

**MONOGRAFIA  
SINTESI**

**Medicinale NINLARO (ixazomib)**

**Mieloma multiplo recidivato/refrattario,  
in combinazione con RD**

## SINTESI DELLA VALUTAZIONE

### *Indicazioni autorizzate da AIFA*

NINLARO è indicato, in associazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia. (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 57 del 08/03/2019, Determina n. 283/2019).

Da Registro AIFA: è ammesso alla rimborsabilità solamente il trattamento di NINLARO, in combinazione con lenalidomide e desametasone, in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario che non si siano dimostrati refrattari a lenalidomide o ad un inibitore del proteasoma e che abbiano ricevuto  $\geq 2$  precedenti linee di terapia o almeno 1 precedente linea di terapia con citogenetica sfavorevole [del (17); t (4;14); t(14;16)].

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

**Studio TOURMALINE-MM1-C16010** (Moreau, 2016). Studio di fase 3, multicentrico (147 siti in 26 paesi), randomizzato (1:1) in doppio cieco e controllato con placebo, con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di ixazomib associato a lenalidomide e desametasone (IRD) versus lenalidomide e desametasone (RD) in 722 pazienti con mieloma multiplo recidivato e/o refrattario (MMRR) che avevano ricevuto almeno un precedente trattamento.

Lo studio aveva stringenti criteri di selezione dei pazienti. Tra i principali criteri di inclusione: Pazienti adulti con ECOG PS 0-2 con adeguata funzione ematologica, epatica e renale (ClCr  $\geq 30$  mL/min), senza reazioni da trapianto (GVHD) se avevano ricevuto un precedente trapianto allogenico. Principali criteri di esclusione: - con neuropatia periferica di grado 2 o maggiore; - con malattia refrattaria ad un precedente trattamento con lenalidomide o inibitori del proteasoma (definita come progressione in corso di trattamento o entro 60 giorni dall'assunzione dell'ultima dose di lenalidomide o di un inibitore del proteasoma); - che non avevano avuto una guarigione completa (i.e tossicità  $\leq$  Grado 1) dopo una precedente chemioterapia; - che avevano avuto intervento di chirurgia maggiore, radioterapia, infezioni severe o con assunzione di antibiotici, o un trattamento sistemico con inibitori di CYP1A2, CYP3A o induttori di CYP3A nei 14 giorni precedenti la randomizzazione; - con interessamento del SNC; - con diagnosi di macroglobulinemia di Waldenstrom, sindrome POEMS, leucemia plasmocellulare, amiloidosi primaria, sindrome mielodisplastica o sindrome mieloproliferativa; - con evidenza attuale di condizioni cardiovascolari non controllate (inclusa ipertensione incontrollata, aritmia cardiaca incontrollata, insufficienza cardiaca sintomatica, angina instabile), o con un infarto miocardico nei precedenti 6 mesi; - con infezioni sistemiche in corso, infezioni da HBV o HCV attive, o positività a HIV; - comorbidità sistemiche o altre patologie concomitanti gravi che, a giudizio dello sperimentatore, avrebbero reso inappropriata la partecipazione del paziente allo studio o che avrebbero potuto interferire significativamente nella valutazione corretta della sicurezza e tossicità del regime terapeutico previsto (es. neuropatia periferica di grado 1 con dolore); - diagnosticati o trattati per altre patologie oncologiche nei due anni precedenti la randomizzazione o precedentemente diagnosticati con altra neoplasia che hanno evidenza di malattia residua; i pazienti con tumori cutanei non-melanoma o con CIS di ogni tipo erano eleggibili se avevano avuto una resezione completa.

