

MONOGRAFIA
Sintesi

Medicinale REVLIMID (lenalidomide)

Monoterapia in linfoma mantellare recidivato o refrattario

A cura della Commissione Terapeutica Oncologica

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Lenalidomide in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 119 del 24/05/2018).

SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Al momento della registrazione, erano disponibili i risultati dello studio fase II MCL-002 (Trněný, 2016) multicentrico, randomizzato, open label, di confronto tra lenalidomide in monoterapia versus scelta del medico (investigator's choice: monoterapia con rituximab, gemcitabina, fludarabina, clorambucile o citarabina) condotto su 254 pazienti con linfoma mantellare refrattario all'ultimo regime terapeutico o recidivato (da una a tre recidive). L'endpoint primario era la Progression-Free Survival(PFS).

L'età mediana dei pazienti inclusi era di 68.5 anni (range: 44-88 in lenalidomide, 49-87 in investigator's choice). In fase diagnostica la maggior parte dei pazienti aveva linfoma mantellare in stadio IV (70%) e MIPI intermedio-alto (70%). Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale in oltre il 50% (54% vs 52%) del campione era < di 3 anni e il numero mediano di terapie precedenti era 2 (range 1-3). Il 32% dei pazienti trattati con lenalidomide ed il 44% dei pazienti del controllo aveva ricevuto un solo precedente regime, il 41 vs 27% dei pazienti aveva ricevuto 2 regimi precedenti, ed il 36 vs 29% più di due precedenti linee; rispetto all'ultimo trattamento nel braccio trattato con lenalidomide il 59% era recidivato (41% refrattario), mentre nel braccio di controllo 70% recidivati (30% refrattari).

Lo studio evidenzia un beneficio in termini di PFS valutata da Review Central: 8.7 mesi (95% CI 5.5–12.1) per lenalidomide rispetto ai 5.2 mesi (95% CI 3.7–6.9) del gruppo di controllo, con un HR=0.61 (95%CI 0.44-0.84, p 0.004). La durata mediana del trattamento è stata di 24,3 settimane (IQR 7.0-64.6) per lenalidomide e 13.1 settimane (IQR 5.4-21.9) nel braccio di controllo.

Una risposta oggettiva è stata registrata in 68 pazienti (40% [95% CI 33–48]) nel gruppo lenalidomide rispetto a 9 pazienti (11% [95% CI 5–19]) del gruppo di controllo (p<0.001). La proporzione di pazienti con una CR e CRu era 5% per la lenalidomide e 0% per il controllo (p=0.04). La durata mediana della risposta è stata rispettivamente di 16.1 mesi (95%CI 9.5-20) e di 10.4 mesi (95%CI 8.4-18.6). Overall Survival mediana è stata di 27.9 mesi [95%CI 20-36.9] nei pazienti trattati con lenalidomide versus 21.2 mesi [95%CI 16-28.9] nel braccio di controllo. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati più frequenti nel gruppo lenalidomide (140 [84%] di 167 pazienti) rispetto al braccio di controllo (50 [60%] di 83 pazienti).

I più comuni eventi avversi di grado ≥ 3 per lenalidomide rispetto al controllo sono stati neutropenia (73 [44%] di 167 vs 28 [34%] di 83), trombocitopenia (30 [18%] vs 23 [28%]), anemia (14 [8%] vs 6 [7%]), e leucopenia (13 [8%] vs 9 [11%]).

Lo studio presenta alcune criticità:

- inizialmente dimensionato come studio di equivalenza con una dimensione campionaria di 167 pazienti (150 arruolabili +10% lost to follow up); nel dicembre 2009 il protocollo di studio è stato emendato definendo come endpoint primario la PFS, basandosi su assunzione di un incremento della PFS mediana di circa 2 mesi nei pazienti trattati con lenalidomide (4.25 mesi per pazienti trattati con lenalidomide versus 2.5 mesi per braccio di controllo), potenza 80% ed errore alpha 0.025; in seguito a raccomandazione del Independent Data Monitoring Committee nel 2011 è stato aumentata la dimensione campionaria (N=250);
- vi è stato in generale un aumento evidente di decessi entro 20 settimane nel braccio lenalidomide, 22/170 (13%) rispetto a 6/84 (7%) nel braccio di controllo, in particolare nei pazienti con massa tumorale elevata [16/81 (20%) e 2/28 (7%)];
- 50% dei pazienti del braccio di controllo interrompe il trattamento entro 6 mesi (per piano terapeutico)

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

Le principali agenzie (tra cui NICE-UK, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group, Canadian Agency) non hanno redatto alcun documento di valutazione sull'uso della lenalidomide in pazienti con linfoma mantellare refrattario recidivato/refrattario, per mancata sottomissione da parte dell'azienda produttrice.

Ad oggi è disponibile solo il documento dell'agenzia francese HAS-Francia (marzo 2017) che, in considerazione, di quanto emerso dai risultati dello studio registrativo MCL-002 (modesto guadagno osservato in termini di PFS della lenalidomide rispetto alle mono- chemioterapie ed assenza di differenza in termini di OS tra i gruppi, con un elevato numero di decessi entro le prime 20 settimane nel braccio di trattamento con lenalidomide), ritiene che lenalidomide non determini un miglioramento del beneficio reale (ASMR V) rispetto alle mono-chemioterapie (citarabina, gemcitabina, fludarabina, rituximab e clorambucile) nel trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario. Si ritiene pertanto che non abbia un impatto sulla salute pubblica. Inoltre da un punto di vista delle strategie terapeutiche la lenalidomide può essere considerata un'opzione terapeutica in pazienti non idonei al trapianto (conformemente ai criteri dello studio MCL-002). Nei pazienti con alto carico tumorale, la Commissione raccomanda l'uso di lenalidomide, solo in assenza di alternativa terapeutica disponibile e in stretto monitoraggio. Si definisce elevato carico tumorale la presenza di almeno una lesione ≥ 5 cm di diametro o almeno 3 lesioni ≥ 3 cm. In assenza di dati comparativi, la sua posizione rispetto a ibrutinib non è definita.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Lenalidomide in monoterapia, si stima in Regione un totale massimo di circa 10 pazienti l'anno.

Il costo del trattamento con Lenalidomide per singolo paziente affetto da Linfoma Mantellare è di circa 66.000€ assumendo una PFS mediana di trattamento di nove mesi.

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

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Tenendo conto delle evidenze disponibili circa l'efficacia e la sicurezza, dei pareri espressi in LG e report di HTA e sulla base dell'esperienza clinica in regime 648, la Commissione valuta che:

- sia proponibile l'utilizzo di Lenalidomide in monoterapia, nei pazienti adulti affetti da Linfoma Mantellare recidivato/refrattario non eleggibili al trapianto;
- tenendo conto che al momento attuale la terapia di salvataggio più efficace nel linfoma mantellare recidivato/refrattario è l'Ibrutinib, sia raccomandato l'uso della Lenalidomide in pazienti che abbiano fallito o abbiano controindicazioni all'Ibrutinib e che abbiano un'aspettativa di vita > 6 mesi;
- sia necessario impiegare le usuali misure profilattiche antitrombotiche e antinfettive consigliate con l'uso della lenalidomide;
- si possa valutare l'utilizzo dell'associazione con Rituximab (in ragione della maggiore efficacia rispetto alla monoterapia nei Linfomi Mantellari) in pazienti selezionati a giudizio del curante; inoltre in tali casi si raccomanda l'uso di Rituximab biosimilare.