



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Pomalidomide
Mieloma multiplo recidivato e refrattario
(dopo almeno due precedenti trattamenti)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 46
luglio 2015

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Cavo Michele - Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*

Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*

Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*

Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova - Az. Osp. Reggio Emilia*

Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*

Musuraca Gerardo - *Ematologia, IRST Meldola (FC)*

Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova - Az. Osp. Reggio Emilia*

Re Francesca - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*

Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Zuffa Eliana - *Ematologia, Az. USL Ravenna*

Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO*

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER*

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*

Magnano Lucia - *Farmacista, Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER*

Area Farmaco e Dispositivi Medici, Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Area Farmaco e Dispositivi Medici - RER*

Sapigni Ester - *Area Farmaco e Dispositivi Medici -RER*

Trapanese Maria - *Area Farmaco e Dispositivi Medici - RER*

.....
© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Pomalidomide – mieloma multiplo recidivato e refrattario. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali*, luglio 2015.

Indice

Presentazione	pag. 4
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 6
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 8
Bibliografia	pag. 9
Appendice 1. Metodologia	pag. 10
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di pomalidomide	pag. 11

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di pomalidomide, nella terapia del Mieloma multiplo recidivato o refrattario, dopo almeno due precedenti trattamenti, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Quesito clinico

Nei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia è raccomandabile l'impiego di pomalidomide?

Indicazione registrata EMA/AIFA

Innovid[®], in associazione con desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia è raccomandabile l'impiego di pomalidomide?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con mieloma multiplo e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia, **la pomalidomide, può essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati). In particolare potrebbe essere utilizzata in **pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) e con una buona funzionalità renale (clearance della creatinina > 60 ml/min)**

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo atteso di pomalidomide **non superiore al 40%** dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario. In particolare tale utilizzo è rivolto ai pazienti con mieloma multiplo **recidivato e refrattario, dopo** almeno due precedenti terapie comprendenti **lenalidomide e bortezomib**, in **buone condizioni generali (ECOG 0-1)** e con **una buona funzionalità renale** (clearance della creatinina > 60 ml/min)

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia è raccomandabile l'impiego di pomalidomide?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: pomalidomide

Gli studi registrativi disponibili per la pomalidomide nel trattamento del mieloma multiplo recidivante o refrattario sono due studi di fase due (II CC-4047-MM-002 e IFM-2009-02) e uno di fase tre (CC-4047-MM-003). Di seguito si riporta la descrizione dello studio di fase III.

Successivamente agli studi registrativi, è stata pubblicata un'analisi della sopravvivenza globale aggiustata per il fenomeno del cross-over (Morgan G. et Al. *British journal of Haematology* 2015).

Evidenze disponibili (CC-4047-MM-003. San Miguel J. et Al. *Lancet Oncol* 2013)

È uno studio randomizzato e controllato, in aperto, che ha incluso 455 pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario dopo avere effettuato due precedenti trattamenti comprendenti bortezomib e lenalidomide, randomizzati a ricevere, in rapporto 2:1, pomalidomide x os (4 mg/die, gg 1-21) + basse dosi di desametasone (40 mg/die, gg 1,8,15,22) o alte dosi di desametasone (40 mg/die, gg 1-4, 9-12,17-20). Lo studio era stratificato per età, stadio della malattia (refrattario vs recidivato e refrattario vs intolleranza a bortezomib), numero dei precedenti trattamenti (due vs tre o più).

L'esito principale era la Progression Free Survival (PFS), esiti secondari erano la Overall Survival (OS), tasso di risposta, il tempo alla risposta, la durata della risposta, il beneficio clinico, la sicurezza e la qualità della vita. La durata prevista dello studio era fino a progressione o tossicità.

I pazienti inclusi nello studio erano per circa la metà di età maggiore ai 65 anni, di sesso maschile (circa 60%), prevalentemente con ECOG 0-1 (nell'80% dei casi circa), per il 60-65% avevano uno stadio della malattia I-II, secondo l'international Staging system. La percentuale dei pazienti con una clearance della creatinina <60 ml/min era del 31-39%. Il 95% circa dei pazienti aveva effettuato più di due precedenti terapie, il 75% circa dei pazienti era refrattario a sia a lenalidomide che a bortezomib.

