

# **MONOGRAFIA**

## Sintesi

### **Medicinale FARYDAK (panobinostat)**

**Mieloma Multiplo recidivato, dopo due linee di trattamento**

## SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Panobinostat, in combinazione con bortezomib e desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante.

Dal 26/09/2017 è possibile utilizzare il farmaco per tale indicazione terapeutica, in regime di rimborsabilità SSN, con Determina AIFA nella GU n.212 del 11/09/2017.

## SINTESI DELLE EVIDENZE

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

Lo studio **PANORAMA 2** (Richardson 2013), multicentrico di fase II, a due stadi, a braccio singolo, in aperto, ha valutato il tasso di risposta globale di panobinostat in associazione a bortezomib e desametasone dopo 8 cicli di terapia, su 55 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattari a bortezomib che avevano ricevuto almeno due linee di terapia precedenti, inclusive un farmaco immunomodulante. La metà dei pazienti aveva ricevuto 4 precedenti trattamenti.

La risposta complessiva è stata del 34,5% (1 risposta quasi completa e 18 risposte parziali). Altri 10 pazienti hanno ottenuto una risposta minima, con un tasso di beneficio clinico del 52,7%. Per tutti i pazienti, la PFS è stata di 5,4 mesi e, con un follow-up mediano di 8.3 mesi, la OS non era calcolabile. Nei pazienti che hanno ottenuto una risposta, il tempo mediano alla risposta è stato di 1,4 mesi e la durata mediana della risposta è stata di 6,0 mesi. Interruzioni del trattamento con panobinostat, bortezomib e desametasone si sono verificate in 32 (58,2%), 27 (49,1%) e 40 (72,7%) pazienti, rispettivamente. Gli eventi avversi di grado 3/4 più comuni, indipendentemente dalla relazione farmacologica dello studio, sono stati trombocitopenia (63,6%), affaticamento (20,0%) e diarrea (20,0%).

Lo studio **PANORAMA 1** (San-Miguel 2014) multicentrico (215 centri in 34 paesi), randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, di fase III, è stato condotto su pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato o recidivato e refrattario che hanno ricevuto da uno a tre precedenti regimi di trattamento. Lo studio includeva due fasi di trattamento con una durata massima di 12 cicli. Sono stati arruolati 768 pazienti (387 assegnati a panobinostat, bortezomib e desametasone e 381 a placebo, bortezomib e desametasone). L'età mediana era 63 anni (58% < 65 anni), circa il 95% aveva ECOG 0-1; il 50% circa aveva ricevuto un solo precedente trattamento. Ad un follow up mediano di circa 6 mesi la PFS (endpoint primario) mediana è risultata maggiore nel gruppo a cui era stato somministrato panobinostat rispetto al gruppo placebo (12.0 mesi [95% CI 10.33-12.94] vs 8.1 mesi [7.56-9.23]; [HR] 0.63, 95% CI 0.52-0.76;  $p < 0.0001$ ). La proporzione di pazienti che aveva ottenuto una risposta globale non differiva tra i gruppi di trattamento (235 [60,7%, IC 95% 55.7-65,6] per panobinostat vs 208 [54.6%, 49.4-59.7] per il placebo;  $p = 0.09$ ). L'interruzione del trattamento per eventi avversi si era verificata nel 34% dei pazienti trattati con panobinostat e nel 17% dei pazienti trattati con placebo. Eventi avversi severi sono stati riportati nel 60% dei pazienti in trattamento con panobinostat e nel 42% dei pazienti in placebo. Eventi avversi di grado 3-4 (durante il trattamento o entro 28 giorni dal termine) si erano verificati in 364 (96%) del gruppo in studio e in 310 (82%) del braccio di controllo. I principali eventi avversi di grado 3-4 includevano: trombocitopenia (67% vs. 31%), linfopenia (53% vs 40%), diarrea (26% vs 8%), astenia (24% vs 12%) e neuropatia periferica (18% vs. 15%).

Successivamente è stata pubblicata (San-Miguel 2016) l'analisi dell'end point overall survival. In un'analisi intention to treat, la sopravvivenza globale mediana è stata di 40,3 mesi (95% IC 35,0-44,8) nei pazienti che hanno ricevuto panobinostat e di 35,8 mesi (95% IC 29,0-40,6) in coloro che hanno ricevuto placebo (hazard ratio [HR] 0,94, 95% CI 0,78-1,14;  $p=0,54$ ). Nelle analisi di sottogruppo, non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella mediana di OS tra i due trattamenti.

