

**MONOGRAFIA**  
SINTESI

**POMALIDOMIDE (Imnovid®)**  
Mieloma multiplo

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

## 1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

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

In data 23-4-2015 e 22-4-2016 l'AIFA ha emanato nuove importanti raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di grave epatotossicità, malattia polmonare interstiziale e insufficienza cardiaca e di cautela in pazienti con pregressa infezione da virus dell'epatite B.

### 1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

#### *Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza*

**MM-003:** studio principale, di fase 3 randomizzato multicentrico, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di pomalidomide e basse dosi di desametasone (POMLoDEX) verso alte dosi di desametasone (HdDEX) in pazienti RRMM. Dopo un tempo mediano di follow-up di 10 mesi, è risultato un significativo prolungamento della mediana di PFS (end-point primario) e di OS nei pazienti POMLoDEX vs i pazienti HdDEX (PFS: 4.0 vs 1.9 mesi; HR=0.45 IC95% 0.35-0.59 – OS: 12.7 vs 8.1 mesi; HR=0.74 IC95% 0.56-0.97). I principali effetti avversi di grado 3 e 4 nei pazienti POMLoDEX rispetto ai pazienti HdDEX sono stati neutropenia (48% vs 16%) e polmonite (13% vs 8%).

**MM-002:** studio di fase 2 randomizzato multicentrico per valutare efficacia e sicurezza di pomalidomide con o senza desametasone a basso dosaggio (POM vs POMLoDEX) in pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario (RRMM). 221 pazienti sono stati seguiti per un tempo mediano di follow-up di 14.2 mesi. La PFS nel gruppo trattato con POMLoDEX è risultata di 4.2 mesi con un HR di 0.68 (IC95%: 0.51-0.90;p=0.003). Il principale effetto avverso ematologico è stata neutropenia (48% POM vs 41% POMLoDEX). Questo studio sottolinea la maggior efficacia della combinazione POMLoDEX rispetto alla monoterapia con Pomalidomide.

**MM-010:** studio di fase 3b, aperto, a singolo braccio, che ha coinvolto 91 centri in 19 paesi in Europa. Sono stati inclusi 682 pazienti tra Novembre 2012 e Dicembre 2014 con RRMM trattati con POMLoDEX. L'ORR è stata del 32,6% e la durata della risposta 7,4 mesi. La PFS mediana e l'OS sono di 4,6 mesi e 11,9 mesi, rispettivamente. La maggior parte degli eventi avversi di grado 3/4 sono di tipo ematologico (neutropenia 49,7%, l'anemia 33,0%, e trombocitopenia 24,1%). I risultati sono consistenti con quelli riportati dallo studio MM-003.

Altri studi pubblicati sono aggiornamenti, analisi post-hoc, o analisi di sottogruppo dello studio MM-003 e i risultati su tasso di risposta generale, OS e PFS sono coerenti con quelli già descritti.

#### *Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA*

Le **linee guida NCCN** raccomandano l'uso di POM-DeX in pazienti con RRMM che hanno ricevuto almeno due precedenti trattamenti. Le **linee guida NICE** raccomandano l'uso di pomalidomide, in associazione con desametasone a basso dosaggio, come opzione per il trattamento del mieloma multiplo in adulti dopo almeno 3 trattamenti precedenti (tra cui uno con lenalidomide e bortezomib).

Sulla base delle evidenze di un moderato beneficio clinico della terapia con pomalidomide e desametasone a basso dosaggio, diverse agenzie (AWMSG, NICE, CADTH) hanno espresso parere favorevole all'impiego della pomalidomide nei pazienti con RRMM sottoposti ad almeno a due o tre trattamenti precedenti. Tuttavia, la valutazione economica non soddisfa i criteri di costo-efficacia e molte agenzie hanno raccomandato il farmaco a condizione di un adeguamento del costo del farmaco.

Alcune agenzie (es. German IQWiG e NCPE) non hanno invece accettato di includere la pomalidomide tra i farmaci rimborsabili sulla base di incertezze sui reali benefici/rischi e su una valutazione dell'ICER considerato troppo elevato. Infine l'agenzia francese HAS ne raccomanda l'utilizzo nei pazienti in cui le opzioni terapeutiche sono limitate (valutazione di moderato beneficio clinico).

#### *Stima dell'impatto economico a livello regionale*

Il costo del trattamento con Pomalidomide + Desametasone per singolo paziente è di circa €32.000 assumendo una durata media del trattamento di 4 mesi. Ipotizzando 15 pazienti l'anno, l'impatto sul budget regionale è di circa €470.000.

I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

## 1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base della letteratura esaminata, in considerazione delle incertezze sul reale bilancio tra benefici e rischi della pomalidomide quando impiegata nella pratica corrente in pazienti già pretrattati e dell'ICER comunque molto elevato, tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e della discussione con gli esperti consultati, la commissione propone:

- Di utilizzare la pomalidomide, condizionandone l'acquisto alle disponibilità economiche e l'impiego a condizioni di uso strettamente appropriato
- di riservare in particolare l'uso della pomalidomide ai pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario precedentemente trattati con lenalidomide e bortezomib, che:
  - abbiano ancora una condizione di salute (PS 0-1, basso rischio di malattie polmonari ed epatiche) ed un'aspettativa di vita tali da giustificare un'ulteriore linea di trattamento attivo e non siano arruolabile in studi sperimentali presso i centri hub regionali;
  - non siano candidabili a ripetere precedenti terapie (alle quali avevano risposto e dopo un tempo di sospensione adeguato) o ad altri trattamenti disponibili, considerati con un miglior bilancio tra benefici e rischi;
  - siano stati adeguatamente informati dell'entità dei benefici e dei rischi attesi dal trattamento con pomalidomide rispetto alle alternative possibili, incluse terapie esclusivamente palliative o studi sperimentali.