Fra i pazienti assegnati al braccio desametasone ad alte dosi 45 sono passati al braccio pomalidomide, in accordo a quanto previsto dal protocollo per il cross-over, possibile per i pazienti che non erano progrediti. L'analisi finale della PFS e della OS, analizzate da una commissione indipendente, dopo un follow-up mediano di 10 mesi, ha mostrato **un vantaggio in termini di PFS di 2.1 mesi** a favore del braccio **pomalidomide** (4 mesi nel braccio pomalidomide +basse dosi di desametasone vs 1.9 mesi nel braccio alte dosi di desametasone), HR= 0.48 (95%CI: 0.39-0.60). Tale vantaggio era confermato in quasi tutti i sottogruppi di popolazione analizzati (sulla base delle caratteristiche si stratificazione della randomizzazione). Anche per quanto riguarda l'analisi finale della **sopravvivenza globale**, è stato osservato un vantaggio per il gruppo pomalidomide con una differenza di **4.6 mesi** (12.7 mesi nel braccio pomalidomide +basse dosi di desametasone vs 8.1 mesi nel braccio alte dosi di desametasone), HR= 0.74 (95%CI: 0.56-0.97). Tale vantaggio si mantiene in alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare si mantiene nei pazienti refrattari al trattamento con lenalidomide, non si mantiene in quelli refrattari a lenalidomide e bortezomib, o erano intolleranti a bortezomib. Per quanto riguarda gli altri esiti di efficacia, il **tempo alla progressione** è risultato maggiore nel gruppo pomalidomide+basse dosi di desametasone rispetto a desametasone ad alte dosi, rispettivamente 4.7 mesi vs 2.1 mesi, (HR =0.46; 95%CI:

Ref.	Intervento	controllo	Esito principale	Esiti secondari
San Miguel J. et al. Lancet Oncol 2013	Pomalidomide 4 mg/die + basse dosi di desametasone (40 mg/die ai gg 1,8,15,22) (302 pz; random. 2:1)	Desametasone alte dosi (40 mg/die ai gg 1-4,9-12,17-20) (153 pz)	- Progression Free Survival	- Overall survival - Overall response rate - Time to progression - Duration of response - Safety - Quality of life

0.36-0.59). **Il tasso di risposta globale** è risultato, dopo 10 mesi di follow-up mediano, del 31% nel gruppo pomalidomide+desametasone basse dosi vs 10% nel gruppo desametasone ad alte dosi (**OR= 4.22**; 95%CI: 2.35-7.58).

Nei pazienti con una risposta almeno parziale, **la durata della risposta** era di 7 mesi vs 6.1 mesi rispettivamente nel gruppo di intervento e di controllo, HR= 0.52; 95%CI: 0.25-1.05).

L'entità della risposta varia fra gruppo di trattamento e gruppo di controllo nei sottogruppi di pazienti refrattari a lenalidomide (rispettivamente 30% vs 9%; OR: **4.16**; 95%CI: 2.23-7.77), intolleranti a bortezomib (rispettivamente 31% vs 13%; OR: 3.01; 95%CI: 0.77-11.82), refrattari a lenalidomide e bortezomib (rispettivamente 28% vs 12%; OR: **3.06**; 95%CI:1.60 -5.84).

L'analisi di sicurezza si basa su una popolazione di 300 pazienti nel gruppo di trattamento e di 150 nel gruppo di controllo. Gli eventi avversi

Il 67% dei 300 pazienti del gruppo di pomalidomide+desametasone a basse dosi, ha avuto una interruzione di somministrazione e il 27% la riduzione del dosaggio, mentre nel gruppo desametasone ad alte dosi l'interruzione della somministrazione è avvenuta nel 28% e la riduzione della dose nel 32% dei pazienti (150). Pochi pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi legati al farmaco 11 vs 9 pazienti rispettivamente nel gruppo di trattamento e controllo.

Gli eventi avversi **ematologici di tipo 3-4** più comuni sono stati neutropenia (143 [48%] of 300 vs 24 [16%] of 150), anemia 99 [33%] vs 55 [37%]) e trombocitopenia (67 [22%] vs 39 [26%]), rispettivamente nel gruppo pomalidomide vs desametasone.

