia minima residua (p<001)[21].

Sicurezza. Gli eventi avversi di tutti i gradi riportati durante lo studio POLLUX con una frequenza maggiore nel braccio DRd vs Rd sono illustrati in Tabella 2. I principali eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati: neutropenia (51,9% vs 37,0%); neutropenia febbrile (5,7% vs 2,5%); linfopenia (5,3% vs 3,6%); diarrea (5,3% vs 3,2%); infezioni alte vie respiratorie (6,4% vs 2,5%); dispnea (3,2% vs 0,7%); vomito (1,1% vs 0,7%).

La frequenza di interruzioni per eventi avversi è stata pari a 6,7% vs 7,8%.

Qualità delle evidenze di DRd. Il limitato follow-up non ha consentito di misurare dati mediani maturi di PFS (stima imprecisa dell'endpoint primario) e di OS.

---

[i] **DRd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Daratumumab (ev): cicli 1-2 (sett. 1-8): 16 mg/Kg/sett; cicli 3-6 (sett. 9-24): 16 mg/Kg q2w; cicli ≥7 (sett ≥25): 16 mg/Kg q4w. Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21. Desametasone (os): 40 mg/sett

[ii] **Rd:** Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21. Desametasone (os): 40 mg/sett

Tabella 2. Eventi avversi di tutti i gradi con maggior frequenza nel braccio DRd vs Rd

	DRd, %	Rd, %		DRd, %	Rd, %
Neutropenia	59,4	43,1	Nasofaringite	24,0	15,3
Neutropenia febbrile	5,7	2,5	Nausea	24,0	14,2
Linfopenia	6,0	5,3	Piressia	20,1	11,0
Diarrea	42,8	24,6	Dispnea	18,4	11,4
Fatigue	35,3	27,8	Vomito	16,6	5,3
Infezioni alte vie respiratorie	31,8	20,6	Astenia	15,9	12,8
Costipazione	29,3	25,3	Edema periferico	15,2	13,2
Tosse	29,0	12,5	Polmonite	14,1	13,2
Spasmi muscolari	25,8	18,5			

DRd: daratumumab+lenalidomide+desametasone; **Rd**: lenalidomide+desametasone.

- **Daratumumab + bortezomib + desametasone (DVd) - Studio CASTOR**

Efficacia. CASTOR[23] è un RCT di fase III, condotto in aperto in 498 pazienti adulti con MM recidivato o refrattario con evidenza di progressione, precedentemente trattato con almeno una precedente linea di terapia. I pazienti dovevano aver presentato almeno risposta parziale ad almeno una delle precedenti terapie ricevute. Sono stati esclusi pazienti refrattari a bortezomib o ad altro inibitore del proteasoma, pazienti che avevano manifestato forti tossicità con bortezomib e pazienti con neuropatia periferica o dolore neuropatico di grado ≥2. I pazienti arruolati avevano ricevuto una mediana di due precedenti terapie.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1; stratificazione per stadio ISS, numero precedenti terapie e precedente trattamento con bortezomib) a ricevere DVd[i] o bortezomib+desametasone (Vd[ii]).

Endopoint primario dello studio era la PFS misurata attraverso un algoritmo computerizzato, previa valutazione dello sperimentatore dell'imaging. Se l'endpoint primario fosse stato incontrato all'analisi ad interim (60% degli eventi), lo studio sarebbe potuto terminare e sarebbero stati analizzati i seguenti endpoint secondari (nell'ordine risportato): tempo alla progressione, riposta parziale molto buona, risposta complessiva e OS. Tutte le analisi di efficacia sono state condotte nella popolazione ITT.

All'analisi ad interim pre-pianificata è stato incontrato l'endpoint primario e DVd ha comportato una riduzione del rischio di morte o progressione del 61% (HR 0,39; p<0,001) e lo studio è stato interrotto ed è stata introdotta la possibilità di trattare con daratumumab monoterapia i pazienti del braccio di controllo che andassero incontro a progressione. A tale cut off (follow-up mediano 7,4 mesi), la PFS mediana non è stata raggiunta con DVd ed è risultata pari a 7,2 mesi con Vd. La superiorità di DVd vs Vd è stata confermata anche nei sottogruppi pre-specificati, inclusi quelli dei pazienti trattati o meno con bortezomib in precedenti terapie. Gli endpoint secondari sono stati incontrati, ad eccezione dell'OS, i cui dati erano molto immaturi, dato il breve follow-up[23]. Ad un successivo aggiornamento (follow-up mediano 19,4 mesi), la PFS mediana (DVd vs Vd) è risultata pari a 16,7 vs 7,1 mesi, con riduzione del rischio di morte o progressione del 69% con DVd vs Vd (HR 0,31; p<0,0001). Nei pazienti che avevano ricevuto una sola precedente terapia, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DVd ed è risultata pari a 7,9 mesi in quello Vd (HR 0,19; p<0,0001). Nei pazienti che avevano ricevuto 2 o 3 terapie, la PFS mediana è risultata pari a 9,8 vs 6,3 mesi, (HR 0,51; p<0,0001). I dati di OS erano ancora troppo immaturi anche questo follow-up[24].

Sicurezza. L'incidenza di eventi avversi di tutti i gradi (DVd vs Vd) è stata paria a 98,8% vs 95,4% (Tabella 3). L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 è stata maggiore con DVd vs Vd (76,1% vs 62,4%) e i principali sono stati: trombocitopenia (45,3% vs 32,9%); neutropenia (12,8% vs 4,2%); linfopenia (9,5% vs

[i] **DVd:** Daratumumab (ev): cicli da 21 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: cicli 1-3 (sett 1-9): 16 mg/Kg/sett; cicli 4-8 (sett 10-24) 16 mg/Kg/ciclo dalla sett 10; sett ≥25: 16 mg/Kg ogni 4 settimane, da sett 25. Bortezomib (sc o ev), max 8 cicli: 1,3 mg/m^2 nei giorni 1, 4, 8 e 11. Desametasone (os), secondo studio, per os: 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ogni ciclo con bortezomib

[ii] **Vd:** Bortezomib (sc o ev), max 8 cicli: 1,3 mg/m^2 nei giorni 1, 4, 8 e 11. Desametasone (os), secondo studio, per os: 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ogni ciclo con bortezomib2

2,5%); ipertensione (6,6% vs 0,8%); fatigue (4,5% vs 3,4%); dispnea (3,7% vs 0,8%); diarrea (3,7% vs 1,3%); infezioni delle alte vie respiratorie (1,6% vs 0,8%); edema periferico (0,4% vs 0).
La frequenza di interruzioni per eventi avversi è stata pari a 7,4% vs 9,3% e quella di morti per eventi avversi pari a 5,3% vs 5,9%.
Qualità delle evidenze di DVd. Il limitato follow-up non ha consentito di misurare dati maturi di OS.

Tabella 3. Eventi avversi di tutti i gradi con maggior frequenza nel braccio DVd vs Vd

	DVd, %	Vd, %		DVd, %	Vd, %
Trombocitopenia	58,8	43,9	Costipazione	19,8	15,6
Neutropenia	17,7	9,3	Dispnea	18,5	8,9
Linfopenia	13,2	3,8	Insonnia	16,9	14,8
Neuropatia sensoriale periferica	47,3	37,6	Edema periferico	16,5	8,0
Diarrea	31,7	22,4	Piressia	15,6	11,4
Infezioni alte vie respiratorie	24,7	18,1	Cancro secondario	2,5	0,4
Tosse	23,9	12,7			

DVd: daratumumab+bortezomib+desametasone; **Vd**: bortazomib+desametasone.

