REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 122 DEL 12 SET. 2022

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento del *Report* di HTA sui medicinali daratumumab (Darzalex - Registered), isatuximab (Sarclisa – Registered), belantamab mafodotin (Blenrep – Registered) per il trattamento del mieloma multiplo.

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce il documento contenente il *Report* di HTA - licenziato dalla CTRF nella seduta del 21.07.2022 - relativo alla definizione del *place in therapy* dei medicinali daratumumab (Darzalex - Registered), isatuximab (Sarclisa – Registered), belantamab mafodotin (Blenrep – Registered) per il trattamento del mieloma multiplo.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA la deliberazione della Giunta Regionale 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifiche e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;

VISTO il proprio decreto n. 35 del 26.3.2021 "Gruppo di lavoro sui farmaci onco-ematologici a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci. Rinnovo per il biennio 2021-2022", dedicato alla predisposizione e all'aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci onco-ematologici da sottoporsi alla valutazione finale della CTRF stessa;

VISTO altresì, il proprio decreto n. 37 del 11.3.2022 "Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il biennio 2021-2022. Sostituzione componente.", con il quale è stata decretata la sostituzione di un componente del suddetto Gruppo di Lavoro;

VISTI i propri decreti n. 126 del 12.11.2021, n. 14 del 4.2.2022, n. 16 del 9.2.2022 e n. 95 del 6.7.2022, di individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione dei medicinali isatuximab (Sarclisa – Registered), daratumumab (Darzalex - Registered) e belantamab mafodotin (Blenrep – Registered), per il trattamento del mieloma multiplo;

ESAMINATO il documento contenente il *report* di HTA, elaborato dal citato gruppo di lavoro, come licenziato dalla CTRF nella seduta del 21.07.2022, relativo ai medicinali daratumumab (Darzalex - Registered), isatuximab (Sarclisa – Registered) e belantamab mafodotin (Blenrep – Registered).

DECRETA

1. di recepire il documento contenente il *Report* di HTA di definizione del *place in therapy* dei medicinali daratumumab (Darzalex - Registered), isatuximab (Sarclisa – Registered) e belantamab mafodotin (Blenrep – Registered) per il trattamento del mieloma multiplo, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A,** parte integrante del presente provvedimento;

2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori del medicinale oggetto del suddetto Report di HTA, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di effettuare una rilevazione degli effettivi pazienti trattati, con riferimento alla casistica attesa, e l'aderenza al *place in therapy*, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione del *Report* stesso;

3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;

4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;

5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale AREA SANITA' E SOCIALE

F.to dr Luciano Flor

Report HTA

DARATUMUMAB (DARZALEX)

in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (**DVTd**) per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali;

ISATUXIMAB (SARCLISA)

in associazione a pomalidomide e desametasone (**Isa-Pd**), per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e con progressione della malattia durante l'ultima terapia;

in associazione a carfilzomib e desametasone (**Isa-Kd**), per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una e non più di 3 linee di terapia precedenti. Sono esclusi dalla rimborsabilità i pazienti con "primary refractory disease" e i pazienti pretrattati con carfilzomib o refrattari/intolleranti ad un precedente trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38;

BELANTAMAB MAFODOTIN (BLENREP)

in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti, che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38 e che hanno mostrato progressione di malattia all'ultima terapia.

Data di aggiornamento luglio 2022

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 21.7.2022

Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici

Membri
KRAMPERA Mauro, Direttore UOC Ematologia – AOUI Verona (coordinatore)
SCROCCARO Giovanna, Direttore Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici - Regione del Veneto
PILERCI Claudio, Direttore Direzione Programmazione Sanitaria – LEA, Regione del Veneto
ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – AOUI Verona
BASSAN Renato, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima
CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia – AOUI Verona
FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – SIMG
GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
GOTTARDI Michele, Direttore UOC Oncoematologia IOV-Castelfranco Veneto
LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS – Verona
MINESSO Elisabetta, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – Azienda ULSS 3 Serenissima
RAMPAZZO Roberta, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana
REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova
TOSETTO Alberto, Direttore f.f. UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica
TRENTIN Livio, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedale - Università di Padova
VENTURINI Francesca, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda Ospedaliera Ospedale – Università di Padova
ZORZI Manuel, UOC Sistema Epidemiologico Regionale e Registri - Azienda Zero

Segreteria Tecnico-Scientifica
JOPPI Roberta - Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici – Regione del Veneto
TROIANO Giovanna - Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici – Regione del Veneto

Supporto Metodologico
CAVAZZANA Anna – UOC HTA, Azienda Zero
POGGIANI Chiara – UOC HTA, Azienda Zero
URETTINI Miriana – UOC HTA, Azienda Zero
ANNALORO Gabriela – UOC HTA, Azienda Zero

Ha inoltre collaborato in qualità di referente clinico per la stesura del documento:
ZAMBELLO Renato – Ematologia ed Immunologia Clinica – Azienda Ospedale - Università Padova

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci onco-ematologici con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti
Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto
email: hta@azero.veneto.it

Sommario

Report HTA 5
1a. SCHEDA FARMACI – MM nuova diagnosi 5
1b. SCHEDA FARMACI – MM recidivato refrattario 5
2. EFFICACIA/SICUREZZA 7
2.1 Inquadramento della patologia 7
2.2 Sintesi di efficacia e sicurezza dei singoli farmaci 8
2.2.1 Daratumumab – MM nuova diagnosi 8
2.2.2 Isatuximab – MM recidivato refrattario 9
2.2.3 Belantamab mofodotin – MM recidivato refrattario 11
3. Valutazioni critiche delle evidenze (AIFA/UOC HTA-Az0) 13
3.1 Daratumumab 13
3.2 Isatuximab 13
3.3 Belantamab Mofodotin 13
4. PROPOSTA DI PLACE IN THERAPY E ANALISI DEI COSTI 14
4.1 Definizione dei competitors e analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabelle 1a, 1b, 1c, 1d) 14
4.1.1 Daratumumab pre-ASCT 14
4.1.2 Isa-Kd - MM RR linee II-IV 14
4.1.3 Isa-Pd - MM RR > III linea 14
4.1.4 MM RR V linea (Belantamab mafodotin) 14
4.2 Commento sintetico alle tabelle di analisi delle evidenze 19
4.2.1 Daratumumab pre-ASCT (Tabella 1a) 19
4.2.2 Isa-Kd - MM RR linee II-IV (Tabella 1b) 19
4.2.3 Isa-Pd - MM RR > III linea (Tabella 1c) 19
4.2.4 Belantamab mafodotin – MM RR V linea (Tabella 1d) 19
4.3 Stima della popolazione target 20
4.3.1 Stima pazienti per Daratumumab pre-ASCT 20
4.3.2 Stima pazienti per Isa-Kd - MM RR linee II-IV 20
4.3.3 Stima pazienti per Isa-Pd - MM RR > III linea (Isa-Pd) 20
4.3.4 Stima pazienti per Belantamab mafodotin - MM RR V linea 21
4.4 Proposta di posizionamento in terapia dei nuovi farmaci 21
4.4.1 Place in therapy Daratumumab - pre-ASCT 21
4.4.2 Place in therapy Isa-Kd - MM RR linee II-IV 21
4.4.3 Place in therapy Isa-Pd - MM RR > III linea 21
4.4.4 Place in therapy Belantamab mafodotin MM RR V linea 21
4.5 Analisi farmaco-economica (incluse ICER o costo/efficacia; BIA e quote di penetrazione del mercato nei primi tre anni di rimborsabilità) 21
4.5.1 Costi Daratumumab - pre-ASCT (Tabella 2) 21
4.5.2 Costi Isa-Kd - MM RR linee II-IV (Tabella 3) 22
4.5.3 Costi Isa-Pd - MM RR > III linea (Tabella 4) 22
4.5.4 Costi Belantamab mafodotin - MM RR >V linea (Tabella 5) 23
5. IMPATTO DI BUDGET 23
5.1 Impatto Daratumumab (DVTd) –pre-ASCT 23
5.2 Impatto Isa-Kd – MM RR linee II-IV 23
5.3 Impatto Isa-Pd – MM RR >III linea 24
5.4 Impatto belantamab mafodotin – MM RR >V linea 24
6. PLACE IN THERAPY (FLOW-CHART CON CASCATA EPIDEMIOLOGICA) 26
7. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA 31

