

MONOGRAFIA
Sintesi

Medicinale REVLIMID (lenalidomide)
Mieloma Multiplo di nuova diagnosi sottoposti a ASCT

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Lenalidomide come monoterapia è indicato per la terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 119 del 24/5/2018).

SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Al momento della registrazione erano disponibili i risultati di due studi clinici di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco a 2 bracci, a gruppi paralleli, controllati con placebo: CALGB 100104 e IFM 2005-02.

Nel CALGB 100104 (McCarthy, 2012) erano eleggibili pazienti affetti da MM di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali, di età compresa tra 18 e 70 anni, con ECOG 0 o 1, malattia sintomatica necessitante trattamento e qualsiasi regime di induzione della durata da 2 a 12 mesi. L'endpoint primario era il tempo alla progressione (TTP), definito come la data del trapianto fino alla data di progressione o morte per qualsiasi causa. Dei 568 pazienti arruolati nello studio, 460 sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo di studio (231 al gruppo lenalidomide e 229 al gruppo placebo).

A Ottobre 2011, con un follow up mediano di 34 mesi, 86 su 231 pazienti nel gruppo lenalidomide (37%) e 132 su 229 pazienti nel gruppo placebo (58%) avevano una progressione di malattia o erano deceduti (HR 0,48; IC95% 0,36-0,63; $p=0.001$). Il tempo mediano di progressione è stato di 46 mesi tra i pazienti nel gruppo lenalidomide e 27 mesi tra i pazienti nel gruppo placebo ($P < 0,001$). Il tasso di sopravvivenza globale a 3 anni è stato del 88% nel gruppo lenalidomide e 80% nel gruppo placebo (HR 0.62; IC95% 0.40-0.95).

Nel gruppo lenalidomide si sono osservate più eventi avversi di grado 3 e 4 che nel gruppo placebo ($p < 0.001$), in particolare per neutropenia.

Dopo la randomizzazione, 8 nuovi tumori ematologici e 10 tumori solidi sono stati diagnosticati nel gruppo lenalidomide (3.5% e 4.3%), mentre nel gruppo placebo sono stati rispettivamente 1 e 5 (0.4% e 2.2%).

Nello studio IFM 2005-02 (Attal, 2013) sono stati randomizzati 614 pazienti (307 con lenalidomide e 307 al placebo) con un'età compresa tra 18 e 65 anni, senza segni di progressione dopo il trapianto eseguito nei 6 mesi precedenti la randomizzazione. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta, la sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale (OS). Alla prima analisi (Luglio 2010) la PFS mediana era $<$ di 41 mesi nel gruppo lenalidomide contro 23 mesi nel gruppo placebo (HR 0.50; $p > 0.001$); la probabilità di sopravvivenza libera dalla progressione della malattia per 3 anni dopo la randomizzazione era del 59% nel gruppo lenalidomide, rispetto al 35% nel gruppo placebo. Questo beneficio è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti. La sopravvivenza globale era simile nei due gruppi (80% lenalidomide vs. 84% placebo; HR 1.25, $p=0.29$).

All'analisi ad Ottobre 2011, con un follow-up mediano di 45 mesi, la probabilità di PFS era del 43% nel gruppo lenalidomide e 22% nel gruppo placebo (HR 0.50; $p < 0.001$). La sopravvivenza globale era simile nei due gruppi di studio (73% lenalidomide vs. 75% placebo; HR 1.06; $p=0.70$).

Al momento dell'interruzione della cecità, la terapia era stata interrotta nel 27% del gruppo lenalidomide e 15% del gruppo placebo. Gli eventi avversi più frequenti erano ematologici. Eventi ematologici di grado 3 o 4 sono stati riportati nel 58% dei pazienti nel gruppo lenalidomide rispetto al 22% nel gruppo placebo ($P < 0,001$). Trentadue secondi tumori in 26 pazienti sono stati riferiti nel gruppo lenalidomide, rispetto a 12 tumori in 11 pazienti nel gruppo placebo, con un tasso di incidenza di 3.1/100 anni paziente con lenalidomide vs. 1.2/100 con placebo ($p=0.002$). Tale dato ha portato il comitato di monitoraggio ad interrompere il mantenimento con lenalidomide e a continuare il follow-up mensile per la sopravvivenza ed i secondi tumori.

Successivamente lo studio GIMEMA RV-MM-PI-209 (Palumbo, 2014) randomizzato, di fase III, in aperto, con disegno fattoriale, in pazienti con nuova diagnosi di MM, ha comparato l'uso di melfalan più trapianto

autologo rispetto a melfalan in associazione con prednisone e lenalidomide (MPR) e il mantenimento con lenalidomide rispetto all'assenza di mantenimento. L'endpoint primario era la PFS. I pazienti arruolati sono stati 402, di cui 273 sono stati randomizzati per la terapia di consolidamento con melfalan ad alte dosi o MPR. I pazienti eleggibili per la randomizzazione della terapia di consolidamento sono stati 251 (126 in mantenimento e 125 senza mantenimento).