La randomizzazione è stata stratificata in base al numero di terapie precedenti (1 vs 2/3), precedente trattamento con inibitori del proteasoma (non esposti vs esposti) e Stadio ISS International Staging System disease (I/II vs III).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere nei giorni 1, 8 e 15 (cicli di 28 giorni), 4 mg di ixazomib o placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di lenalidomide orale dal giorno 1 al 21 (10 mg per i pazienti con clearance di creatinina  $\leq 60$  o  $\leq 50$  ml per minuto per  $1,73 \text{ m}^2$ ) e 40 mg di desametasone per os nei giorni 1, 8, 15 e 22 di un ciclo di 28 giorni. Il trattamento è stato continuato fino a progressione di malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario era la PFS valutata da IRC. Vi erano due "key secondary endpoint": - OS nella popolazione ITT e la OS nei pazienti con delezione del cromosoma 17p del [(17p)]. Altri endpoint secondari

includevano ORR, durata della risposta, tempo alla progressione della malattia, PFS valutata dagli sperimentatori, PFS e OS nei pazienti con anomalie citogenetiche ad alto rischio, sicurezza e qualità di vita. L'arruolamento dei pazienti è avvenuto tra Agosto 2012 e Maggio 2014. A luglio 2014, il protocollo dello studio ha subito un emendamento relativamente al paragrafo delle analisi statistiche, motivato dalla necessità di aggiungere una analisi addizionale per la PFS, che sarebbe stata considerata l'analisi finale per la PFS.

L'età mediana dei 722 pazienti inclusi era di 66 anni (range 30-91), il 57% era di genere maschile. La quasi totalità dei pazienti (93%) presentava un performance status ECOG di 0-1 e solo il 12% (n.87) uno stadio di malattia al basale III ISS. Il 60% dei pazienti aveva ricevuto solo un precedente trattamento [tra cui bortezomib (69%), talidomide (45%), lenalidomide (12%), melfalan (81%)]. Il 57% dei pazienti (59% nel braccio sperimentale e 52% nel braccio di controllo) era stato già sottoposto a un trapianto di cellule staminali. Le analisi citogenetiche erano disponibili solo per il 76% dei pazienti arruolati. Il 19% (21% nel braccio sperimentale, 17% in quello di controllo) presentava anomalie citogenetiche ad alto rischio (del[17], t[4;14], t[14;16]), il 10% (N=69) presentava l'anomalia del(17).

Alla prima analisi ad interim di Ottobre 2014 (equivalente all'analisi finale a fini inferenziali per la PFS), ad un follow-up mediano di circa 15 mesi, sulla base della valutazione fatta da IRC la PFS mediana è risultata di 20,6 mesi nel gruppo ixazomib e 14,7 mesi nel gruppo placebo (guadagno di 5,9 mesi) con un HR di 0,74 (95% CI, 0,59 - 0,94; P=0,001). Sulla base della valutazione fatta dagli sperimentatori non si osservano invece differenze significative per la PFS tra i due gruppi (HR = 0,827 (0,653 ; 1,047)). L'OS non mostrava differenze significative tra i due gruppi. Nelle analisi esplorative dei diversi sottogruppi analizzati, il beneficio osservato per la PFS era consistente nei diversi sottogruppi.

Alla seconda analisi ad interim per la OS, ad un follow up mediano di 23 mesi (luglio 2015, 171 decessi, pari al 35% del numero di decessi stimato per l'analisi finale della OS) non si osservavano differenze significative tra i due gruppi né per la OS, né per la PFS (valutazione della PFS da IRC HR= 0.82 (95%IC 0.67-1.0), con una PFS mediana di 20 mesi per ixazomib e 15.9 per placebo).

Almeno un evento avverso (EA) di grado 3 o superiore si era verificato nel 74% dei pazienti nel braccio IRD e nel 69% del braccio RD. L'interruzione del trattamento di almeno uno dei farmaci in studio per EA si era verificata nel 25% dei pazienti nel braccio IRD e nel 20% del braccio RD. Trombocitopenia e neutropenia di grado  $\geq 3$  si erano verificati nel 19% e 23 % dei pazienti nel braccio IRD e nel 9% e 24% del braccio RD. Diarrea e vomito (di qualunque grado) si erano verificati nel 45% e 23 % dei pazienti nel braccio IRD e nel 39% e 12% del braccio RD.