- **Daratumumab monoterapia (D) – Studio SIRIUS**

Efficacia. Lo studio principale è uno studio di fase II SIRIUS[25], condotto in pazienti adulti (ECOG PS 0-2) con MM refrattario all'ultima terapia ricevuta (progressione insorta durante o entro 60 giorni dal termine della terapia). I pazienti dovevano presentare MM doppiamente refrattario all'ultimo immunomodulante e all'ultimo inibitore del proteasoma ricevuti oppure dovevano avere ricevuto almeno tre precedenti linee di terapia, includenti un immunomodulante e un inibitore del proteasoma.
Lo studio prevedeva una prima fase *dose-finding* e una seconda parte a singolo braccio di valutazione dell'efficacia e sicurezza di daratumumab monoterapia alla dose selezionata[i], in cui sono stati arruolati e valutati 106 pazienti di età mediana pari a 63,5 anni (11% ≥75 anni; 92% ECOG PS 0-1) e avevano ricevuto una mediana di 5 precedenti terapie, tra cui era inclusa anche pomalidomide. Endpoint primario era la ORR.
Tra i 106 pazienti, la ORR è stata pari a 29,2 %. Dopo un follow-up mediano di circa 20 mesi[26], la PFS mediana è risultata di 3,7 mesi e la OS mediana di 18,6 mesi.
Lo studio GEN501[26] di fase I/II è stato condotto con disegno analogo a SIRIUS in pazienti con MM recidivato-refrattario dopo almeno 2 precedenti terapie includenti un inibitore del proteasoma ed un immunomodulante. Dopo una fase di *dose-finding*, sono stati trattati con daratumumab 16 mg/kg e valutati 42 pazienti che avevano ricevuto una mediana di 4 precedenti terapie. Dopo un follow-up mediano di circa 20 mesi, la PFS mediana è risultata di 6,2 mesi e la OS mediana non è stata raggiunta.
Sicurezza. I più comuni eventi avversi di tutti i gradi insorti durante il trattamento dei due studi sono stati[26]: fatigue (41,9%); nausea (29,7%); anemia (28,4%); dolore lombare (27,0%); tosse (25,7%); trombocitopenia (21,6%); infezioni delle alte vie respiratorie (21,6%); neutropenia (20,9%); I più frequenti eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati di natura ematologica, ovvero: anemia (grado 3: 17,6%,); trombocitopenia (grado 3: 8,8%; grado 4: 5,4%); neutropenia (grado 3: 7,4%; grado 4: 2,7%).
Qualità delle evidenze di D. Le evidenze sono scarse, data la presenza di soli studi a singolo braccio.

[i] Daratumumab monoterapia in cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: cicli 1-2 (sett 1-8): 16 mg/Kg/sett; cicli 3-6 (sett 9-24): 16 mg/Kg ogni 2 sett; cicli ≥7 (sett ≥25, a progressione): 16 mg/Kg ogni 4 settimane.

ELOTUZUMAB

Elotuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato immuno-stimolante che ha come bersaglio specifico la proteina SLAMF7 (*signaling lymphocyte activation molecule family member 7*), altamente espressa sulle cellule del mieloma multiplo, sulle cellule natural killer, sulle plasmacellule normali e su altre cellule del sistema immunitario. Attraverso la via di SLAMF7, elotuzumab promuove l'azione tumoricida delle cellule natural killer. Nei modelli non clinici, elotuzumab ha evidenziato un'attività sinergica quando combinato con lenalidomide[27].

- **Elotuzumab + lenalidomide + desametasone (ERd) - Studio ELOQUENT-2**

Efficacia. ELOQUENT-2[28] è un RCT di fase III, condotto in aperto in 646 pazienti adulti con MM precedentemente trattato con un massimo di tre precedenti linee di terapia e con documenta progressione durante l'ultima terapia ricevuta. Solo il 10% dei pazienti arruolati potevano aver ricevuto lenalidomide, qualora durante la terapia avessero ottenuto almeno una risposta parziale e non avessero interrotto il trattamento per eventi avversi. I pazienti arruolati avevano ricevuto una mediana di due precedenti terapie.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere ERd[i] o lenalidomide+desametasone (Rd[ii]).

Endpoint co-primari erano PFS e tasso di risposta globale, valutati in cieco da una Commissione indipendente, censorizzando i pazienti trattati con una successiva terapia antimieloma e quelli persi alla valutazione (violazione principio ITT). La valutazione della PFS nella popolazione intention-to-treat era prevista come analisi di supporto.

Dopo un follow up mediano di circa 24,5 mesi, gli endpoint coprimari sono stati incontrati all'analisi ad interim pre-pianificata (82% degli eventi; analisi finale). ERd ha aumentato in modo statisticamente significativo vs Rd la PFS mediana di 4,5 mesi (19,4 vs 14,9 mesi), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 30%, riducendo il rischio di progressione o morte del 30% (HR 0,70; p=0,001). I risultati di efficacia sono stati confermati. L'analisi multivariata suggerisce un vantaggio di efficacia maggiore in pazienti con diagnosi di mieloma multiplo da almeno 3,5 anni prima dell'ingresso in studio (PFS: 26,0 vs 17,3; HR 0,55; p<0,001)[28]. Questo beneficio sembra più marcato in pazienti con diagnosi da almeno 3,5 anni che hanno ricevuto un solo precedente trattamento[29].

Dopo un successivo follow up di circa tre anni, il risultato dell'analisi ad interim di PFS è stato confermato e all'analisi *ad interim* di OS (69% degli eventi previsti per l'analisi finale), è stato riscontrato un vantaggio di OS mediana di 4,1 mesi (43,7 vs 39,6 mesi; HR 0,77), sebbene il livello di significatività statistica non abbia incontrato i limiti previsti[30]. I dati di efficacia sono stati confermati ad un follow-up a 4 anni[29].

Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di qualità della vita tra ERd vs Rd[31].

Predittori significativi di PFS sono: assenza di precedente trapianto di cellule staminali (p<0,0046; HR 0,69) e tempo mediano dalla diagnosi ≥3,5 mesi (p<0,0001; HR 0,57). Predittori significativi di OS sono: ECOG PS 0-1 (p<0,0001; HR 0,44) e tempo mediano dalla diagnosi ≥3,5 mesi (p<0,0001; HR 0,49)[29].

Sicurezza. Nello studio registrativo, la frequenza di eventi avversi di tutti i gradi (ERd vs Rd) è stata del 99% in entrambi i gruppi. Gli eventi avversi insorti con frequenza >25% tra i bracci di trattamento sono illustrati in Tabella 4. La frequenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata di 78% vs 66% e quello più frequente con ERd vs Rd è stato la linfocitopenia (77% vs 49%). La frequenza di eventi avversi seri è stata di 65% vs. 57% e quella di interruzioni dovute a eventi avversi 26% vs. 27%. La frequenza di morte per eventi avversi seri è stata del 2% in ciascun braccio.

---

[i] **ERd:** cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Elotuzumab (ev): cicli 1 e 2: 10 mg/kg nei giorni 1,8,15,22; cicli≥3: 10 mg/kg nei giorni 1,15. Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21. Desametasone: 40 mg per os nelle settimane senza elotuzumab e 8 mg ev + 28 mg per os nel giorno di somministrazione di elotuzumab.