La PFS mediana è stata significativamente più lunga nel gruppo in mantenimento rispetto al braccio di controllo (41.9 mesi vs. 21.6; HR per progressione o decesso 0.47; IC95% 0.33-0.65; $p < 0.001$), ma differenza nella sopravvivenza globale a tre anni non statisticamente significativa (88% vs. 79.2; HR per decesso 0.64; IC95% 0.36-1.15; $p = 0.14$).

Il beneficio del mantenimento sulla PFS è risultato omogeneo in tutti i sottogruppi eccetto che nei pazienti con stadio III alla diagnosi.

La neutropenia, le infezioni e le complicanze dermatologiche sono state più frequenti nel braccio di mantenimento con lenalidomide (23.3%, 6% e 4.3%) che nel braccio di controllo (0%, 1.7% e 0%).

Una metanalisi (McCarthy 2017) è stata condotta utilizzando i dati primari di 1208 pazienti, arruolati nei tre studi clinici descritti. L'end-point primario della metanalisi era la OS. I risultati hanno evidenziato:

- un miglioramento della PFS (tempo mediano di PFS 52.8 vs. 23.5 mesi; HR 0.48; 95%CI 0.41-0.55), confermato in ciascuno dei tre studi e in tutti i sottogruppi analizzabili (età, genere, stadio ISS, risposta dopo trapianto e terapia di induzione);
- un miglioramento della OS a sette anni di follow-up (HR 0.75; 95%CI 0.63-0.90), con una sopravvivenza del 62% nel gruppo lenalidomide verso 50% nel gruppo placebo. La migliore prognosi per il lenalidomide è confermata per tutti i sottogruppi ad eccezione dello stadio III di ISS;
- un alto tasso di secondi tumori maligni primary, prima e dopo la progressione (tumori ematologici 6.1% per lenalidomide e 2.8% per placebo o osservazione; tumori solidi 7.3% e 4.2% rispettivamente);
- una discontinuità del trattamento del 29.1% rispetto al 12.2% del placebo.

Sebbene il mantenimento con lenalidomide abbiamo mostrato un beneficio nella maggior parte dei sottogruppi, non è stato dimostrato alcun beneficio nei pazienti ad alto rischio citogenetico.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

- NICE (Giugno 2018) ha consentito di riprogrammare un Single Technology Appraisal per il lenalidomide come mantenimento dopo trapianto autologo di cellule staminali nel mieloma multiplo. Celgene ha comunicato di non avere accesso ai dati richiesti e pertanto la sottomissione è ancora in preparazione.
- All Wales Medicines Strategy Group (Giugno 2016): lenalidomide è raccomandato come un'opzione ad uso ristretto per il NHS del Wales per i pazienti con mieloma multiplo, precedentemente non trattati, non eleggibili a trapianto e a regimi contenenti talidomide. Al di fuori di tale utilizzo lenalidomide non è raccomandato.
- Cancer Care Ontario (Giugno 2018): Lenalidomide non è indicato nel mantenimento post trapianto di cellule ematopoietiche.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, ottobre 2013). La commissione raccomanda di finanziare la lenalidomide (Revlimid) come trattamento di mantenimento per i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, a seguito di trapianto autologo di cellule, a condizione che il rapporto costo-efficacia sia portato a un livello accettabile. Il pERC ha formulato questa raccomandazione perché considera soddisfacente il beneficio clinico netto di lenalidomide. Tuttavia, al prezzo presentato e considerata la miglior stima del rapporto costo-efficacia, il mantenimento con lenalidomide non può essere considerato economicamente efficace rispetto al placebo. Inoltre, la commissione ha osservato che con la lenalidomide si sono verificati gravi eventi avversi tromboembolici. Inoltre, uno degli studi è stato interrotto a causa di un aumento del rischio di secondi tumori maligni primari. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio di questi eventi avversi nei pazienti che ricevono lenalidomide.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento relativo al primo anno di somministrazione con lenalidomide in mantenimento post trapianto per singolo paziente è di circa €50.905,69.

Assumendo un totale di circa 100 pazienti/anno da trattare, il costo stimato a livello regionale è pari a €5.090.569.

I dati dei costi sono relativi 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 dei dati sovraesposti circa le evidenze di efficacia e sicurezza di lenalidomide in mantenimento di pazienti adulti con MM di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali, la Commissione valuta che:

- l'inizio del mantenimento deve avvenire non prima di 90-100 gg dall'ultimo ASCT considerando la possibilità di una doppia procedura;
- si raccomanda un controllo intensivo (almeno ogni 15 giorni) dopo l'inizio della terapia in funzione della possibilità di tossicità ematologica e comunque nel tempo deve essere effettuato un attento monitoraggio della tossicità specie ematologica;
- deve essere segnalata la possibilità (anche nel consenso informato) di Secondary primary malignancies come noto dai lavori sull'utilizzo della lenalidomide;
- il paziente deve essere almeno in risposta parziale;
- deve essere considerato il rischio tromboembolico del paziente e adottare le opportune profilassi.

La commissione riconosce che esiste una discrepanza fra la somministrazione continua a 28 giorni prevista da scheda tecnica e la normale pratica clinica di utilizzo a 21 giorni su 28 di ciclo che potrebbe essere superata tramite inserimento di quest'ultima nella L.648/96.