1a. SCHEDA FARMACI – MM nuova diagnosi

Principio Attivo	**Daratumumab**
Nome Commerciale	**DARZALEX [1]**
Ditta Produttrice	Janssen-Cilag International N.V.
ATC	L01XC24
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione ev Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
Dosaggio	Endovena (ev): 400 mg; 100 mg Sottocute (sc): 1800 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali
Indicazione oggetto di valutazione	Daratumumab in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (**DVTd**) per il trattamento di pazienti adulti con **MM (MM) di nuova diagnosi** eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
Posologia	**Tabella A**
Innovazione terapeutica	No
Farmaco orfano	Sì
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	100 mg, 1 fl (ev) – € 471,01 400 mg, 1 fl (ev) – € 1.884,06 1800 mg, 1 fl (sc)– € 5.652,19
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate.
Registro AIFA	Per daratumumab è presente un unico Registro AIFA che include tutte le indicazioni di MM (nuova diagnosi + recidivato refrattario). Di seguito sono esplicitati i criteri per l'utilizzo dell'associazione nel MM di nuova diagnosi candidabile a trapianto. **Principali criteri di eleggibilità:** -età ≥18; -MM di nuova diagnosi, non precedentemente trattato; -ECOG 0-2 La vigilanza sull'uso della talidomide deve proseguire all'interno del Registro multifarmaco PPP, per i farmaci sottoposti a programma di prevenzione della gravidanza. **Principali criteri di esclusione:** -presenza di almeno una delle seguenti alterazioni: conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 1.000/μL; emoglobina < 7.5 g/dL; conta piastrinica < 70.000/μl (oppure < 50.000/μl per i pazienti con infiltrazione midollare di plasmacellule>50% delle cellule nucleate); calcio plasmatico corretto > 14 mg/dL (> 3.5 mmol/L); -neuropatia periferica o dolore neuropatico di grado ≥2 Desametasone potrà essere utilizzato una sola volta nel corso della malattia. Pertanto, l'utilizzo nel MM di nuova diagnosi comporterà il blocco nell'utilizzo dello stesso farmaco in linee successive. La prima dose di consolidamento deve essere effettuata almeno 30 giorni dopo l'intervento.

[1] GU Serie Generale n. 288 del 03.12.2021

Tabella A. Posologia

			Daratumumab (D)	+bortezomib (V) sc	+Talidomide (T) os	+Desametasone (d) os
DVTd	Induzione (pre-ASCT)	Cicli 1 e 2 (da 4 sett)	Se ev: 16 mg/kg/sett Se sc: 1800 mg/sett	1.3 mg/m^2 x2/sett in sett 1,2 di ogni ciclo	200 mg/die	40 mg/die nei gg 1,2,8,9,15,16,22,23
		Cicli 3 e 4 (da 4 sett):	Se ev: 16 mg/kg q2w Se sc: 1800 mg q2w			40 mg/die nei gg 1 e 2 20 mg/die nei gg 8,9,15,16,
	Mobilizzazione cellule staminali e ASCT	/				
	Consolidamento (post-ASCT)	Ciclo 5 e 6 (da 4 sett)	Se ev: 16 mg/kg q2w Se sc: 1800 mg q2w	1.3 mg/m^2 x2/sett in sett 1,2 di ogni ciclo	200 mg/die	20 mg/die nei gg 1,2,8,9,15,16

ASCT: trapianto autologo di cellule staminali; ev: endovena;sc: sottocute; **sett:** settimane

1b. SCHEDA FARMACI – MM recidivato refrattario

Principio Attivo	**Isatuximab**		**Belantamab mafodotin**
Nome Commerciale	**SARCLISA**		**BLENREP**
Ditta Produttrice	Sanofi-Aventis Groupe		GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
ATC	L01XC38		L01XC39
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione		Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	100 mg/5 ml, 1 fl 500 mg/25 ml, 1 fl		100 mg, 1 fl
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali		Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali
Indicazione oggetto di valutazione	In associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con **MM (MM) recidivato e refrattario** che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia. **[2]**	In associazione a carfilzomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con **MM** che hanno ricevuto almeno una e non più di 3 linee di terapia precedenti. Sono esclusi dalla rimborsabilità i pazienti con "primary refractory disease" e i pazienti pretrattati con carfilzomib o refrattari/intolleranti ad un precedente trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD38. **[3]**	In monoterapia per il trattamento del **MM** nei pazienti adulti, che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta **refrattaria** ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38 e che hanno mostrato progressione di malattia all'ultima terapia. **[4]**
Posologia	**Isa-Pd**: cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile. Isatuximab (ev): ciclo 1: **10 mg/kg** nei giorni 1, 8, 15, 22; cicli ≥ 2: **10 mg/kg** nei giorni 1, 15. Pomalidomide (os): da studio, 4 mg nei giorni da 1 a 21 per ogni ciclo. Desametasone (os o ev): da studio, 40 mg nei giorni 1, 8, 15, 22 per ogni ciclo (20 mg per i pazienti con età ≥75 anni).	**Isa-Kd**: cicli da 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile. Isatuximab (ev): ciclo 1: **10 mg/kg** nei giorni 1, 8, 15, 22; cicli ≥ 2: **10 mg/kg** nei giorni 1, 15. Carfilzomib (ev), da studio: ciclo 1: 20 mg/m2 nei giorni 1-2; 56 mg/m2 nei giorni 8, 9, 15 e 16; cicli ≥ 2: 56 mg/m2 nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16. Desametasone (os o ev), da studio: 20 mg/die nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 per ogni ciclo.	2.5 mg/kg ev q3w, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.
Innovazione terapeutica	No		No
Farmaco orfano	No		Sì
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H		H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)		Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	100 mg/5 ml, 1 fl – € 663,27 500 mg/25 ml, 1 fl – € 3.316,34		100 mg, 1 fl - € 6.564,14
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate.		Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate. Ulteriore sconto da applicarsi sotto forma di payback a favore delle Aziende Sanitarie.

Registro AIFA	**Criteri di eleggiblità** -età ≥18 -utilizzo in ≥III linea; -paziente refrattario al suo ultimo trattamento; -precedente trattamento con lenalidomide e inibitore proteasoma -rispetto piano di gestione del rischio teratogenicità **Criteri di esclusione** -precedente pomalidomide; -paziente risultato refrattario a tutti i trattamenti precedenti (primary refractory); -precedente reazione grave di ipersensibilità ad un immunomodulatore (p.e. lenalidomide o talidomide) che ha portato alla sua discontinuazione entro i primi due cicli; -paziente refrattario ad una precedente terapia con anticorpo monoclonale anti-CD38 (progressione durante o entro 60 giorni dalla fine del trattamento); -conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 1.000/μL **Altro:** -durata richiesta farmaco: 28 giorni; Rivalutazione obbligatoria dopo i primi 2 cicli, successivamente ogni 3 cicli	**Criteri di eleggiblità** -età ≥ 18 anni; -MM utilizzo solo in II, III, IV linea; -ECOG 0-2; -rispetto piano di gestione del rischio teratogenicità. **Criteri di esclusione** -precedente carfilzomib; -paziente risultato refrattario a tutti i trattamenti precedenti (primary refractory); -paziente intollerante o refrattario ad una precedente terapia con anticorpo monoclonale anti-CD38 (progressione durante o entro 60 giorni dalla fine del trattamento); -precedente allotrapianto con GVHD (malattia da rigetto del trapianto) attiva; -conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 1.000/μL; -anamnesi positiva per recente infarto miocardico (ultimi 4 mesi), angina pectoris grave o instabile, bypass coronarico/periferico, scompenso cardiaco congestizio classe NYHA III/IV, aritmia di grado ≥3, stroke, TIA nei 6 mesi, frazione di eiezione <40%; **Altro:** -durata richiesta farmaco: 28 giorni; rivalutazione obbligatoria dopo i primi 2 cicli, successivamente ogni 3 cicli	**Criteri di eleggibilità:** -età ≥ 18; -MM recidivato refrattario; -utilizzo in linee di terapia sistemiche ≥ 5; -dimostrata progressione di malattia all'ultima terapia; -refrattarietà ad un inibitore di proteasoma, ad un immunomodulatore e ad un Ig anti-CD38; -ECOG 0-2; -paziente sottoposto ad esame oftalmico ed esame emocromocitometrico; **Criteri di esclusione:** -precedente allotrapianto; -patologia epiteliale corneale (eccetto cheratopatia puntata superficiale lieve); -insufficienza renale grave (ClCr<30 ml/min, senza dialisi) o terminale (ClCr<30 ml/min, con necessità di dialisi); -insufficienza epatica grave (Child Pugh C). **Altro:** -durata richiesta farmaco: 21 giorni; -rivalutazione obbligatoria dopo i primi 2 cicli, successivamente ogni 3 cicli.