[ii] **Rd:** cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Lenalidomide (os): 25 mg/die nei giorni 1-21. Desametasone (os): 40 mg nei giorni 1,8,15,22

Tabella 4. Eventi avversi di tutti i gradi con frequenza >25% con ERd

EA > 25%, %	ERd	Rd	EA > 25%, %	ERd	Rd
Linfocitopenia	99	98	Costipazione	36	27
Anemia	96	95	Tosse	31	18
Trombocitopenia	84	78	Spasmi muscolari	30	26
Neutropenia	82	89	Dolore alla schiena	28	28
Fatigue	47	39	Edema periferico	26	22
Diarrea	47	36	Nasofaringite	25	19
Piressia	37	25	Insonnia	23	26

EA: eventi avversi; **ERd**: elotuzumab+lenalidomide+desametasone; **Rd**: lenalidomide+desametasone.

Qualità delle evidenze di ERd. Il principale limite dello studio è la violazione del principio ITT, in quanto l'analisi primaria è stata condotta censorizzando i pazienti trattati con una successiva terapia antimieloma e quelli persi alla valutazione. Altra criticità è l'interruzione precoce dello studio, sebbene pre-pianificata.

IXAZOMIB

Ixazomib è un inibitore orale del proteasoma, altamente selettivo e reversibile. L'associazione di ixazomib e lenalidomide ha dimostrato un effetto citotossico sinergico su svariate linee cellulari di mieloma[32].

- **Ixazomib + lenalidomide + desametasone (IRd) - Studio TOURMALINE-MM1**

Efficacia. TOURMALINE-MM1[33] è un RCT di fase III, condotto in doppio cieco in 722 pazienti adulti (ECOG PS 0-2) ed età mediana 66 (52% >65 anni) con MM recidivato e/o refrattario, precedentemente trattato con una o massimo tre precedenti terapie. I pazienti potevano avere insufficienza renale lieve-moderata. Erano esclusi soggetti con neuropatia periferica di grado 1 con dolore oppure di grado ≥2 e soggetti refrattari a lenalidomide o a inibitori del proteasoma. Il 64% pazienti arruolati aveva malattia allo stadio ISS I; il 61% aveva ricevuto una sola precedente terapia e il 19% presentava anomalie citogenetiche ad alto rischio, ovvero del(17p), t(4;14), t(14;16).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1; stratificazione per numero precedenti trattamenti – 1 vs 2 o 3-, precedente esposizione a inibitore del proteasoma, e per stadio ISS) a ricevere IRd[i] o placebo+Rd[ii].

Endpoint primario era la PFS, determinata in cieco da una Commissione indipendente. E' stata programmata la determinazione sequenziale della PFS, della OS nella popolazione generale e nei pazienti con del(17p). Le analisi sono state condotte nella popolazione ITT.

Alla prima analisi ad interim pre-pianificata (40% degli eventi; follow-up mediano circa 15 mesi), lo studio ha incontrato l'endpoint primario e lo studio è stato interrotto. IRd ha aumentato la PFS vs placebo+Rd di 5,9 mesi (20,6 vs 14,7 mesi), riducendo il rischio di morte o progressione del 26% (HR 0,74; p=0,01)[33].

Il vantaggio di PFS è stato riscontrato anche nel sottogruppo pre-specificato dei pazienti con anomalie citogenetiche ad alto rischio con un guadagno di PFS di 11,7 mesi (21,4 vs 9,7 mesi) con una riduzione del rischio di morte o progressione del 46% (HR 0,54; p=0,02)[33,34].

Considerando il numero di precedenti terapie ricevute, il beneficio di PFS è risultato più ampio nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto due o tre precedenti terapie [PFS mediana non raggiunta con IRd vs 12,9 mesi con placebo+Rd; HR 0,580; IC 95% (0,401-0,838)], rispetto al sottogruppo che aveva ricevuto solo una precedente terapia, in cui la stima di HR perde significatività statistica [PFS mediana: 20,6 vs 16,6 mesi; HR 0,882; IC 95% non significativo][35].

Dopo un follow-up mediano di 23 mesi la OS mediana non è stata raggiunta[33].

---

[i] **IRd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Ixazomib (os): 4 mg/die nei giorni 1,8,15. Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21. Desametasone (os): 40 mg nei giorni 1,8,15,22

[ii] **Rd:** Cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile: Lenalidomide (os): 25 mg/die, nei giorni 1-21. Desametasone (os): 40 mg nei giorni 1,8,15,22

Nel corso dello studio, non sono state riscontrate differenze in termini di qualità della vita tra i due bracci[36].
Sicurezza. Dopo 23 mesi, la frequenza di eventi avversi di tutti i gradi (IRd vs placebo-Rd) è stata pari a 98% vs 99% e i principali sono illustrati in Tabella 5.
La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata più alta con IRd (74% vs 69%) e la quasi totalità sono stati eventi avversi di grado 3. I principali eventi di grado 3 sono stati: neutropenia (18% in ciascun braccio); trombocitopenia (12% vs 5%); diarrea (6% vs 3%); rash (5% vs 2%); aritmia (5% vs 3%); ipertensione (3% vs 1%); insufficienza cardiaca (2% vs 1%); insufficienza epatica (2% vs 1%).
La frequenza di interruzione per eventi avversi è stata pari a 17% vs 14%.

Tabella 5. Eventi avversi di tutti i gradi con frequenza maggiore nel braccio IRd

	IRd, %	**Rd, %**		**IRd, %**	**Rd, %**
Neutropenia	33	31	Neuropatia periferica	27	22
Trombocitopenia	31	16	Dolore lombare	24	17
Anemia	29	27	Vomito	23	12
Diarrea	45	39	Infezioni alte vie respiratorie	23	19
Rash	36	23	Nasofaringite	22	20
Costipazione	35	26	Aritmia	16	15
Fatigue	29	28	Insufficienza epatica	7	6
Nausea	29	22	Ipertensione	6	5
Edema periferico	28	20	Insufficienza cardiaca	2	1

EA: eventi avversi; **ERd**: elotuzumab+lenalidomide+desametasone; **Rd**: lenalidomide+desametasone.

Qualità delle evidenze di IRd. Il principale limite dello studio è l'interruzione precoce dello studio, sebbene pre-pianificata. Lo scarso follow-up non consente di valutare la OS.

2. PLACE IN THERAPY

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

Associazioni con lenalidomide (Tabella 6a)

Tutte le nuove triplette hanno dimostrato superiorità in termini di PFS vs la doppietta Rd, in II, III o IV linea di trattamento. Non sono state studiate in linee più avanzate.

Ad un confronto indiretto, la tripletta a base di daratumumab, DRd, ha comportato la maggior riduzione del rischio di morte o progressione (-59%; HR 0,41) vs Rd, rispetto a quelle con carfilzomib (KRd vs Rd: -31%; HR 0,69), con elotuzumab (ERd vs Rd: -29%; HR 0,71) e con ixazomib (IRd vs placebo-Rd: -26%; HR 0,74). Tuttavia, il dato di PFS di daratumumab non è ancora maturo (mediana non raggiunta). Da segnalare che nello studio su daratumumab i pazienti arruolati erano in una fase meno avanzata di malattia rispetto a quelli arruolati negli studi sugli altri farmaci, in quanto avevano ricevuto un numero mediano di precedenti terapie pari a 1, mentre i pazienti arruolati negli studi su carfilzomib, elotuzumab e ixazomib avevano ricevuto un numero mediano di precedenti terapie pari a 2.

