

LENALIDOMIDE

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LENALIDOMIDE ATC L04AX04
(REVLIMID®)**

Presentata da:

Componente Commissione Prontuario Terapeutico Regionale

In data Aprile 2008

Per le seguenti motivazioni :

“ Lenalidomide rappresenta una nuova opzione terapeutica per il trattamento del Mieloma Multiplo, in quanto nonostante i progressi fatti dalla ricerca negli ultimi anni la malattia rimane inguaribile, infatti non si conosce al momento una cura definitiva efficace e ben tollerata.”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE:

Il Mieloma Multiplo (MM) è una malattia ematologica che colpisce in prevalenza persone adulte ed anziane e riguarda circa 4.000 nuovi pazienti l'anno in Italia.¹

E' una neoplasia caratterizzata dalla proliferazione e l'accumulo di linfociti B e di plasmacellule oltre che dall'aumentata produzione di immunoglobuline monoclonali complete o incomplete (Componente M) rilevabili nel siero e nelle urine. Le plasmacellule mielomatose tendono ad accumularsi nel midollo osseo ove determinano lesioni osteolitiche.

Si tratta di una malattia aggressiva e molto invalidante, caratterizzata da fratture ossee multiple, dolore intenso, ipercalcemia, anemia grave, insufficienza renale, infezioni recidivanti, compromissione neurologica da compressione midollare. La sopravvivenza stimata oscilla dai 29 ai 62 mesi a seconda dello stadio ISS (International Staging System).^{2,3}



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Nei pazienti di età inferiore a 65 anni in buone condizioni generali, il trattamento di scelta è una chemioterapia ad alte dosi, supportata da un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. La terapia di condizionamento è il melfalan ad alte dosi. La chemioterapia di induzione, che precede l'autotrapianto, consiste nello schema VAD (Vincristina, Adriamicina, Desametasone) o nel desametasone ad alte dosi o nell'associazione talidomide e desametasone. La chemioterapia ad alte dosi seguita da autotrapianto è l'unica

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

LENALIDOMIDE

opzione ad aver dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza, inoltre questo trattamento aumenta il tasso di risposte complete o quasi complete e permette di ottenere remissioni di malattia più prolungate. ^{4,5}

Nei pazienti di età superiore a 65 anni o che non possono beneficiare di un trapianto di cellule staminali, l'associazione utilizzata in prima linea è quella melfalan / prednisone / talidomide, trattamento che dà una risposta in circa il 76% dei pazienti. ⁶

Dal 10 al 20 % dei pazienti sono resistenti alla terapia con melfalan / prednisone / talidomide, in questi casi si utilizzano altre opzioni terapeutiche come VAD, desametasone oppure desametasone/ talidomide.

Peraltro tutti i pazienti in trattamento vanno incontro a recidiva nei tre anni dopo la diagnosi.

Le ricadute vengono generalmente trattate con nuovi cicli dei farmaci già adoperati per l'induzione ai quali si è aggiunto di recente il bortezomib. ⁷



INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Lenalidomide, è un analogo della talidomide e il suo meccanismo d'azione include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche e immunomodulatorie.

E' un farmaco che utilizza la via di somministrazione orale, disponibile in quattro dosaggi, inserito nell'elenco dei farmaci soggetti a monitoraggio delle prescrizioni attraverso il registro oncologico dell'AIFA e accompagnato da **un programma di gestione del rischio**, concordato con le autorità regolatorie europee ed italiane.

Informazioni di sicurezza: in uno studio preclinico sullo sviluppo embrionico sono state osservate malformazioni (arti corti, dita, polso e/o coda deformi, dita in soprannumero o assenti) nella progenie di scimmie femmine che avevano ricevuto lenalidomide durante la gravidanza. Questi risultati, anche se preliminari, mostrano con chiarezza che **lenalidomide è teratogena negli animali tanto quanto talidomide e fanno prevedere che lo sia anche nell'uomo**. Gli operatori sanitari devono seguire scrupolosamente le rigide misure di prevenzione della gravidanza previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza e descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto al fine di evitare qualsiasi esposizione del feto alla lenalidomide. Le donne potenzialmente fertili, come riportato nel RCP, devono utilizzare un metodo efficace di contraccezione per almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia, durante tutto il periodo di trattamento, durante eventuali interruzioni del trattamento e fino a 4 settimane dopo la sua sospensione.