[2] GU Serie Generale n.226 del 21.09.2021; [3] GU Serie Generale n.79 del 04.04.2022; [4] GU Serie Generale n. 291 del 07.12.2021.

2. EFFICACIA/SICUREZZA

2.1 Inquadramento della patologia

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta l'1% di tutti i tumori e il 10% di quelli ematologici. In Italia la prevalenza di MM è di 40/100.000 abitanti[1] e l'incidenza è di 8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti[2].

Il MM è caratterizzato dalla proliferazione clonale incontrollata di plasmacellule che si accumulano nel midollo osseo e che producono elevate quantità di immunoglobuline monoclonali (componente M)[3,4,5].

Il MM è caratterizzato dal susseguirsi di recidive intervallate da fasi di remissione. Ad ogni recidiva, diminuisce la probabilità di risposta ai farmaci e pertanto la possibilità di controllo della malattia. Secondo l'*International Staging System* (ISS), sono state identificate tre categorie di rischio, stadio I, II e III, cui corrisponde una sopravvivenza mediana, rispettivamente, di 62, 44 e 29 mesi[6].

Pazienti ad alto rischio citogenetico, ovvero con delezione 17p [del(17p)], traslocazione cromosomi 4-14 [t(4;14)] e traslocazione cromosomi 14-16 [t(14;16)], sono considerati ad alto rischio e hanno una cattiva prognosi.

A seconda della risposta alla terapia, il MM è classificato *dall'International Myeloma Working Group* come: (i) MM recidivato, ovvero con progressione dopo almeno 60 giorni dall'ultimo trattamento (dopo almeno una risposta) e che necessita dell'inizio di una terapia di salvataggio; (ii) MM refrattario, ovvero con assenza di almeno una risposta alla terapia o con progressione durante il trattamento oppure entro 60 giorni dal termine di questo; il MM è definito refrattario primitivo se è stato trattato con più linee di terapia, ma con assenza di almeno una risposta a tutte le terapie; (iii) MM recidivato-refrattario, ovvero refrattario alla terapia di salvataggio e che pertanto necessita di una nuova terapia di salvataggio[7].

Le terapie farmacologiche tradizionali includono l'inibitore del proteasoma bortezomib o agenti immunomodulanti (talidomide, lenalidomide), variamente combinati con chemioterapici convenzionali (es. ciclofosfamide, doxorubicina, melfalan) e/o con cortisonici (desametasone, prednisone)[3,4]. La maggior parte dei regimi tradizionali, prevede il trattamento per un numero finito e limitato di cicli di trattamento. A queste, si aggiungono le terapie più recenti rappresentate dall'associazione di farmaci tradizionali con nuovi farmaci. Una delle caratteristiche principali delle nuove terapie è la durata, prevista fino a progressione, traducendosi nella cronicizzazione del trattamento. Tale caratteristica, unitamente ai vantaggi di efficacia, rappresentati da un prolungamento della PFS rispetto alle terapie tradizionali, comporta un netto prolungamento nella durata delle terapie in pazienti con MM rispetto al passato.

Di recente, sono state introdotte diverse opzioni di terapie in tutte le linee, inclusa la fase più avanzata (≥III linea), dando la possibilità di costruire diverse sequenze terapeutiche. Quindi, oltre alla cronicizzazione della terapia, il nuovo scenario di cure permette di avere un numero di opzioni di trattamento sempre maggiore a paziente, anche da una linea all'altra.

2.2 Sintesi di efficacia e sicurezza dei singoli farmaci

2.2.1 Daratumumab – MM nuova diagnosi

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano che si lega alla proteina CD38 altamente espressa sulla superficie delle cellule di MM e si è dimostrato un potente inibitore della crescita in vivo delle cellule tumorali che esprimono CD38[8].

- **Sintesi di efficacia**

CASSIOPEIA[9]: RCT in aperto, fase III, suddiviso in 2 parti: la parte 1 prevedeva l'utilizzo di daratumumab nelle fasi di induzione e consolidamento (indicazioni autorizzate), mentre la parte 2 (ancora in corso) prevedeva l'uso nel mantenimento (indicazione non ancora autorizzata).

I pazienti eleggibili presentavano MM di nuova diagnosi, erano eleggibili a ricevere trattamenti ad alto dosaggio e ASCT; l'esclusione dallo studio era prevista qualora avessero ricevuto una precedente terapia sistemica, trapianto di cellule staminali per una qualsiasi discrasia plasmacellulare, neuropatia o dolore neuropatico di grado 2 o maggiore.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (1:1) a ricevere daratumumab associato a bortezomib, talidomide e desametasone (DVTd[1]) o il solo regime chemioterapico senza daratumumab (VTd[1]) come trattamenti di induzione e consolidamento. I trattamenti sono stati somministrati per 4 cicli da 28 giorni pre-ASCT di induzione e 2 cicli da 28 giorni post-ASCT di consolidamento. La randomizzazione è stata stratificata in base ad affiliazione al sito (Intergroupe Francophone du Myélome o Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology), stadio della malattia secondo il Sistema Internazionale di Stadiazione (ISS: I, II o III) e stato di rischio citogenetico (presenza o assenza di del-17p o anomalie citogenetiche).

L'endpoint primario era la risposta completa stringente (sCR) secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group (risposta completa + normale rapporto sierico di catene libere leggere + assenza cellule clonali nel midollo osseo) dopo il consolidamento, valutata 100 giorni dopo ASCT o immediatamente dopo il consolidamento (se >100 giorni). Gli endpoint secondari includevano la percentuale di pazienti negativi a malattia residua minima dopo consolidamento, la percentuale di pazienti con risposta completa o migliore dopo consolidamento, PFS e OS.

Sono stati arruolati 1085 pazienti (età mediana circa 59 anni) con ECOG 0-2, dei quali il 40% in stadio ISS I, il 45% in stadio II e il 15% in stadio III, profilo citogenetico a rischio standard (85%) o alto (15%), tempo mediano dalla diagnosi di mieloma di 0,92 mesi. Circa il 90% dei pazienti in studio ha subito ASCT e oltre l'80% ha successivamente ricevuto consolidamento.

All'analisi primaria di sCR, l'associazione DVTd ha dimostrato superiorità vs VTd dopo consolidamento nell'indurre risposta completa stringente (29% vs 20%, Odds Ratio 1,60; p=0,001) in pazienti con MM di nuova diagnosi e candidati a trapianto autologo di cellule staminali.

PFS e OS mediani non sono stati raggiunti; i dati sono, ad oggi, immaturi con follow-up a lungo termine ancora in corso.

- **Sintesi di sicurezza**

Gli eventi avversi di ogni grado più comuni nei pazienti trattati con DVTd vs VTd sono stati: neuropatia sensoriale periferica (59% vs 63%), costipazione (51% vs 49%), reazioni dovute all'infusione di daratumumab (35% vs NA), astenia (32% vs 29%), edema periferico (30% vs 28%), nausea (30% vs 4%),

---

[1] **Daratumumab** ev (16 mg/kg/sett nei cicli di induzione 1 e 2; 16 mg/kg q2w nei cicli di induzione 3 e 4 e di consolidamento); **Bortezomib** sc (1,3 mg/m^2, nei giorni 1, 4, 8 e 11 di ogni ciclo); **Talidomide** os (100 mg/die); **desametasone** os oppure ev (40 mg/die nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 di cicli di induzione 1 e 2; giorni 1 e 2 dei cicli di induzione 3 e 4; 20mg/die nei giorni 8, 9, 15 e 16 dei cicli di induzione 3 e 4; giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 di entrambi i cicli di consolidamento).