KRd, a sua volta, ha comportato una riduzione del rischio di morte o progressione vs Rd e un vantaggio assoluto di PFS maggiori rispetto a quelli di ERd e a IRd. I vantaggi di PFS di KRd sono molto esigui in pazienti refrattari a precedente bortezomib o refrattari a precedente lenalidomide. KRd è l'unica terapia a base di lenalidomide che, oltre ad avere dimostrato di aumentare la PFS, ha mostrato un vantaggio di OS vs Rd (per le altre terapie i dati di OS sono ancora immaturi) e un miglioramento della qualità della vita. Un trend di efficacia minore è stato riscontrato in pazienti refrattari a bortezomib e refrattari a lenalidomide. Rispetto alle altre triplette, KRd ha mostrato una maggior tossicità cardiovascolare, che sembra essere più marcata nei pazienti ultrasettantenni. Lo schema di trattamento studiato per KRd prevedeva somministrazione di carfilzomib per massimo 18 cicli e Rd fino a progressione.

ERd non ha mostrato un vantaggio in termini di qualità della vita vs Rd e una analisi post hoc suggerisce che ERd possa avere un maggior vantaggio di PFS vs Rd nella sottopopolazione a lenta progressione (tempo mediano dalla diagnosi ≥3,5 anni), in cui è stata rilevata una riduzione del rischio di morte o progressione del 45% (vs 29% nella popolazione generale) e un vantaggio di PFS di +8,7 mesi (vs +4,5 mesi nella popolazione generale).

IRd, nelle analisi per sottogruppo pre-specificate, ha mostrato maggior vantaggio di efficacia nei pazienti che avevano ricevuto due o tre precedenti terapie e in quelli con anomalie citogenetiche ad alto rischio.

Un confronto testa a testa tra le diverse terapie sarebbe fondamentale per definire meglio il *place in therapy* farmaci.

Associazioni senza lenalidomide (Tabella 6b)

Kd e DVd hanno dimostrato di migliorare la PFS vs la doppietta Vd, con un vantaggio assoluto simile (circa +9 mesi). DVd ha però prodotto una maggior riduzione del rischio di morte o progressione (-69% per DVd vs Vd; -47% per Kd vs Vd). Il maggior vantaggio di efficacia di DVd è stato rilevato nell'utilizzo in II linea (riduzione del rischio di morte o progressione dell'81%) anziché in terza o quarta (riduzione del rischio di morte o progressione del 49%).

Kd è stata associato anche ad una ridotta incidenza di casi di neuropatia di grado 2 o superiore, evento avverso tipico di bortezomib.

Ai *follow-up* disponibili e pubblicati, il dato di OS non è maturo per DVd, mentre è stato rilevato un vantaggio di OS con Kd.

Un confronto testa a testa tra le diverse terapie sarebbe fondamentale per definire meglio il *place in therapy* farmaci.

Daratumumab monoterapia

Non esistono studi comparativi su daratumumab in monoterapia versus altre terapie, pertanto non è possibile definirne l'esatto rapporto benefici-rischi.

Daratumumab si affianca a pomalidomide, indicata in associazione a desametasone (Pd), che ha dimostrato superiorità in termini di PFS vs solo desametasone[37,38] (Tabella 6c). Pd presenta il vantaggio di essere una terapia interamente orale, a differenza di daratumumab che è endovena.

Un confronto testa a testa con pomalidomide sarebbe fondamentale per definire meglio il *place in therapy* dei due farmaci.

Tabella 6. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (6a). Associazioni con lenalidomide

Farmaco	Terapia	Linea di terapia AIFA	Innovatività	Evidenze cliniche (Terapia vs Controllo)					
				Studio	Endpoint primario	Controllo	OS, mesi	PFS, mesi	Note
Carfilzomib	**KRd**	≥II	/	**ASPIRE**[9,10,11,12,13,14,15,] RCT fase III, in aperto	PFS	Rd	**48,3 vs 40,4** +7,9 mesi; HR 0,79 p=0,0045	**Popolazione generale: 26,3 vs 17,6** +8,7 mesi; HR 0,69 p=0,0001 **II linea: 29,6 vs 17,6** +12,0 mesi; HR 0,713; p=0,0118 **≥III linea: 25,8 vs 16,7** +9,1 mesi; HR 0,720; p=0,0046	Miglioramento della qualità della vita con KRd vs Rd. Aumentata tossicità cardiovascolare.
Daratumumab	**DRd**	≥II	sì (Fondo fino al 18/04/2021)	**POLLUX**[21,22] RCT fase III, in aperto	PFS	Rd	**NR vs 20,3** +HR 0,64 p=ns OS a 12 mesi: 92,1% vs 86,8%	**Popolazione generale: NR vs 18,4** HR 0,37; p<0,001 PFS a 24 mesi: 68,0% vs 40,9%	Maggior tasso di risposta profonda vs Rd Miglioramento della qualità della vita non duraturo per tutta la durata della terapia. Aumentata tossicità ematologica
Elotuzumab	**ERd**	II-III-IV	/	**ELOQUENT-2**[28,29,30,31] RCT fase III, in aperto	PFS ORR	Rd	**43,7 vs 39,6** +4,1 mesi HR=0,77 p=ns	**Popolazione generale: 19.4 vs 14.9** +4,5 mesi; HR 0.71; p<0,0004 **Pazienti con diagnosi da ≥3,5 anni: 26,0 vs 17,3** +8,7 mesi; HR 0,55: p<0,001	Il tempo mediano dalla diagnosi ≥3,5 mesi è risultato predittore di OS e PFS. Aumentata tossicità ematologica
Ixazomib	**IRd**	≥III in tutti i pazienti ≥II in presenza di citogenetica sfavorevole [del (17); t (4;14); t(14;16)], rilevata mediante FISH;	/	**TOURMALINE-MM1**[33,34,35,36] RCT fase III, in doppio cieco	PFS	Placebo-Rd	Dati non maturi	**Popolazione generale: 20,6 vs 14,7** +5,9 mesi; HR 0,74; p=0,01 **alto rischio citogenetico: 21,4 vs 9,7** +11,7 mesi; HR 0,54; p=0,02 **in II linea: 20,6 vs 16,6** +4,0 mesi; HR 0,882; p=ns **in III o IV linea: NR vs 12,9** HR 0,580; p=0,0033	Nessuna differenza in termini di qualità della vita tra IRd e Placebo-Rd Aumentata tossicità ematologica e gastroenterologica.