Un test di gravidanza deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia, mensilmente durante il trattamento e per 4 settimane al termine del trattamento.

Il materiale informativo per gli Operatori Sanitari contiene informazioni dettagliate, incluse le misure per evitare un'esposizione del feto da adottare nel caso di pazienti di sesso maschile.

La lenalidomide ha ottenuto dall'EMA nel dicembre 2003 la qualifica di farmaco orfano per il trattamento del mieloma multiplo. Si tratta di un farmaco di classe H, classificato OSP2. ⁸

Indicazioni terapeutiche registrate: Lenalidomide, in associazione con desametasone, è indicata per il

LENALIDOMIDE

trattamento di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Modalità di somministrazione: La terapia deve essere iniziata e monitorata da medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo (MM). La dose iniziale raccomandata è di 25 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno (preferibilmente alla stessa ora) nei giorni dall'1 al 21 di cicli ripetuti di 28 giorni. La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale una volta al giorno nei giorni dall'1 al 4, dal 9 al 12 e dal 17 al 20 di ogni ciclo di 28 giorni per i primi 4 cicli e successivamente di 40 mg una volta al giorno nei giorni dall'1 al 4 ogni 28 giorni.



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'approvazione di lenalidomide da parte dell'EMA si è basata sui risultati di due studi clinici di fase III (MM-009 e MM-010).

Entrambi gli studi sono studi multicentrici randomizzati in doppio cieco e hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di lenalidomide in pazienti con un'età media di 65 anni, già trattati in precedenza con una terapia. I due studi hanno disegno del tutto sovrapponibile. L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi è stato il tempo libero da progressione della malattia (TTP), endpoint secondari le percentuali di risposta globale (OR), risposta completa (CR), risposta parziale (PR), sopravvivenza libera da progressione (PFS). In entrambi gli studi, i gruppi trattati con lenalidomide/desametasone e placebo/desametasone avevano caratteristiche demografiche simili e caratteristiche correlate alla malattia paragonabili tra loro, erano inoltre paragonabili sia la performance status valutata secondo i criteri ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), sia il numero e il tipo delle terapie precedenti.

Il primo studio⁹ ha arruolato 351 pazienti trattati sino a progressione di malattia, tutti avevano ricevuto almeno 1 precedente regime di terapia (30-38% talidomide; 4% bortezomib; 54-55% trapianto di cellule staminali); 176 sono stati randomizzati a ricevere 25 mg di lenalidomide e 175 a ricevere placebo nei giorni dall'1 al 21 di cicli di 28 giorni. I pazienti di entrambi i gruppi hanno assunto 40 mg di desametasone per via orale una volta al giorno nei giorni dall'1 al 4, dal 9 al 12 e dal 17 al 20 di ogni ciclo di 28 giorni per i primi quattro cicli di terapia. Dopo i primi quattro cicli la dose di desametasone è stata ridotta a 40 mg per via orale una volta al giorno solo nei giorni dall'1 al 4 di ciascun ciclo di 28 giorni.

Il tempo libero da progressione (TTP) nel gruppo della lenalidomide è stato di 11,3 mesi vs 4,7 mesi nel placebo ($p < 0,001$). Il tempo mediano alla progressione della malattia è rimasto significativamente più alto nel gruppo lenalidomide rispetto al placebo nei sottogruppi di pazienti considerati (stratificazione sulla base delle precedenti terapie). Anche le percentuali di risposta globale (60,2% vs 24,0%), risposta completa (15,9% vs 3,4%) e risposta parziale (35,8% vs 18,9%) nel gruppo trattato con lenalidomide/desametasone sono state significativamente superiori rispetto a quelle del gruppo trattato con desametasone/placebo.

Il secondo studio¹⁰ ha arruolato 353 pazienti trattati ugualmente sino a progressione di malattia, tutti avevano

LENALIDOMIDE

ricevuto almeno 1 precedente regime di terapia (42-45% talidomide; 11% bortezomib; 61% trapianto di cellule staminali); 177 sono stati randomizzati a ricevere lenalidomide/desametasone e 176 placebo/desametasone, secondo lo stesso schema del primo studio.