Dopo il ciclo di induzione 4, i pazienti sono stati sottoposti a mobilizzazione delle cellule staminali con ciclofosfamide (3 g/m^2) e fattore stimolante le colonie di granulociti e sono state raccolte cellule staminali del sangue periferico in base alla risposta alla mobilizzazione. Plerixafor è stato consentito secondo prassi istituzionale. I pazienti sono stati sottoposti a condizionamento con melfalan ev 200 mg/m^2, seguito da ASCT. Il consolidamento è iniziato dopo la ricostituzione ematopoietica ma non prima di 30 giorni dopo trapianto.

neutropenia (29% vs 17%), piressia (26% vs 21%), parestesia (22% vs 20%), trombocitopenia (15% vs 14%), linfopenia (18% vs 12%), stomatite (16% vs 19%), tumori maligni primari (2% vs 2%).
I più comuni eventi avversi di grado 3 o 4 nei pazienti trattati con DVTd vs VTd sono stati: neutropenia (28% vs 15%), linfopenia (17% vs 10%), trombocitopenia (11% vs 7%), stomatite (13% vs 16%), neuropatia sensoriale periferica (9% vs 9%), nausea (4% vs 2%), piressia (3% vs 2%), costipazione (1% vs 1%), astenia (1% vs 1%)[9].
La % di pazienti che ha interrotto il trattamento nella fase di induzione era del 4% vs 6% (DVTd vs VTd); la % di pazienti che ha interrotto il trattamento nella fase di consolidamento era pari ad 1% vs 2% (DVTd vs VTd). Le ragioni più comuni che hanno portato all'interruzione della terapia sono state eventi avversi, progressione della malattia e morte[9].

2.2.2 Isatuximab – MM recidivato refrattario

Isatuximab, analogamente a daratumumab, è un anticorpo monoclonale diretto contro CD38, una glicoproteina transmembrana altamente espressa sulle cellule del MM[10].

- **Isa-Kd: Sintesi di efficacia**

IKEMA[11]: RCT fase III di superiorità condotto in aperto in pazienti (ECOG 0-2) con MM recidivato o refrattario, precedentemente trattato con un massimo di 3 precedenti terapie. Sono stati esclusi pazienti con MM primary refractory; precedentemente trattati con carfilzomib; refrattari ad un anticorpo anti-CD38; con controindicazioni al desametasone.
I pazienti sono stati randomizzati (3:2) a ricevere Isa-Kd[2] o Kd[2], con stratificazione per numero di precedenti terapie (una vs più di una).
L'endpoint primario era la PFS secondo un Comitato di revisione indipendente (IRC).
Tra gli endpoint secondari erano inclusi, tra gli altri, ORR e OS era uno degli endpoint secondari.
Sono stati arruolati 302 pazienti (età mediana 64 anni) che avevano ricevuto una mediana di due precedenti linee di terapia.
Ad un follow-up mediano di 20,7 mesi, è stata incontrata l'ipotesi di superiorità all'analisi ad interim pre-pianificata. La PFS mediana non è stata raggiunta nel gruppo Isa-Kd mentre è risultata pari a 19,15 mesi nel gruppo di controllo (HR=0,53; p=0,0007).
La frequenza di ORR (Isa-Kd vs Kd) nella popolazione ITT è risultata pari a 87% vs 83% (p=ns), differenza statisticamente non significativa.
Il dato di OS non è maturo.
Il tempo al successivo trattamento mediano non è stato raggiunto in alcuno dei due bracci. Isa-Kd è stato associato ad una riduzione del rischio di successivo trattamento del 43% (HR=0,57; 95% CI 0,38-0,84).
Le analisi per sottogruppo sono caratterizzare da valori di p per interazione non significativi.
Non sono state rilevate differenze significative in termini di qualità della vita.

- **Isa-Kd: Sintesi di sicurezza**

La durata mediana del trattamento è stata di 80,0 settimane nel gruppo Isa-Kd e di 61,4 settimane nel gruppo di controllo.
L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata simile nel gruppo Isa-Kd vs Kd (97% vs 96%);
Gli eventi avversi di ogni grado più frequenti (≥20%) con Isa-Kd sono stati: anemia (99% vs 99%), trombocitopenia (94% vs 88%), infezioni respiratorie (83% vs 74%), neutropenia (55% vs 43%), reazioni correlate all'infusione (46% vs 3%), ipertensione (37% vs 31%), diarrea (36% vs 29%), infezioni del tratto respiratorio superiore (36% vs 24%), dispnea (28% vs 21%), affaticamento (28% vs 19%), insonnia (24% vs 23%) polmonite (29% vs 23%), bronchite (23% vs 12%), dolore alla schiena (22% vs 20%). L'incidenza di

[2] **Isa:** 10 mg/kg ev nei giorni 1, 8, 15 e 22 nel primo ciclo di 28 giorni; nei giorni 1 e 15 per i cicli seguenti; **Kd**: carfilzomib ev 20 mg/m^2 nei giorni 1 e 2 del primo ciclo, 56 mg/m^2 nei giorni 8, 9, 15 e 16 del primo ciclo e poi 56 mg/m^2 nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 nei cicli successivi; desametasone 20 mg ev o per os nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23.

eventi avversi di grado ≥ 3 è stata pari a 77% vs il 67% e i più frequenti (≥15%) nel braccio Isa-Kd stati: infezioni del tratto respiratorio (32% vs 24%), trombocitopenia (30% vs 24%), anemia (22% polmonite (21% vs 14%), ipertensione (20% vs 20%), neutropenia (19% vs 7%).
Si rilevano poi i seguenti eventi avversi cardiovascolari: eventi tromboembolici (tutti i gradi: 15% vs 16%; grado 3+: 4% vs 6%); insufficienza cardiaca (tutti i gradi: 7% vs 7%; grado 3+: 4% vs 4%); malattia ischemica cardiaca (tutti i gradi: 5% vs 4%; grado 3+: 1% vs 2%). Seconda malignità primaria (tutti i gradi: 7% vs 5%; grado 3+: 2% vs 3%)
La % di interruzioni per eventi avversi è stata pari a 8% vs 14%.

- **Isa-Pd: Sintesi di efficacia**

ICARIA-MM[12,Errore. Il segnalibro non è definito.]**:** RCT di fase III, in aperto.
I pazienti eleggibili presentavano MM recidivato o refrattario, avevano ricevuto almeno due precedenti linee di trattamento non responder a terapie con lenalidomide e un inibitore di proteasoma (inclusa: progressione durante o entro 60 giorni da fine terapia; intolleranza; progressione entro 6 mesi dopo il raggiungimento di almeno una PR).
I pazienti sono stati esclusi se erano refrattari a precedenti terapie con un anticorpo monoclonale anti-CD38, se avevano ricevuto precedenti trattamenti con pomalidomide, o se avevano manifestato un effetto tossico da precedenti terapie anti-mieloma peggiore del grado 1.
I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Isa-Pd[3] o solo Pd[4]. La randomizzazione è stata stratificata in base al numero di precedenti linee di trattamento (2-3 vs >3) e in base all'età (<75 anni vs ≥75 anni).
L'endpoint primario era la PFS determinata da un Comitato di revisione indipendente (IRC) e in cieco. Gli endpoint secondari di efficacia erano risposta obiettiva e OS; altri endpoint secondari erano tasso di risposta complessiva (ORR), tempo alla risposta, durata della risposta, tempo alla progressione, immunogenicità, profilo farmacocinetico di Isa associato a Pd, qualità della vita e sicurezza.
Sono stati randomizzati 307 pazienti (età mediana 67 anni) i quali avevano ricevuto una mediana di 3 precedenti terapie (range 2-4) ed erano risultati refrattari a lenalidomide nel 93% dei casi; refrattari a IP nel 76% e refrattari a lena e IP nel 72%.
Ad un follow-up mediano di 11,6 mesi, la PFS mediana è stata aumentata in modo statisticamente significativo da Isa-Pd vs Pd, incontrando l'endpoint primario dello studio (mediana 11,5 vs 6,5 mesi; HR=0,596; p=0,001). Ad un successivo follow-up di 35,3 mesi, i risultati di PFS sono stati confermati (PFS mediana è risultata pari a (11,1 vs 5,9 mesi; HR=0,60; p<0,0001)[13].
Isa-Pd è stato associato ad una maggior frequenza di ORR vs Pd (60% vs 35%; p<0,0001)[12] e ha prolungato il TTNT vs Pd (mediana 15,5 vs 8,9 mesi; HR=0,555; p<0,0001)[13].
La OS mediana, alla seconda analisi ad interim pre-pianificata, è stata aumentata in modo statisticamente significativo vs Pd (mediana 24,6 vs 17,7 mesi, HR=0,76; p=0,028)[13].
Non si evidenziano differenze in termini di qualità della vita[12].