DRd: daratumumab+lenalidomide+desametasone; **HR:** hazard ratio; **IRd:** ixazomib+lenalidomide+desametasone **KRd:** carfilzomib+lenalidomide+desametasone; **MM:** mieloma multiplo; **NR**: non raggiunta; **OS:** sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione **Rd:** lenalidomide+desametasone

(6b). Associazioni senza lenalidomide

Farmaco	Terapia	Linea di terapia AIFA	Innovatività	Evidenze cliniche (Terapia vs Controllo)					
				Studio	Endpoint primario	Controllo	Efficacia		Note
							OS, mesi	PFS, mesi	
Carfilzomib	**Kd**	≥II	/	**ENDEAVOR**[16,17,18,19] RCT fase III, in aperto	PFS	Vd	**47,8 vs 38,8** +9 mesi HR=0,76; 95IC 0,633-0,915)	**Popolazione generale: 18,7 vs 9,4** +9,3 mesi; HR 0,53; p<0,0001	Kd ha migliorato la qualità della vita ma non in modo clinicamente significativo L'incidenza di neuropatia periferica di grado ≥2 è stata più bassa nel braccio Kd. I principali eventi avversi di grado ≥3 sono stati anemia, ipertensione, trombocitopenia, polmonite.
Daratumumab	**DVd**	≥II	sì (Fondo fino al 18/04/2021)	**CASTOR**[23,24] RCT fase III, in aperto	PFS	Vd	**NR** Dati immaturi (HR 0,77; p=ns)	**Popolazione generale: 16,7 vs 7,1** +9,6 mesi; HR 0,31; p<0,0001 **in II linea: NR vs 7,9** HR 0,19; p<0,0001 **in III o IV linea: 9,8 vs 6,3** +3,5 mesi; HR 0,51; p<0,0001	Nel braccio Vd, dopo progressione, è stato consentito l'uso di daratumumab monoterapia. Aumentata tossicità ematologica

(6c). Terapie indicate in fase avanzata

Farmaco	Terapia	Linea di terapia AIFA	Innovatività	Evidenze cliniche (Terapia vs Controllo)					
				Studio	Endpoint primario	Controllo	Efficacia		Note
							OS, mesi	PFS, mesi	
Daratumumab	**Monoterapia**	≥III	No	**SIRIUS** Fase II a singolo braccio	ORR	/	18,6	3,7	I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 precedenti terapie, includenti sia un immunomodulante (tra cui anche pomalidomide) che un inibitore del proteasoma
				GEN501 Fase I/II a singolo braccio	Sicurezza	/	NR	6,2	I pazienti avevano ricevuto una mediana di 4 precedenti terapie, includenti sia un immunomodulante (tra cui anche pomalidomide) che un inibitore del proteasoma
Pomalidomide	**Pd**	≥III	Scaduta	**NIMBUS** RCT fase III, in aperto	ORR	Desametasone ad alte dosi	12,7 vs 8,1 HR 0,74 p=0,0285	4,0 vs 1,9 +2,1 mesi HR 0,48; p<0,001	Miglioramento della qualità della vita.

DVd: daratumumab+bortezomib+desametasone; **HR:** hazard ratio; **Kd:** carfilzomib+desametasone; **NR**: non raggiunta; **OS:** sopravvivenza globale; **Pd:** pomalidomide+desametasone; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione **Vd:** bortezomib+desametasone

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

La maggior parte delle nuove terapie presenta schemi di trattamento complessi, caratterizzati dal susseguirsi di cicli che variano per durata, dosaggio e/o frequenza di somministrazione. Di conseguenza, il costo per ciclo di trattamento varia nel corso della terapia.

Al fine di confrontare i diversi trattamenti, per ciascuno di essi sono stati illustrati (Tabella 7) sia i costi di ogni tipologia di ciclo previsto dal rispettivo schema posologico, sia il costo medio per mese di trattamento, normalizzato a 28 giorni, che permette un confronto diretto ed omogeneo.

Per ogni terapia sono stati calcolati i costi relativi ai farmaci e alle somministrazioni, per gli eventuali farmaci infusivi (prestazione ambulatoriale 99.25.1 secondo Tariffario regionale).

Carfilzomib, daratumumab ed elotuzumab sono tre farmaci a somministrazione endovena, mentre ixazomib è un farmaco orale che, come tale, genera un minor impatto a livello organizzativo e gestionale, permettendo di contenere i costi di somministrazione.

Per effettuare l'analisi farmacoeconomica è stato calcolato il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER), calcolato come rapporto tra la differenza di costo farmaci (trattamento-controllo) e la differenza di efficacia in termini di PFS.

Per gli schemi di trattamento vedere la Scheda dei farmaci a pag. 8 e 9.

Associazioni con lenalidomide (≥II linea)

KRd è la tripletta con il costo/mese più basso per i farmaci, ma più alto per le somministrazioni, in quanto è la terapia che prevede il maggior numero di infusioni. Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) di KRd vs Rd nella popolazione generale è il più vantaggioso rispetto a quello delle altre triplette.

DRd è la tripletta che ha il costo/mese più alto per i farmaci, ma più basso per le somministrazioni, dato il ridotto numero di infusioni previste dallo schema di trattamento. Tale schema prevede infusioni più frequenti (settimanali) nella fase iniziale della terapia (primi due cicli) per poi ridursi progressivamente nel corso dei cicli successivi, fino a prevedere un'unica somministrazione mensile per la maggior parte della durata del trattamento. L'analisi dell'ICER non è possibile, data la mancanza di un dato maturo pubblicato di PFS.

ERd ha un costo/mese per i farmaci simile a quello di IRd ed è associato all'ICER più svantaggioso di tutte le terapie (valore più alto) nella popolazione generale. L'ICER si ottimizza nel sottogruppo di pazienti a lenta progressione (diagnosi da almeno 3,5 anni), in cui il vantaggio di PFS rilevato in una analisi post hoc è più vantaggioso.

IRd ha un costo/mese per i farmaci simile a quello di ERd ed un elevato ICER nella popolazione generale, che si ottimizza nel sottogruppo di pazienti che presentano citogenetica sfavorevole, in cui è stato rilevato un maggior vantaggio di PFS. IRd è la tripletta più vantaggiosa di tutte dal punto di vista gestionale e organizzativo, poiché tutti i farmaci prevedono somministrazione orale (assenza costi di somministrazione).

Associazioni senza lenalidomide (≥II linea)

DVd presenta un costo/mese più basso di Kd, sia per i farmaci che per le somministrazioni. Lo schema di trattamento di DVd prevede infusioni più frequenti (settimanali) nella fase iniziale della terapia (primi tre cicli) per poi ridursi progressivamente nel corso dei cicli successivi, fino a prevedere un'unica somministrazione mensile per la maggior parte della durata del trattamento. L'ICER di DVd vs Vd è più sfavorevole nella sottopopolazione di pazienti in III o IV linea, in cui è stato rilevato un minor vantaggio di PFS rispetto alla popolazione generale.

Kd presenta un costo/mese più alto di DVd, sia per i farmaci che per le somministrazioni, ma con l'ICER vs Vd più basso nella popolazione generale.

Daratumumab monoterapia – (terapia avanzata, ≥III linea)

Considerando le due terapie di fase avanzata, daratumumab in monoterapia ha un impatto economico maggiore di pomalidomide, farmaco orale, sia in termini di costo del farmaco che di costi di

somministrazione, in quanto deve essere somministrato per infusione endovenosa. Il costo medio mese del farmaco daratumumab in monoterapia risulta essere più alto rispetto alla terapia in associazione, poiché la durata mediana di daratumumab in monoterapia è inferiore e prevede infusioni più frequenti in fase iniziale con conseguente costo/medio mese più alto (Tabella 7).