E' stato pubblicato anche uno studio (China Continuation) su 115 pazienti con MMRR arruolati in 11 centri della Cina tra Maggio 2014 e Maggio 2015, che hanno ricevuto IRD (n.75) vs RD (n.58). Sebbene lo studio avesse gli stessi criteri di eleggibilità, gli stessi fattori di stratificazione, gli stessi dosaggi farmacologici e le stesse metodologie di valutazione degli endpoint di efficacia dello studio TOURMALINE-MM1, la PFS e TTP mediana e la ORR nello studio China Continuation erano molto inferiori in entrambi i bracci di trattamento rispetto allo studio globale. I pazienti avevano caratteristiche al baseline e opzioni di trattamento diverse rispetto ai pazienti inclusi nello studio globale TOURMALINE-MM1 (ad es. 72% di età  $\leq 65$  anni, 48% nello studio globale; 17% con un precedente trapianto, 57% nello studio globale; 44% con una sola linea precedente di terapia, 61% nello studio globale). Non c'erano ipotesi statistiche di dimensionamento dello studio a priori. Questi fattori limitano fortemente la validità e la generalizzabilità dei risultati osservati.

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

**L'EMA** nel settembre 2016, dopo un rifiuto iniziale, ha dato una autorizzazione condizionata all'immissione in commercio del farmaco; l'autorizzazione è condizionata alla presentazione di dati di efficacia derivanti da altri trial clinici, tra cui lo Studio TOURMALINE MM-3-C16019 (ixazomib come terapia di mantenimento rispetto a placebo in pazienti con MM che avevano precedentemente ricevuto un trapianto), e lo studio TOURMALINE MM-2-C16014 (confronto IRD vs RD in pazienti con MM di nuova diagnosi e non idonei a trapianto). Ha inoltre richiesto come misure post-autorizzative (per l'uso sicuro ed efficace del medicinale) di produrre i risultati finali per la OS dello studio di fase 3 C16010.

National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**, 2018): ne raccomanda l'uso all'interno del Cancer Drugs Fund come una opzione per il trattamento del MM in adulti solo se i pazienti hanno già avuto 2 o 3 precedenti linee di terapia, e sono seguite le condizioni previste nel managed access agreement per ixazomib.

Scottish Medicines Consortium (**SMC**, 2018): In assenza di una submission da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ixazomib (NINLARO®) non è raccomandato per l'uso all'interno del NHS scozzese.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (**CADTH**). La Commissione a Giugno 2017 aveva valutato il farmaco per l'indicazione sottomessa: *pazienti adulti con MM che hanno ricevuto una terapia precedente e che sono ad alto rischio citogenetico, oppure che hanno ricevuto almeno due precedenti terapie*. Per questa indicazione non ne viene raccomandato il rimborso, in quanto la Commissione ha ritenuto che vi fosse una considerevole incertezza sull'entità del beneficio clinico di IxazomiRD rispetto a RD su outcome importanti per il decision-making quali la PFS e la OS. A Novembre 2018 la Ditta ha effettuato una nuova submission per l'indicazione: *in combinazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con MM che hanno ricevuto almeno una terapia precedente*. Il 3 Maggio 2019 la Commissione ha rilasciato la valutazione INIZIALE (sono attesi i feedback entro il 17 Maggio 2019), dove non viene raccomandato il rimborso del farmaco (con RD): la Commissione non era sicura dell'esistenza di un beneficio clinico netto di IRD rispetto a RD a causa dei dubbi relativi alle evidenze presentate per lo studio Tourmaline-MM1, relativamente ad outcome clinicamente rilevanti quali la OS e la PFS. A causa dell'elevato livello di incertezza nei dati clinici disponibili IRD non può essere considerato costo-efficace rispetto a RD, sia nelle stime sottomesse sia in quelle ri-analizzate (<https://www.cadth.ca/ninlaro-multiple-myeloma-2nd-beyond-details>).