- **Isa-Pd: Sintesi di sicurezza**[13]

La durata mediana del trattamento è stata pari a 47,6 vs 24 settimane (Isa-Pd vs Pd).
Gli eventi avversi di grado 1-2 si sono verificati nel 93% vs 94% dei pazienti e i più frequenti (≥20%) sono stati: reazioni all'infusione (36% vs 1%), infezioni dell'alto tratto respiratorio (33% vs 19%), diarrea (30% vs 22%), bronchite (24% vs 11%).
La frequenza di eventi avversi di grado 3+ è stata pari a: grado 3: 82% vs 64%; grado 4: 45% vs 34%, grado 5: 9% vs 10%.

---

[3] **Isa**: 10 mg/kg ev (nei giorni 1, 8, 15 e 22 nel primo ciclo di 28 giorni; e nei giorni 1 e 15 nei cicli successivi), in combinazione con **Pd**: pomalidomide: 4 mg/die per os (nei giorni da 1 a 21 per ogni ciclo), e desametasone 40 mg/die (20 mg/die per pazienti con età ≥75 anni) per os o ev (nei giorni 1, 8, 15 e 22 per ogni ciclo). Tutti i pazienti nel gruppo con isatuximab hanno ricevuto una premedicazione prima dell'infusione (ranitidina 50 mg, difenilidramina 25-50 mg, paracetamolo 650-1000 mg).
[4] I pazienti nel gruppo di controllo hanno ricevuto Pd allo stesso modo del gruppo trattato.

Gli eventi avversi di grado 3 e 4 che si sono verificati maggiormente sono stati: neutropenia (34% vs 22% grado 3 e 30% vs 17% grado 4), polmonite (22% vs 20% grado 3 e 2% vs 1% grado 4), neutropenia febbrile (11% vs 3% grado 3 e 1% vs 1% grado 4), anemia (5% vs 1% grado 3), dispnea (5% vs 1% grado 3), trombocitopenia (4% vs 5% grado 3 e 11% vs 9% grado 4), fatica (4% vs 0 grado 3), infezioni dell'alto tratto respiratorio (3% vs <1% grado 3), bronchite (3% vs 1% grado 3), dolore alla schiena (3% vs 1% grado 3), astenia (3% vs 3% grado 3), diarrea (2% vs <1% grado 3), reazioni all'infusione (1% vs 0 grado 3 e 1% vs 0 grado 4).
I principali eventi avversi di grado 5 sono stati infezioni del tratto urinario (1% vs 1%) e neutropenia (1% vs 0%).
L'interruzione del trattamento con Isa-Pd vs Pd per eventi avversi è avvenuta nel 12% vs 14%.

2.2.3 Belantamab mofodotin – MM recidivato refrattario

Belantamab mafodotin è un anticorpo monoclonale IgG1κ umanizzato coniugato con un agente citotossico, maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF). Belantamab mafodotin si lega al BCMA (B-cell maturation antigen) della superficie cellulare e viene rapidamente internalizzato. Una volta all'interno della cellula tumorale, l'agente citotossico viene rilasciato disgregando la rete microtubulare, portando all'arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi. L'anticorpo intensifica il reclutamento e l'attivazione delle cellule immunitarie effettrici, che uccidono le cellule tumorali mediante citotossicità cellulare e fagocitosi anticorpo-dipendenti. L'apoptosi indotta da belantamab mafodotin è accompagnata da marcatori di morte cellulare immunogenica, che possono contribuire a una risposta immunitaria adattativa alle cellule tumorali[14].

- **Sintesi di efficacia**

DREAMM-2[15,16]: studio in aperto, a due bracci, di fase II, in cui sono stati confrontati due dosaggi di belantamab mafodotin (2,5 mg/kg vs 3,4 mg/kg). La dose di 3,4 mg/kg è stata raccomandata nello studio DREAMM-1[17,18], sulla base dell'attività clinica e dei dati di sicurezza; tuttavia, i pazienti spesso richiedevano riduzioni di dosaggio per gestire gli eventi avversi. Per questo motivo, nello studio DREAMM-2 tale dosaggio è stato confrontato con uno ridotto.
I pazienti eleggibili presentavano MM recidivato refrattario, erano stati sottoposti ad ASCT (> 100 giorni prima dell'arruolamento) o considerati ineleggibili a trapianto, avevano progressione di patologia al momento dell'inclusione in studio o dopo aver ricevuto più di tre linee di trattamento (≥ 14 giorni o 5 emivite dall'ultima terapia). Per l'inclusione in studio, i pazienti dovevano essere refrattari ad un agente immunomodulatore o ad un inibitore di proteasoma, e refrattari o intolleranti (o entrambi) ad un anti-CD38.
I pazienti sono stati esclusi se precedentemente trattati con terapie anti-BCMA (antigene di maturazione delle cellule B), corticosteroidi sistemici ad alte dosi o farmaci sperimentali (≤ 14 giorni o cinque emivite di trattamento), erano stati sottoposti ad allotrapianto, avevano malattia epiteliale corneale attuale o qualsiasi condizione medica pre-esistente grave o instabile che potesse interferire con la loro sicurezza o il rispetto delle procedure dello studio.
I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (1:1) a ricevere BM 2,5 mg/kg o 3,4 mg/kg ev q3w fino a progressione o tossicità. La randomizzazione è stata stratificata in base al numero di precedenti linee di trattamento (≤ 4 vs > 4) e presenza o assenza di citogenetica ad alto rischio.
L'endpoint primario era il tasso di risposta complessiva (ORR) valutata da un comitato indipendente, definita come la percentuale di pazienti con risposta parziale confermata o migliore esaminata ogni tre settimane. Endpoint secondari includevano durata della risposta, tempo alla risposta, PFS, OS, percentuale di pazienti che hanno ottenuto un beneficio clinico e sicurezza.
Sono stati arruolati 196 pazienti (età mediana 66 anni) con ECOG 0-2, citogenetica a rischio alto (45%), stadio ISS I (20%), II (43%) e III (37%). L'84% aveva ricevuto > 4 linee precedenti di terapia. I pazienti erano refrattari a: lenalidomide (90%), daratumumab (96%), pomalidomide (83%), bortezomib (76%), carfilzomib (62%).
Ad un follow-up di 12,4 mesi, il 32% di pazienti nel gruppo di trattamento con BM 2,5 mg/kg ha ottenuto risposta complessiva (97% CI, 21,7%-43,6%). La PFS mediana era pari a 2,8 mesi (95% CI, 1,6-3,6 mesi);

l'OS mediana stimata era di 13,7 mesi (95% CI, 9,9-nr mesi), con una probabilità di OS stimata a [illegible] del 58% (95% CI, 47%-67%).[15]

- **Sintesi di sicurezza**

Gli eventi avversi di ogni grado più comuni nei pazienti trattati con BM 2,5 mg/kg si sono verificati nel 98%. Gli eventi avversi di ogni grado più comuni nei pazienti trattati con BM 2,5 mg/kg sono stati: cheratopatia (72%), cambiamenti nell'acuità visiva (54%), trombocitopenia (38%), anemia (27%), visione offuscata (25%), nausea (25%), piressia (23%), aumento di aspartato amino transferasi (21%), reazioni correlate all'infusione (21%), affaticamento (16%), neutropenia (15%), secchezza oculare (15%), ipercalcemia (15%), riduzione nella conta dei linfociti (14%), polmonite (9%).[16]

Eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 84%.