Tabella 7. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Terapia	**Fondo innovatività**	**Dettaglio costo/ciclo, secondo esatta posologia, €**			**Durata°, mesi da 28 gg**	**Costo medio§ per mese da 28 gg, €**		**Analisi farmacoeconomiche** (su dati da studio clinico)				
			farmaci*	**somm****		**farmaci***	**somm****	**Pazienti**	**PFS, mesi**	**Controllo**	**Δ PFS vs controllo, mesi**	**ICER#, €**
ASSOCIAZIONI CON LENALIDOMIDE (dalla II linea in poi)												
KRd: carfilzomib (ev) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	ciclo 1	6.110	2.058	**22**	**5.190**	**1.296**	**tutti**	26,3	Rd	+8,7	**5.807**
		cicli 2-12	6.386	2.058								
		cicli ≥13	5.323	1.372								
DRd: daratumumab (ev) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	fino al 18/04/2021	cicli 1-2	20.967	1.372	**27**	**9.011**	**472**	**tutti**	NR	Rd	NR	**NR**
		cicli 3-6	11.855	686								
		cicli ≥7	7.298	343								
Erd: elotuzumab (ev) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	cicli 1-2	9.534	1.372	**19**	**6.698**	**758**	**tutti**	19,4	Rd	+4,5	**14.098**
		cicli ≥3	6.365	686				**diagnosi da ≥3,5 anni**	26,0		+8,7	**7.292**
Ird: ixazomib (os) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	6.450	0	**17**	**6.905**	**0**	**tutti**	20,6	Rd	+5,9	**12.935**
								citogenetica sfavorevole	21,4		+11,7	**6.523**
Rd: lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	4.560	0	**17**	**4.560**	**0**	**tutti**	18,4		**-**	
ASSOCIAZIONI SENZA LENALIDOMIDE (dalla II linea in poi)												
Kd: carfilzomib (ev) +desametasone (os)		ciclo 1	5.213	2.058	**12**	**6.512**	**2.058**	**tutti**	18,7	Vd	+9,3	**6.667**
		cicli ≥2	6.630	2.058								
DVd: daratumumab (ev) +bortezomib (ev) + +desametasone (os)	fino al 18/04/2021	ciclo 1-3	15.686	2.058	**14**	**5.928**	**933**	**tutti**	16,7	Vd	+9,6	**7.214**
		ciclo 4-8	6.574	1.372								
		cicli ≥9	4.556	343				**III-IV linea**	9,8		+3,5	**19.788**
Vd: bortezomib (ev) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	2.017	1.372	**6**	**2.690**	**1.829**	**tutti**	9,4		n.d.	
ASSOCIAZIONI SENZA LENALIDOMIDE (terapie avanzate, dalla III linea in poi)												
Daratumumab monoterapia	no	cicli 1-2	18.225	1.372	**5**	**12.758**	**960**	**tutti**	5,7	n.d.	n.d.	n.d.
		cicli 3-6	9.113	686								
		cicli ≥7	4.556	343								
Pd: pomalidomide (os) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	7.656	0	**3,1**	**7.656**	**0**	**tutti**	3,1	d	+2,1	**11.147**

°Durata mediana del trattamento rilevata negli studi clinici di riferimento. *I costi dei farmaci sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti SSN negoziati e di eventuali sconti derivanti da MEA, ma al lordo di IVA 10%. Sono stati considerati, laddove necessario, pazienti adulti con peso corporeo pari a 70 kg e area di superficie corporea pari a 1,8 m^2. §Il costo medio per mese è stato calcolato, sia per farmaco che per somministrazione, dividendo il costo complessivo (secondo esatta posologia) di un trattamento di durata pari alla mediana da studio clinico e dividendo tale costo per il numero mediano di mesi. **I costi di somministrazione sono stati quantificati per le terapie ev, considerando il costo della prestazione ambulatoriale 99.25.1, da applicarsi ad ogni giornata di infusione, secondo Nomenclatore Tariffario Regionale, ALLEGATO B Decreto n. 47 del 22.5.2013. #L'ICER è calcolato come rapporto tra la differenza (trattamento–controllo) dei costo farmaci e la differenza (trattamento–controllo) di efficacia in termini di PFS. **ICER:** rapporto incrementale costo-efficacia; **NR:** non raggiunta; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione; **somm:** somministrazione

2.3 Sintesi del *place in therapy*

Per la definizione del *place in therapy* si deve distinguere tra pazienti candidabili a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), ovvero soggetti con MM di età≤70 anni e privi di comorbidità importanti, e pazienti non candidabili a trapianto, ovvero soggetti con MM di età>70 anni e/o con comorbidità importanti. Una quota ritenuta trascurabile di pazienti potrebbe essere sottoposta a trapianto allogenico.

La scelta del trattamento per il MM recidivato deve tenere conto della precedente terapia ricevuta, della risposta e delle comorbidità dei pazienti[3,5].

I pazienti già trattati con lenalidomide in mantenimento (ovvero fino a progressione di malattia) non potranno ricevere queste terapie nella linea successiva e le triplette KRd e IRd, non possono essere utilizzate in pazienti refrattari a inibitori del proteasoma.

Tra tutte le triplette contenenti lenalidomide, DRd è attesa essere quella utilizzata con maggior frequenza, in quanto ha dimostrato il maggior vantaggio di efficacia in termini di riduzione del rischio di morte o progressione (HR basso, vedi Tabella 6a), seguita da KRd. Il Registro AIFA blocca l'uso di KRd in caso di progressione durante inibitore del proteasoma. Dato il profilo di sicurezza, KRd non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con comorbidità cardiovascolari, qualora non adeguatamente controllate. ERd trova la collocazione più idonea nella malattia a decorso indolente e/o con un tempo dalla diagnosi superiore alla mediana da studio (ovvero ≥3,5 anni), indipendentemente dal numero di precedenti linee di terapia somministrate (il Registro AIFA blocca in caso di quattro o più linee di trattamento precedenti). In tale setting è atteso il maggior beneficio di ERd (Tabella 6a e 7). IRd, secondo criteri prescrittivi da Registro AIFA, trova collocazione in II linea solo in pazienti ad alto rischio citogenetico e in tutti gli altri pazienti solo dalla terza linea in poi. In ogni caso, considerando il confronto indiretto con le altre terapie, il GdL ritiene che il maggior vantaggio di IRd sia la via di somministrazione, in quanto interamente orale, pertanto dovrebbe essere considerata in pazienti non idonei a ricevere trattamenti infusivi. Il Registro AIFA ne blocca l'uso in pazienti refrattari a inibitori del proteasoma.

DVd e Kd saranno utilizzate in seconda linea in pazienti che hanno ricevuto lenalidomide in prima linea e DVd è attesa essere la terapia utilizzata con maggior frequenza, in quanto in tale *setting* ha dimostrato il maggior vantaggio di efficacia (HR più basso, vedi Tabella 6b). In linee successive alla seconda, per DVd non sono attesi importanti vantaggi di efficacia.

Daratumumab in monoterapia è una terapia avanzata infusiva, indicata dalla terza linea in poi, in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulante. L'utilizzo di daratumumab in monoterapia è atteso essere molto esiguo, in quanto il farmaco sarà utilizzato principalmente nelle di associazione (DRd o DVd) sopracitate. In fase avanzata, daratumumab in monoterapia si affianca a pomalidomide indicata e rimborsata in associazione a desametasone (Pd) dalla terza linea in poi, in pazienti che hanno ricevuto in precedenza sia lenalidomide che bortezomib. Pomalidomide presenta il vantaggio di essere orale, tuttavia, si prevede che l'utilizzo dell'associazione Pd diminuirà nel tempo, in favore di nuove terapie sperimentali in arrivo.

Il *place in therapy* dei farmaci è rappresentato in Figura 1, unitamente alla stima del numero di pazienti.