National Centre for Pharmacoeconomics Ireland (**NCPE**, 2017). A dicembre 2017 la valutazione concludeva che la costo-efficacia del farmaco non era dimostrata per l'indicazione sottomessa (*in combinazione con lenalidomide e desametasone, trattamento di pazienti adulti con MM che hanno ricevuto almeno una terapia precedente*) e quindi non ne veniva raccomandato il rimborso. Al sito web di NCPE (<http://www.ncpe.ie/drugs/ixazomib-ninlaro/>) risulta che a Dicembre 2018 la HSE (Health Service executive) ha approvato il rimborso del farmaco a seguito di una negoziazione confidenziale del prezzo.

Haute Autorité de Santé (**HAS** Francia, 2018): la Commissione considera che NINLARO, in associazione a RD, non apporti un beneficio clinico aggiuntivo (ASMR V, in una scala su 5 livelli: I=alto, V=nessuno) rispetto all'associazione RD in pazienti con MM che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento, in considerazione - della differenza nella PFS a favore di NINLARO in associazione a RD rispetto a RD osservata sulla base della valutazione fatta dal comitato di revisione indipendente, e di una assenza di differenze quando la valutazione era fatta dagli sperimentatori, e - del carattere poco robusto dei dati di PFS (assenza di differenze tra i due gruppi per l'outcome primario osservato in una seconda analisi non prevista da protocollo).

Il farmaco non risulta ad oggi valutato da **AIFA** relativamente all'innovatività.

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

Il costo del trattamento con ixazomib, lenalidomide e desametasone per singolo paziente è di circa € 133.000 assunto una durata mediana di trattamento di 21 cicli (PFS 20 mesi studio TOURMALINE,2016).

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato dell'associazione ixazomib, lenalidomide e desametasone, in base al numero molto limitato di pazienti per i quali il trattamento sarebbe possibile, si stima in Piemonte un massimo di 5 pazienti/anno da trattare con IRD.

L'impatto sul budget regionale rispetto all'uso di lenalidomide è di circa € 224.000 in più.

L'impatto sul budget regionale rispetto all'uso di pomalidomide è stimato in un risparmio di circa € 66.000

I dati dei costi sono relativi a Maggio 2019 e vengono aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs.

## PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base della letteratura esaminata, in considerazione delle incertezze sull'effettivo bilancio tra benefici e rischi dell'ixazomid associato a lenalidomide e desametasone (IRD) (rispetto alla sola lenalidomide e desametasone-RD) su endpoint clinicamente rilevanti come la PFS e la OS, in un setting di malattia (MMRR) dove sono già disponibili numerose alternative terapeutiche di provata efficacia, e tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e della discussione con gli esperti consultati, la Commissione propone:

- di riservare l'uso di IRD a un sottogruppo estremamente selezionato di pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario aventi le caratteristiche di quelli inclusi nel trial registrativo e secondo i criteri previsti da Registro AIFA. In particolare, l'uso dovrebbe essere limitato a pazienti:
  - che abbiano già ricevuto due o tre precedenti linee di trattamento e che abbiano ancora una condizione di salute (PS 0-2) ed un'aspettativa di vita tali da giustificare un'ulteriore linea di trattamento attivo, e che non siano arruolabili in studi sperimentali presso i centri hub regionali;
  - che 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, motivandone la scelta;
  - che siano stati adeguatamente informati dell'entità dei benefici e dei rischi attesi dal trattamento con IRD rispetto alle alternative possibili, inclusi studi sperimentali.

## PROPOSTE DI MONITORAGGIO

E' prevista una valutazione periodica delle prescrizioni del farmaco attraverso l'analisi delle schede di monitoraggio AIFA per Ninlaro.