I più comuni eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati: cheratopatia (46%), cambiamenti nell'acuità visiva (31%), trombocitopenia (22%), anemia (21%), riduzione nella conta dei linfociti (13%), neutropenia (11%), , ipercalcemia (7%), polmonite (6%), visione offuscata (4%), piressia (4%), reazioni correlate all'infusione (3%), aumento di aspartato amino transferasi (2%), affaticamento (2%), secchezza oculare (1%).[16]

3. Valutazioni critiche delle evidenze (AIFA/UOC HTA-Az0)

3.1 Daratumumab

Innovatività non valutata

3.2 Isatuximab

		Isa-Pd	Isa-Kd
Innovatività AIFA		**No**	**No**
Presenza Report innovatività AIFA		Sì, Versione 1.0_CTS gennaio 2021	Sì, Versione 1.0_CTS ottobre 2021 Vedi Allegato 1
Accesso al Fondo innovativi		**No**	**No**
Criteri prescrittivi AIFA		In linea con l'indicazione EMA. Ulteriori dettagli in Scheda farmaco a pag. 2	In linea con l'indicazione EMA. Ulteriori dettagli in Scheda farmaco a pag. 2
Valore terapeutico aggiunto	**Bisogno terapeutico**	***MODERATO*** *[vedi report AIFA - Allegato A]*	***MODERATO*** *[vedi report AIFA - Allegato B]*
	Valore terapeutico aggiunto (*informazioni da riportare solo se fornite da AIFA, altrimenti vedi punto 2.4.2*)	***SCARSO*** *[vedi report AIFA - Allegato A]*	***ASSENTE*** *[vedi report AIFA - Allegato B]*
	Qualità evidenze (*Tabella Grade*)	***MODERATA*** *[vedi report AIFA - Allegato A]*	***MODERATA*** *[vedi report AIFA - Allegato B]*

3.3 Belantamab Mofodotin

Innovatività AIFA		**No**
Presenza Report innovatività AIFA		Sì, Versione 1.0_CTS novembre 2020
Accesso al Fondo innovativi		**No**
Criteri prescrittivi AIFA		In linea con l'indicazione EMA. Ulteriori dettagli in Scheda farmaco a pag. 2
Valore terapeutico aggiunto	**Bisogno terapeutico**	***IMPORTANTE*** *[vedi report AIFA - Allegato]*
	Valore terapeutico aggiunto (*informazioni da riportare solo se fornite da AIFA, altrimenti vedi punto 2.4.2*)	***MODERATO*** *[vedi report AIFA - Allegato C]*
	Qualità evidenze (*Tabella Grade*)	***BASSA*** *[vedi report AIFA - Allegato C]*

4. PROPOSTA DI PLACE IN THERAPY E ANALISI DEI COSTI

4.1 Definizione dei competitors e analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabelle 1a, 1b, 1c, 1d)

4.1.1 Daratumumab pre-ASCT

Considerando il posizionamento in terapia dei farmaci già rimborsati (Figura 1), la terapia utilizzata tradizionalmente come standard nel MM di nuova diagnosi in pazienti candidabili a trapianto autologo di cellule staminali è rappresentata dall'associazione VTd. Daratumumab si aggiunge come add-on a tale associazione standard. La sola associazione tradizionale VTd sarà utilizzata in pazienti con comorbidità tali da precludere l'utilizzo di daratumumab.
Le evidenze relative a daratumumab sono illustrate in Tabella 1a.

4.1.2 Isa-Kd - MM RR linee II-IV

Considerando il posizionamento in terapia dei farmaci già rimborsati (Figura 1), tenendo in considerazione i criteri di eleggibilità dei rispettivi Registri AIFA e i criteri di trattamento già condivisi in ambito Clinico, sono stati identificati, come principali competitor di Isa-Kd, le seguenti terapie indicate nel MM recidivato refrattario:

Farmaco	Linea di trattamento rimborsata	Registro AIFA
PVd	• linee II-IV • dopo precedente IP e lenalidomide	sì
DVd	• ≥ II linea • no precedente daratumumab	sì
Kd	• ≥ II linea • no precedente progressione durante terapia con IP	sì
Vd	Qualunque linea	no

Le evidenze relative alla nuova terapia ed ai rispettivi competitor sono illustrate in Tabella 1b.

4.1.3 Isa-Pd - MM RR ≥ III linea

Considerando il posizionamento in terapia dei farmaci già rimborsati (Figura 1), tenendo in considerazione i criteri di eleggibilità dei rispettivi Registri AIFA e i criteri di trattamento già condivisi in ambito Clinico, sono stati identificati, come competitor di Isa-Pd, le seguenti terapie indicate nel MM recidivato refrattario:

Farmaco	Linea di trattamento rimborsata	Registro AIFA
D mono	• ≥ III linea • no precedente daratumumab	sì
Elo-Pd	• ≥ III linea • no precedente pomalidomide e/o elotuzumab	sì
Pd	• ≥ III linea • se refrattari a precedente lenalidomide e bortezomib • no precedente pomalidomide	sì

Le evidenze relative ad Isa-Pd ed ai rispettivi competitor sono illustrate in Tabella 1c.

4.1.4 MM RR V linea (Belantamab mafodotin)

Considerando il posizionamento in terapia dei farmaci già rimborsati (Figura 1), ad oggi non vi sono altri farmaci indicati nello stesso setting di belantamab mafodotin; selinexor (Nexpovio) è un farmaco che attualmente si trova in Cnn (GU n.146 del 21.06.2021) ma, nel momento in cui andrà incontro a rimborsabilità, potrebbe diventare un competitor di belantamab.
Le evidenze relative a belantamab mafodotin sono illustrate in Tabella 1d.

Tabella 1. Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

1a. MM nuova diagnosi pre-ASCT (Daratumumab)

Farmaco	Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	sCR dopo consolidamento, %			Note
					Farmaco	Controllo	Odds Ratio, p	
DVTd	**CASSIOPEIA**[9] RCT in aperto, fase III diviso in 2 parti: **Parte 1:** induzione + consolidamento (indicazioni autorizzate, parte oggetto di valutazione) **Parte 2:** mantenimento (indicazione non ancora autorizzata)	Pazienti adulti con MM di nuova diagnosi, eleggibili a ricevere trattamenti ad alto dosaggio e ASCT. • Età 18-65 anni (mediana circa 59) • ECOG 0-2 • Stadio ISS: I (40%), II (45%), III (15%) • Profilo citogenetico a rischio standard (85%) o alto (15%) • Tempo mediano dalla diagnosi di mieloma: 0,92 mesi	**sCR** secondo criteri IMWG (CR + normale rapporto sierico di catene libere leggere + assenza cellule clonali nel midollo osseo) dopo il consolidamento (valutazione 100 giorni dopo ASCT o immediatamente dopo il consolidamento se >100 giorni)	**VTd**	29	20	Odds Ratio 1,60; p=0,001[9]	Circa il 90% dei pazienti in studio ha subito ASCT e oltre l'80% ha successivamente ricevuto consolidamento. ***Sicurezza:*** AEs di ogni grado più comuni (≥30%) e più frequenti con DVTd: neuropatia sensoriale periferica, costipazione, reazioni dovute all'infusione di daratumumab, astenia, edema periferico, nausea. AEs di grado 3 o 4 sono state principalmente di tipo ematologico: neutropenia, linfopenia, trombocitopenia.

AEs: reazioni avverse; **ASCT**: trapianto autologo di cellule staminali; **CR:** risposta completa; **DVTd**: daratumumab, bortezomib, talidomide, desametasone; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **IgG**: immunoglobuline G; IMWG: International Myeloma Working Group; **OR**: rapporto di probabilità; **RCT**: studio randomizzato controllato; **sCR**: risposta completa stringente; **VTd:** bortezomib, talidomide, desametasone.