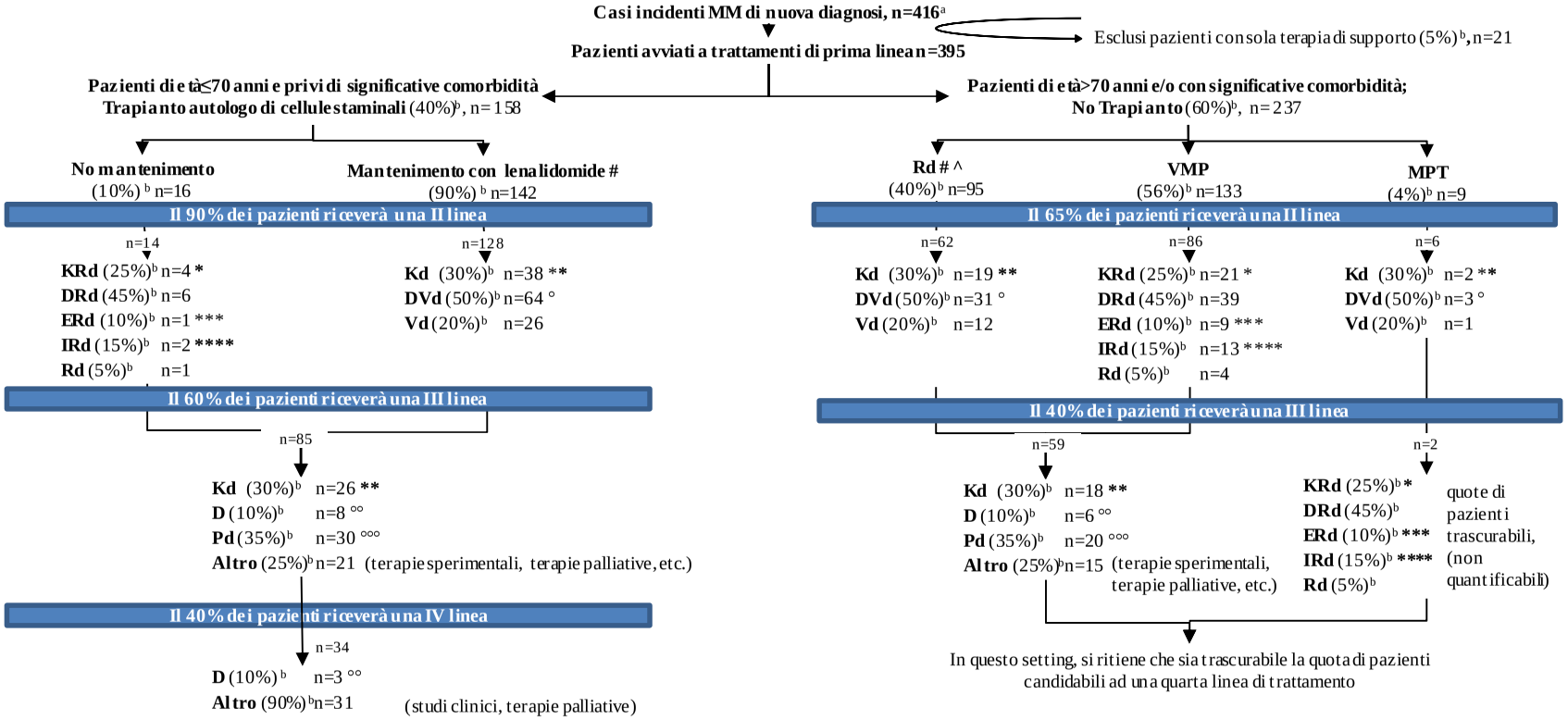
3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima del numero dei pazienti tiene conto che, ogni anno, i nuovi pazienti in trattamento nelle diverse linee di terapia successive alla prima possano provenire da precedenti linee ricevute anche in anni precedenti a quello in corso, secondo il modello di calcolo illustrato in Figura 1. In Tabella 8 la sintesi del numero di pazienti previsto per singole terapie e complessive per ciascun farmaco.

Tabella 8. Stima del numero di nuovi pazienti/anno potenzialmente candidabili in Regione Veneto alle terapie per il mieloma multiplo recidivato

Farmaco	**Regimi di terapia**	**Linea**	**Nuovi pazienti/anno stimati in Regione Vento, n**		**Note**
			per singolo regime di terapia	**complessivi per farmaco**	
Carfilzomib	**KRd**	≥ II linea	25	128	Per le posologie vedi "Scheda dei farmaci" (pag. 8 e 9)
	Kd	≥ II linea	103		
Daratumumab	**DRd**	≥ II linea	45	160	
	DVd	≥ II linea	98		
	Monoterapia	≥ III linea	17		
Elotuzumab	**ERd**	≥ II linea	10	10	
Ixazomib	**IRd**	≥ II linea	15	15	

Figura 1. Place in therapy e stima del numero di nuovi pazienti/anno candidabili alle terapie per il mieloma multiplo in Regione Veneto



\# Nei pazienti trattati in prima linea con lenalidomide fino a progressione non è possibile utilizzare nella linea successiva le triplette con lenalidomide, in accordo con i rispettivi Registri AIFA.

^ 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].

* Il Registro AIFA blocca in caso di progressione durante terapia con inibitore del proteasoma. KRd ha un ridotto trend di efficacia in pazienti refrattari a precedente bortezomib o lenalidomide. Carfilzomib non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con comorbidità cardiovascolari non adeguatamente controllate. Lo schema di trattamento studiato prevedeva somministrazione di carfilzomib per massimo di 18 cicli e Rd fino a progressione.

** Il Registro AIFA blocca l'uso di Kd in caso di progressione durante terapia con inibitore del proteasoma.

*** Considerando le evidenze di efficacia, ERd dovrebbe essere destinato ai pazienti con mieloma multiplo a decorso indolente e/o con tempo dalla diagnosi superiore al valore mediano da studio clinico (≥3,5 anni), indipendentemente dal numero di precedenti linee ricevute. Il Registro AIFA blocca in caso di pazienti che hanno ricevuto quattro o più linee di terapia precedenti.

**** Il Registro AIFA consente l'utilizzo di IRd in seconda linea solo in pazienti alto rischio citogenetico [t(4;14); t(14;16); del(17)] e in linee successive in tutti i pazienti, e blocca l'utilizzo in pazienti refrattari ad altri inibitori del proteasomna. In ogni caso, considerando il confronto indiretto con le altre terapie, il GdL ritiene che il maggior vantaggio di IRd sia la via di somministrazione, in quanto interamente orale, pertanto dovrebbe essere considerata in pazienti non idonei a ricevere trattamenti infusivi.

° DVd ha mostrato un maggior vantaggio in seconda linea. Per questo non se ne attende l'utilizzo in linee successive.

°° D è indicato in pazienti che abbiano ricevuto in precedenza un immunomodulante e un inibitore del proteasoma e che sono progrediti durante l'ultima terapia. Non utilizzabile in chi abbia già ricevuto daratumumab in una precedente linea di terapia.

°°° Pd è indicato in pazienti che abbiano ricevuto in precedenza lenalidomide e bortezomib e che sono progrediti durante l'ultima terapia. Rispetto a D (ev) ha il vantaggio di essere orale.