In questo caso il tempo libero da progressione (TTP) nel gruppo della lenalidomide è stato di 11,1 mesi vs 4,7 mesi nel placebo ($p < 0,001$). Il tempo mediano alla progressione della malattia è rimasto significativamente più alto nel gruppo lenalidomide rispetto al placebo nei sottogruppi di pazienti considerati (stratificazione sulla base delle precedenti terapie). La risposta globale (OR) 61,0% vs 19,9% ($p < 0,001$), la sopravvivenza globale mediana è stata significativamente più lunga nel gruppo della lenalidomide 29,6 mesi vs 20,2 mesi nel gruppo del placebo ($p < 0,001$).

Neutropenia di grado 3 e 4 e tromboembolia venosa si sono presentate rispettivamente nel 41,2% e nel 14,7% dei pazienti trattati con lenalidomide rispetto al 4,5 % e 3,5% dei pazienti trattati con il placebo (differenze significative).¹⁰ Sono stati frequenti disordini ematologici, diarrea, rash cutanei, prurito e affaticamento. Una Nota Informativa Importante (Marzo 2008) concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'AIFA, mette in evidenza che nei pazienti trattati con la combinazione lenalidomide / desametasone l'incidenza di neutropenia di grado 4 è del 5,1%. Si è visto inoltre che i pazienti hanno sviluppato un aumento del rischio di sviluppare trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

In un'analisi congiunta di follow-up condotta sui due studi, l'associazione lenalidomide desametasone si è dimostrata più efficace rispetto all'associazione placebo desametasone, infatti il tasso di risposte complete per una popolazione di pazienti con malattia recidivante o refrattaria è stato del 15% nei pazienti trattati con lenalidomide/ desametasone vs 2% nei pazienti trattati con desametasone 95% CI [0.05, 0.26] $p < 0,001$; la loro sopravvivenza globale ad un anno dall'inizio del trattamento è stata del 82% vs 75% per una durata mediana di follow-up di 98 settimane.¹¹

Non vi sono studi di confronto tra lenalidomide e ad esempio talidomide



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La terapia del mieloma multiplo è estremamente varia, la scelta del tipo di trattamento viene fatta in base ai fattori prognostici, all'età del paziente, alla possibilità di trapianto di midollo autologo o allogenico ed al tipo di risposta che si ottiene con i primi cicli di chemioterapia.

Il mieloma multiplo è una patologia che inizialmente risponde bene alle terapie, ma le recidive sono frequenti e di difficile trattamento per le resistenze, pertanto la lenalidomide rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica per quei pazienti che presentino controindicazioni o siano resistenti alle terapie di prima linea.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

LENALIDOMIDE

VALUTAZIONE DEI COSTI:

Costo di 21 giorni di terapia :

Farmaco	Dosaggio/die	Costo ciclo terapia	Costo trattamento 6 mesi	Costo terapia
lenalidomide	25mg 1 ciclo 28 giorni	€ 6.318,06	€ 31590,30	€ 32001,46 più desametasone

Lenalidomide i prezzi ex-factory utilizzati comprendono già lo sconto del 2% e il primo ciclo gratuito

Farmaco	Dosaggio/die	Costo ciclo terapia	Costo trattamento 6 mesi	Costo terapia
talidomide	200mg 1 ciclo 28 giorni	€ 280,00	€ 1680,00	€ 2091,16 più desametasone

Per la talidomide si è considerato un prezzo medio di € 5 a compressa

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

E l'unico farmaco per il mieloma multiplo approvato in Italia.

LENALIDOMIDE

BIBLIOGRAFIA

1. *GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No.5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
2. Gripp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladè J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2005;23(15):3412-3420
3. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F, and the EURO CARE Working Group. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of 20th century. *Annals of Oncology*, 2003;14(5):v128-v149.
4. *Haematologica* 2004; 89(6):June 2004
5. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875-1883
6. Palumbo A et al. Oral Melphalan and Prednisone chemotherapy plus Thalidomide compared with Melphalan and Prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* March 2006;367:825-833
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2008
8. Revlimid[®]. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
9. Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma, *N Engl J Med* Nov 2007; 357; 21:2123-2132
10. Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America, *N Engl J Med* Nov 2007; 357; 21:2133-2142
11. Revlimid[®] : EMEA Scientific Discussion