1b. MM RR linee II-IV (Isa-Kd)

Terapia	Studio	Popolazione inclusa: N. precedenti terapie, mediana	Popolazione inclusa: Età mediana, anni	Popolazione inclusa: Risposta alle precedenti terapie	Endpoint primario	Controllo	Linea	OS mediana, mesi: Farmaco	OS mediana, mesi: Controllo	OS mediana, mesi: Delta, HR, p	PFS mediana, mesi: Farmaco	PFS mediana, mesi: Controllo	PFS mediana, mesi: Delta, HR, p	ORR, %: Farmaco	ORR, %: Controllo	ORR, %: p	Note
Isa-Kd	IKEMA[1] RCT fase III, in aperto, a gruppi paralleli	2	64	45% refrattari ad agente immunomodulatore imidico 33% refrattari a R 34% refrattari a IP 21% refrattari ad agente immunomodulatore imidico + IP 55% refrattari all'ultimo regime terapeutico	PFS in ITT secondo IRC	Kd	ITT	NR	NR	NR	NR 68,9% a 2 anni	19,15 45,7% a 2 anni	HR=0,53; p=0,0007	87	83	p=ns	Follow-up mediano: 20,7 mesi I pazienti avevano ricevuto da una a tre precedenti linee. Criteri di esclusione: pazienti con MM primario refrattario, precedente trattamento con K, refrattari a terapia con anti-CD38, controindicazioni per desametasone AEs di grado ≥ 3 più frequenti (≥15%) sono stati: infezioni del tratto respiratorio, trombocitopenia, anemia, polmonite, ipertensione, neutropenia, eventi cardiaci.
DVd	CASTOR[19,20,21] RCT fase III, in aperto	2	64	28% refrattari a R 18% refrattari a trattamento in I linea, di cui il 10% refrattari a R	PFS in ITT	Vd	ITT	NR	NR	NR	16,7	7,1	+9,6; 0,31; p<0,0001	85	63	p<0,0001	I pazienti avevano ricevuto almeno una precedente linea, e avevano almeno una risposta parziale. Criteri di esclusione: refrattari a V o un IP, o effetti collaterali inaccettabili con V. AEs di grado ≥ 3 sono stati principalmente di tipo ematologico: trombocitopenia, anemia, neutropenia, linfopenia[21]. AEs di grado ≥ 3 di tipo non ematologico sono stati: polmonite, ipertensione, neuropatia sensoriale periferica, affaticamento, diarrea, infezioni delle alte vie respiratorie, dolore alla schiena[21].
PVd	OPTIMISMM[22] RCT fase III, in aperto	2	67	70% refrattari a R 62% refrattari a R nell'ultimo regime terapeutico prima dell'entrata in studio 10% refrattari a V 68% refrattari all'ultimo regime terapeutico	PFS in ITT	Vd	ITT	NR	NR	NR	11,2	7,1	+4,1; 0,61; p<0,0001	82,2	50,0	p<0,0001	I pazienti avevano ricevuto da una a tre precedenti terapie che includevano due o più cicli di R. Erano eleggibili pazienti refrattari a R. Criteri di esclusione: precedente terapia con P, ipersensibilità a talidomide, R, V, desametasone. AEs di grado 3 più frequenti (≥10%) sono stati: neutropenia, anemia, trombocitopenia. AEs di grado 4 sono stati: trombocitopenia, neutropenia, polmonite, anemia, neuropatia sensoriale periferica, piressia, ipokaliemia, iperglicemia.

AEs: eventi avversi; **DPd:** daratumumab+pomalidomide+desametasone; **DVd**: daratumumab+bortezomib+desametasone; **HR**: hazard ratio; **IP**: inibitore del proteasoma; **IRC**: Comitato di revisione indipendente; **Isa-Kd**:isatuximab+carfilzomib+desamentasone; **ITT**: intention-to-treat; **K**: carfilzomib; **Kd**: carfilzomib+desametasone; **NR**: non raggiunta; **ORR**: overall response rate; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; P: pomalidomide; **PVd:** pomalidomide+bortezomib+desametasone. **R**: lenalidomide; **RCT**: studio randomizzato controllato; **V**: bortezomib.
*p di interazione non significativo; **p di interazione non trovato

1c. MM RR ≥ III linea (Isa-Pd)

Farmaco	Linea di terapia	Popolazione inclusa: Studio	N. precedenti terapie, mediana	Età mediana, anni	Risposta alle precedenti terapie	Endpoint primario	Controllo	OS mediana, mesi: Farmaco	OS mediana, mesi: Controllo	OS mediana, mesi: Delta, HR, p	PFS mediana, mesi: Farmaco	PFS mediana, mesi: Controllo	PFS mediana, mesi: Delta, HR, p	TTNT mediano, mesi: Farmaco	TTNT mediano, mesi: Controllo	TTNT mediano, mesi: HR, p	Note
Isa-Pd	>III	**ICARIA-MM**[12,Errore. Il segnalibro non è definito.] RCT fase III, in aperto	3	67	94% refrattari a R 77% refrattari a IP 72% refrattari a R+IP	PFS	Pd	24,6	17,7	+6,9 0,76; p=0,028	11,1	5,9	+5,2; 0,60; p<0,0001	15,5	8,9	0,555; p<0,0001	AEs di grado 3 e 4 sono stati: neutropenia, polmonite neutropenia febbrile, anemia dispnea, trombocitopenia, fatica, infezioni dell'alto tratto respiratorio, bronchite, dolore alla schiena, astenia, diarrea, reazioni all'infusione. AEs di grado 5 sono stati infezioni del tratto urinario e neutropenia.
Elo-Pd	>III	**ELOQUENT-3**[23] RCT fase II, in aperto	3 I pazienti avevano ricevuto 2 o più precedenti terapie che includevano almeno 2 cicli consecutivi di R e IP da solo o in combinazione	69	90% refrattari a R 78% refrattari a IP 68%refrattari a R +IP	PFS	Pd	NR	NR	/	10,3	4,7	+5,6; 0,54; p=0,008	/	/	/	AEs di grado 3 e 4 sono stati: eventi ematologici, infezioni, iperglicemia, eventi cardiaci, eventi vascolari, dolore alle ossa, dispnea, astenia, insonnia, costipazione, neoplasie, progressione di neoplasie maligne.
D mono	>III	**SIRIUS**[24,25] Fase II a singolo braccio, in aperto	5 i pz devono aver ricevuto un agente alchilante ed almeno 3 precedenti linee di trattamento che includevano un IP e un immunomodulante o che sia doppio refrattario a IP e all'immunomodulante	63,5	87% refrattari sia a IP che ad un immunomodulante 68% refrattari sia a IP che ad un immunomodulante che ad un agente alchilante	ORR	/	20,5[26]	/	/	3,7	/	/	/	/	/	AEs di grado 3 sono stati: anemia, trombocitopenia, neutropenia, ipertensione, dolore alla schiena, affaticamento, ipercalcemia, infezioni delle alte vie respiratorie, piressia, diarrea, dispnea, dolore alle estremità, riduzione dell'appetito, dolore muscoloscheletrico del petto, dolore alle ossa.
		GEN501[25] Fase I/II a singolo braccio, in aperto	4	64,0	refrattari ad almeno 2 linee di trattamento che includevano un IP, un immunomodulante, chemioterapia e trapianto autologo di staminali	Sicurezza	/				6,2	/	/	/	/	/	

AEs: eventi avversi; **EPd:** elotuzumab+pomalidomide+desametasone; **HR:** hazard ratio; **IP**: inibitore del proteasoma; **Isa-Pd**:isatuximab+pomalidomide+desamentasone; **NR**: non raggiunta; **ORR**: overall response rate; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; **TTNT**: tempo al successivo trattamento

1d. MM RR V linea (Belantamab mafodotin)

Farmaco	Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	ORR, %			PFS, mesi			Note
					Farmaco	Controllo	HR, p	Farmaco	Controllo	HR, p	
BM	**DREAMM-2**[15,16] studio in aperto, a due bracci, fase II Nello studio sono stati confrontati due dosaggi di BM (2.5 vs 3.4 mg/kg). Nella presente Tabella i risultati si riferiscono al dosaggio autorizzato (2,5 mg/kg)	Pazienti adulti con MM recidivato refrattario, che avevano ricevuto ≥ 3 linee di trattamento e che erano refrattari ad un agente immunomodulatore o ad un IP, e refrattari o intolleranti (o entrambi) ad un anti-CD38. • Età mediana: circa 66 anni • Citogenetica a rischio alto (45%) • 84% con > 4 linee precedenti di terapia • Pazienti refrattari a: -lenalidomide (90%) -daratumumab (96%) -pomalidomide (83%) -bortezomib (76%) -carfilzomib (62%)	ORR	assente	32[16]	/	/	2,8[16]	/	/	**Sicurezza:** AEs di grado 1-2 più comuni (≥15%) e più frequenti con BM: cheratopatia o cambiamenti nell'epitelio corneale, nausea, piressia, visione offuscata, reazioni correlate all'infusione, aumento di aspartato amino transferasi, trombocitopenia. AEs di grado 4 o 5 sono state principalmente: trombocitopenia, neutropenia, riduzione nella conta dei linfociti, ipercalcemia, iperuricemia, ipokaliemia.