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. **D:** daratumumab monoterapia; **DRd:** daratumumab+lenalidomide+desametasone; **ERd:** elotuzumab+lenalidomide+desametasone; **IRd:** ixazomib+lenalidomide+desametasone; **KRd:** carfilzomib+lenalidomide+desametasone; **Kd:** carfilzomib+desametasone; **MPT:** melfalan+prednisone+lenalidomide; **Pd:** pomalidomide+desametasone; **Rd:** lenalidomide+desametasone; **VMP:** bortezomib+melfalan+prednisone

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

1. Criteri PICOD di ricerca:

	Carfilzomib	Daratumumab	Elotuzumab	Ixazomib	Daratumumab	Pomalidomide
P (popolazione)	Pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia				Pazienti adulti con MM recidivato e refrattario le cui terapie precedenti abbiano incluso almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultimo trattamento	Pazienti adulti con MM recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia
I (intervento)	KRd Kd	DRd DVd	ERd	IRd	Daratumumab monoterapia	Pd
C (controllo)	Altri trattamenti con indicazione nella popolazione in analisi o placebo					
O (outcome)	Efficacia (OS e PFS); sicurezza; qualità della vita					
D (disegno)	RCT					

2. 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.

3. 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);

4. 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 9

Data ultimo aggiornamento: 09 ottobre 2019.

Tabella 9. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in extenso selezionate, n	Studi selezionati (n)	Note
Carfilzomib +lenalidomide +desametasone (KRd)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: (carfilzomib OR Kyprolis OR PR-171) AND (lenalidomide AND dexamethasone) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	51	**7**	**ASPIRE** (NCT01080391, PX-171-009)	
	EudraCT	((carfilzomib OR Kyprolis OR PR-171) AND (lenalidomide AND dexamethasone) AND myeloma) AND (study OR trial)	30			
	MEDLINE		67			
	Cochrane CENTRAL		141			
Carfilzomib +desametasone (Kd)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: (carfilzomib OR Kyprolis OR PR-171) AND dexamethasone Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	112	**4**	**ENDEAVOR** (NCT01568866, 2012-000128-16, 2011-003)	
	EudraCT	((carfilzomib OR Kyprolis OR PR-171) AND dexamethasone AND myeloma) AND (study OR trial)	43			
	MEDLINE		115			
	Cochrane CENTRAL		230			
Daratumumab +lenalidomide +desametasone (DRd)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: (daratumumab OR darzalex) AND (lenalidomide AND dexamethasone) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	37	**2**	**POLLUX** (NCT02076009, 2013-005525-23, CR103663)	
	EudraCT	((daratumumab OR darzalex) AND (lenalidomide AND dexamethasone) AND myeloma) AND (study OR trial)	20			
	MEDLINE		35			
	Cochrane CENTRAL		87			
Daratumumab +bortezomib +desametasone (DVd)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: (daratumumab OR darzalex) AND (bortezomib AND dexamethasone) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	35	**2**	**CASTOR** (NCT02136134, 2014-000255-85, CR103995)	
	EudraCT	((daratumumab OR darzalex) AND (bortezomib AND dexamethasone) AND myeloma) AND (study OR trial)	21			
	MEDLINE		39			
	Cochrane CENTRAL		89			
Elotuzumab +lenalidomide +desametasone (ERd)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: (elotuzumab OR HuLuc-63 OR empliciti) AND (lenalidomide AND dexamethasone) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	22	**4**	**ELOQUENT- 2** (NCT01239797, 2010-020347-12, CA204-004)	
	EudraCT	((elotuzumab OR HuLuc-63 OR empliciti) AND (lenalidomide AND dexamethasone) AND myeloma) AND (study OR trial)	7			
	MEDLINE		45			
	Cochrane CENTRAL		81			
Ixazomib +lenalidomide +desametasone (IRd)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: (ixazomib OR Ninlaro OR MLN-9708 OR MLN9708 OR "MLN 9708") AND (lenalidomide AND dexamethasone) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	27	**5**	**TOURMALINE-MM1** (NCT01564537, 2011-005496-17, C16010)	
	EudraCT	((ixazomib OR Ninlaro OR MLN-9708 OR MLN9708 OR "MLN 9708") AND (lenalidomide AND dexamethasone) AND myeloma) AND (study OR trial)	16			
	MEDLINE		45			
	Cochrane CENTRAL		82			
Daratumumab monoterapia	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: (daratumumab OR darzalex) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	109	**2**	**SIRIUS** (NCT01985126, 2013-000752-18, 54767414MMY2002)	Sono assenti RCT per l'indicazione in valutazione
	EudraCT	((daratumumab OR darzalex) AND myeloma) AND (study OR trial)	54			

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in extenso selezionate, n	Studi selezionati (n)	Note
	MEDLINE		137		**GEN501** (NCT00574288; 2007-003783-22; CR101876	
	Cochrane CENTRAL		183			
Pomalidomide +desametasone (Pd)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: myeloma Intervention/Treatment: ((pomalidomide OR CC-4047 OR CC4047 OR "CC 4047" OR Imnovid OR Pomalyst OR actimid) AND dexamethasone) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	105	**2**	**NIMBUS** (NCT01311687, 2010-019820-30, CC-4047-MM-003)	
	EudraCT	((pomalidomide OR CC-4047 OR CC4047 OR "CC 4047" OR Imnovid OR Pomalyst OR actimid) AND dexamethasone AND myeloma) AND (study OR trial)	35			
	MEDLINE		118			
	Cochrane CENTRAL		192			

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 2018. https://www.aiom.it/mieloma-2017/, accesso di ottobre 2019
[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 2017; 28(Suppl 4):iv52-iv61
[6] Greipp PR et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23:3412-3420
[7] Raikumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011;117(18):4691-4695
[8] Carfilzomib (Kyprosil). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
[9] Stewart AK et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372:142-152.
[10] Dimopoulos MA et al. Carfilzomib-lenalidomide.-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in replased multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer Journal 2017, e554 doi:10.1038/bcj.2017.31
[11] Avet-Loiseau H et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. Blood 2016;128(9):1174-1180
[12] Dimopoulos MA et al. carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapseed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study.
[13] Hari P et al. Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. Leukemia 2017; 31:2630-2641
[14] Siegel DS et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):728-734
[15] Stewart AK et al. Health-Related Quality of Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in PatientsWith Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2016; 34: 1-10.
[16] Dimopoulos MA et al. Carfi lzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016; 17: 27–38
[17] Dimopoulos MA et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18:1327-1337
[18] Orlowski RZ et al. Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated overall survival, safety and subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19(8):522-530.e1
[19] Ludwig H et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J 2019; 9(3):23
[20] Daratumumab (Darzalex). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
[21] Dimopoulos MA et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 375:1319-1331
[22] Dimopoulos MA et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica 2018; 103(12):2088-2096
[23] Palumbo A et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 375:754-766
[24] Spencer A et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018; 103:2079-2087
[25]Lonial S et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016, 387:1551–1560
[26] Usmani SZ et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2016; 128(1):37-40
[27] Elotuzumab (Empliciti). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
[28] Lonial S et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 373:621-631
[29] Dimopoulos M et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer. 2018;124(20):4032-4043
[30] Dimopoulos M et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. British J Haematol 2017; 178:896–905

[31] Cella D et al. Impact of elotuzumab treatment on pain and health-related quality in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results from the ELOQUENT-2 study. Annals of Hematology 2018; 97:2455-2463
[32] Ixazomib (Ninlaro). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
[33] Moreau P et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 374:1621-1634
[34] Avet-Loiseau H et al. Ixazomib significantly prolongs progression free survival in high risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood 2017; 130:2610-2618
[35] Mateos MV et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. Haematologica 2017; 102(10):1767-1775
[36] Leleu X et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2018; 93:985–993
[37]Weisel K et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. Clinical Lymphoma, Myeloma&Leukemia 2015; 15(9):519-30
[38] San Miguel J 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; 11:1055-66