Infine, sono stati pubblicati i risultati di analisi (post-hoc) nel piccolo sottogruppo di pazienti che aveva ricevuto almeno due regimi precedenti incluso bortezomib e un farmaco immunomodulatore (73 e 74 pazienti). I due bracci di trattamento in questo sottogruppo non erano completamente bilanciati per alcune caratteristiche al baseline (es. avevano un ECOG 0-1 il 56% dei pazienti nel braccio sperimentale (Panobinostat) e il 35% del braccio di controllo, il 43% dei pazienti nel braccio sperimentale e il 34% del braccio di controllo avevano uno stadio ISS I) (Richardson 2016). In questo sottogruppo non si sono osservate differenze nella sopravvivenza globale (HR 1,01, IC 95% 0,68-1,50) (San-Miguel 2016), mentre si osserva un vantaggio nella PFS (PFS mediana: 12,5 vs 4,7 mesi rispettivamente, HR 0.47, IC95%, 0,31-0,72) (Richardson 2016). Nel braccio in trattamento con Panobinostat sono risultati più frequenti gli eventi avversi di grado 3-4 (98,6% vs 84,9%) e le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi (31.9% vs 17.8%) (Richardson 2016).

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

NICE: panobinostat in combinazione con bortezomib e desametasone è raccomandato, nell'ambito della sua autorizzazione d'uso, come opzione di trattamento del MM nei pazienti adulti con malattia recidivata o refrattaria che abbiano ricevuto almeno due precedenti regimi con bortezomib e un agente immunomodulante, quando l'azienda rende disponibile il farmaco con lo sconto concordato nel Patient Acces Scheme (PAS).

SMC: la valutazione è stata fatta come farmaco di fine vita e orfano. In pazienti con MM recidivato o refrattario, panobinostat in combinazione con bortezomib più desametasone è risultato associato ad un beneficio della PFS rispetto a bortezomib e desametasone. La raccomandazione d'uso è subordinata al mantenimento del PAS nel NHS Scotland o alla definizione di un prezzo equivalente o più basso.

AWMSG: La valutazione è stata esclusa in quanto prevista la valutazione del NICE.

CADTH e CCO: farmaco non valutato dalle agenzie canadesi in quanto non approvato in Canada.

NCPE: poichè non è stata effettuata una richiesta di valutazione per la costo-efficacia, il farmaco non è considerato costo-efficace. Si raccomanda di effettuare una Full Pharmacoeconomic Evaluation.

IQWiG: poichè Panobinostat è approvato come farmaco orfano, il beneficio clinico aggiuntivo è dato per provato. Pertanto, IQWiG ha valutato il dossier sottomesso dall'azienda per quanto riguarda esclusivamente l'informazione relativa al numero di pazienti da trattare e ai costi.

HAS (Aprile 2016): La commissione considera che il beneficio clinico aggiuntivo di panobinostat sia assente (Amélioration du service médical rendu – ASMR: V).

Regione Emilia Romagna: il Gruppo di lavoro GReFO non raccomanda l'utilizzo di panobinostat in pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato, dopo almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante, sulla base di evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi: sfavorevole.

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

Il costo annuo del trattamento con panobinostat in associazione a bortezomib e desametasone per singolo paziente è di circa €35.000, assumendo una durata mediana di trattamento di un anno.

Tenuto conto del parere della Commissione di limitare l'uso panobinostat a pochi pazienti selezionati e ben informati (indicativamente <5/anno) non è stata prodotta una stima di impatto annuale sul budget regionale.

I dati dei costi sono relativi a aprile 2018 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

#### PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base dei dati disponibili, dei pareri espressi dalle agenzie di HTA considerate e della discussione con gli esperti dell'area piemontese da cui non si evidenzia un chiaro beneficio clinico a fronte di una importante tossicità, tenendo conto delle alternative terapeutiche disponibili si ritiene che l'utilizzo di panobinostat per pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante non potrà che essere molto limitato:

- In considerazione del verosimile rapporto sfavorevole tra benefici rischi nella pratica clinica, l'uso della combinazione panobinostat, bortezomib e desametasone dovrebbe essere riservato ad un numero molto ristretto di pazienti, altamente informati, motivando nella documentazione clinica la scelta, effettuata nell'ambito di una valutazione collegiale GIC

In accordo tra la Rete Oncologica Regionale e la Commissione Oncologica Regionale di seguito l'elenco delle Aziende abilitate alla prescrizione:

ASL TO2 - Ospedale San Giovanni Bosco  
ASL TO4 – Presidi ospedalieri di Ciriè , Chivasso e Ivrea  
ASL BI – Ospedale degli Infermi di Biella  
ASL AT – Ospedale Cardinal Massaia - Asti  
ASL CN2 – Presidi ospedalieri di Alba e Bra  
A.O.U. San Luigi Gonzaga – Orbassano  
A.O.U. Maggiore della Carità di Novara  
A.O. Santa Croce e Carle - Cuneo  
A.O. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo – Alessandria  
A.O. Ordine Mauriziano - Torino  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Molinette  
IRCCS Fondazione del Piemonte per l'oncologia – Candiolo