Fra gli eventi avversi di tipo **non ematologico di grado 3-4** si è osservata una maggiore incidenza nel gruppo pomalidomide vs desametasone di polmoniti (rispettivamente 38 [13%] vs 12 [8%]), di dolore osseo: rispettivamente 21 [7%] vs 7 [5%], di "fatigue" (16 [5%] vs 9 [6%]). Complessivamente le infezioni, di qualsiasi grado, in assenza di neutropenia, si sono osservate maggiormente nel gruppo pomalidomide rispetto al gruppo desametasone (rispettivamente 133 [66%] of 203 vs 68 [86%] of 79). Il tasso di incidenza di neutropenia febbrile, di grado 3, nel gruppo pomalidomide è stato del 10% rispetto a quello del gruppo di controllo (<1%). Il numero di decessi correlati al trattamento sono stati 11(4%) nel gruppo della pomalidomide e 7(5%) nel gruppo desametasone.

E' stata pubblicata un'analisi della sopravvivenza globale dello studio MM-003 che tiene conto del **fattore cross-over**. L'analisi tiene conto del fatto che circa la metà dei pazienti del gruppo desametasone alte dosi è passata al braccio con pomalidomide (con o senza desametasone a basse dosi) durante il corso dello studio, indipendentemente dallo stato di progressione di malattia. Considerato che l'analisi della sopravvivenza globale utilizzando la popolazione intention to treat poteva essere a rischio di sovrastima per il braccio di controllo, obiettivo dell'analisi è quello di stimare la reale differenza in termini di OS tra pomalidomide+desametasone basse dosi e desametasone ad alte dosi. L'analisi aggiustata per il cross over ha mostrato una stima della sopravvivenza di 5.7 mesi per il gruppo desametasone alte dosi, portando ad una differenza in termini di OS fra i due gruppi di trattamento di 7 mesi (HR:0.52; 95%CI: 0.39-0.68).

L'estrapolazione della sopravvivenza a 3 anni è del 21% dei pazienti in trattamento con pomalidomide rispetto l'8% dei pazienti con desametasone.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

Validità interna: niente da rilevare

Coerenza tra studi: E' disponibile un solo studio di fase III

Trasferibilità nella pratica clinica: niente da rilevare

Stime imprecise: niente da rilevare

Rischio di mancata pubblicazione: improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MODERATA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di pomalidomide dopo 2 precedenti terapie, comprendenti sia bortezomib che lenalidomide.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri del Panel presenti favorevole

*Positiva
debole*

La raccomandazione è stata definita positiva debole. In particolare 11 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 2 di "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia, **la pomalidomide, può essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati). In particolare potrebbe essere utilizzata in **pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) e con una buona funzionalità renale (clearance della creatinina > 60 ml/min)**

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo atteso di pomalidomide **non superiore al 40%** dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario. In particolare tale utilizzo è rivolto ai pazienti con mieloma multiplo **recidivato e refrattario, dopo** almeno due precedenti terapie comprendenti **lenalidomide e bortezomib**, in **buone condizioni generali (ECOG 0-1)** e con **una buona funzionalità renale** (clearance della creatinina > 60 ml/min)

Bibliografia

EMA. Assessment report for pomalidomide (Imnovid®). EMA/CHMP/427059/2013. 30 May 2013. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human_med_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

San Miguel J. et Al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055-66

Morgan G et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *British Journal of Haematology*. 2015; 168: 820-823.

Legenda

Qualità delle evidenze:

- alta ★★★★★
- moderata ★★★★☆
- bassa ★★★☆☆
- Molto bassa ★☆☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

- ☺ favorevole
- ☹ incerto
- ☹ sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

PSA: Prostate Specific Antigene

PSA RR: Response Rate relativo al PSA

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di pomalidomide
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Appendice 2.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di pomalidomide

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante (1-3); importante (4-6); critico o essenziale (7-9)). Di seguito si riporta la mediana delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	mediana	importanza
Sopravvivenza globale (overall survival)	8	essenziale
Sopravvivenza libera da progressione (progression free survival)	7	essenziale
Intervallo libero da progressione	6	Importante
Q.o.L	6	Importante
Tasso di risposta (response rate)	5,5	Importante
Esiti di tossicità generale e specifica	mediana	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	essenziale
Tossicità di grado III o IV	8	essenziale
Neutropenia di grado III-IV	8	essenziale
Trombocitopenia di grado III-IV	7	essenziale
Polmoniti	7	Importante
Anemia di grado III-IV	6	Importante
Fatigue	6	Importante