AEs: eventi avversi; **BM**: belantamab mafodotin; **HR**: hazard ratio; **IP**: inibitore del proteasoma; **ORR**: overall response rate; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

4.2 Commento sintetico alle tabelle di analisi delle evidenze

4.2.1 Daratumumab pre-ASCT (Tabella 1a)

Nello studio di fase III CASSIOPEIA[9] (Tabella 1a), daratumumab associato al regime chemioterapico tradizionale VTd ha dimostrato superiorità vs solo VTd (nelle fasi induzione+consolidamento, parte 1 dello studio) nell'indurre risposta completa stringente in pazienti con MM di nuova diagnosi e candidati ad ASCT. sCR è risultata pari a 29% vs 20% (DVTd vs VTd, Odds Ratio 1,60; p=0,001).

I dati relativi a PFS e OS mediani non sono stati raggiunti; i dati sono, ad oggi, immaturi con follow-up a lungo termine ancora in corso.

La parte 2 dello studio, che prevede la valutazione della somministrazione di DVTd nella fase di mantenimento (indicazione non ancora rimborsata), è ad oggi ancora in corso.

4.2.2 Isa-Kd - MM RR linee II-IV (Tabella 1b)

La revisione sistematica della letteratura ha mostrato che ad oggi le migliori evidenze di efficacia e sicurezza relative a Kd sono rappresentate dallo studio su Isa-Kd, in cui Kd è comparatore; per Vd gli studi più rappresentativi sono quelli su PVd e DVd, in cui Vd è comparatore. Le due terapie tradizionali Kd e Vd sono state superate in termini di efficacia dalle triplette.

Tutte le triplette contengono un inibitore del proteasoma (V o K).

Tutte le triplette hanno mostrato un vantaggio in termini di PFS (endpoint primario) in pazienti con MM recidivato-refrattario che avevano ricevuto una mediana di 2 precedenti terapie.

Le evidenze relative a Isa-Kd sono più immature rispetto a quelle dei competitor, motivo per cui non sono effettuabili confronti indiretti esaustivi. Si rileva comunque che la PFS mediana associata a Isa-Kd non è stata raggiunta ad un follow-up di circa 20 mesi. Le PFS mediane di DVd e PVd sono rispettivamente pari a 16,7 e 11,2 mesi. Complessivamente, le tre triplette in esame hanno portato ad una riduzione del rischio di progressione o morte dal 39% (PVd vs Vd) al 69% (DVd vs Vd). Isa-Kd ha portato ad una riduzione del rischio di morte o progressione intermedio, pari al 47%. I risultati relativi all'OS mediana non sono stati raggiunti in nessuno studio.

I principali eventi avversi di grado 3+ a carico di Isa-Kd sono stati principalmente infezioni delle vie respiratorie ed eventi ematologici, così come per DVd e PVd. Per le terapie contenenti K, si rilevano eventi cardiaci quali eventi tromboembolici; insufficienza cardiaca; malattia ischemica cardiaca.

4.2.3 Isa-Pd - MM RR > III linea (Tabella 1c)

La revisione sistematica della letteratura ha mostrato che ad oggi le migliori evidenze di efficacia e sicurezza relative a Pd, uno dei competitor sul mercato di Isa-Pd, sono rappresentate dagli RCT su Isa-Pd ed Elo-Pd, in cui Pd era terapia di controllo. Per tale motivo i risultati dello studio NIMBUS[27,28,29], che ha dimostrato la superiorità di Pd vs solo desametasone ad alte dosi, risulta superato e non è stato incluso in Tabella 1c.

Dall'analisi delle evidenze (Tabella 1c), emerge che Isa-Pd ed Elo-Pd hanno dimostrato, nei rispettivi RCT, di essere superiori a solo Pd in termini di PFS. Entrambe le terapie sono state studiate in pazienti con MM recidivato e refrattario, precedentemente trattati con una mediana di 2 terapie, che avevano dimostrato refrattarietà a R e/o IP.

Alla seconda analisi ad interim, OS per Isa-Pd è risultata superiore a daratumumab in monoterapia.

Daratumumab in monoterapia è supportato da evidenze più deboli, riconducibili a due studi non controllati condotti in pazienti con MM recidivato e refrattario in fase più avanzata rispetto a quelli inclusi negli studi su Isa-Pd e Elo-Pd (mediana precedenti terapie 4-5; Tabella 1c).

4.2.4 Belantamab mafodotin – MM RR V linea (Tabella 1d)

Nello studio DREAMM-2[15,16] (Tabella 1d) di fase II non controllato, belantamab mafodotin al dosaggio autorizzato di 2,5 mg/kg ha apportato ad una risposta complessiva nel 32% di pazienti (97% CI, 21,7%-43,6%). La PFS mediana è risultata pari a 2,8 mesi (95% CI, 1,6-3,6 mesi).

La qualità delle evidenze di tale studio è bassa, in quanto non è stato previsto un controllo; le [illegible] basano sul confronto tra due diversi dosaggi di BM.

4.3 Stima della popolazione target

4.3.1 Stima pazienti per Daratumumab pre-ASCT

Considerando il modello epidemiologico utilizzato nella Raccomandazione n.16 sui farmaci per MM recidivato/refrattario (Decreto n. 29 del 19/03/2020), sono stimati circa 158 pazienti/anno potenzialmente candidabili a trapianto autologo di cellule staminali. Si stima che tutti potrebbero ricevere la nuova terapia DVTd, qualora non esistano condizioni che precludano l'utilizzo del farmaco.

4.3.2 Stima pazienti per Isa-Kd - MM RR linee II-IV

Nell'effettuare la stima della popolazione target, deve essere considerato che:

- in pratica clinica saranno destinati ad Isa-Kd pazienti precedentemente non trattati con daratumumab o carfilzomib e comunque sensibili ad inibitori del proteasoma;
- ad oggi, e per i prossimi 2-3 anni, i pazienti che in prima linea non erano candidabili a trapianto hanno ricevuto le terapie tradizionali di prima linea, nelle quali non è incluso daratumumab; nei successivi anni, la quota di pazienti che avranno già ricevuto daratumumab in prima linea aumenterà per effetto dell'ingresso di daratumumab nel setting di pazienti non candidabili a trapianto.

Sulla base delle stime epidemiologiche regionali, i pazienti potenzialmente candidabili ad una II, III e IV linea di trattamento sono in totale 476, di cui:

- nei primi 2 anni di rimborsabilità, circa il 40% non avrà ricevuto in precedenza daratumumab o carfilzomib e sarà pertanto potenzialmente eleggibile a Isa-Kd per un totale di circa 200 pazienti che potranno ricevere Isa-Kd o uno dei suoi competitor. Considerando le quote di trattamento previste in ambito clinico, in via prudenziale, si stima che un massimo di **60 pazienti/anno** saranno candidabili ad Isa-Kd.
  - Isa-Kd 30%;
  - PVd 30%;
  - DVd 30%;
  - Vd 5% (uso marginale);
  - Kd 5% (uso marginale);

  La stima riportata è da considerarsi una stima prudenziale di massima in quanto è possibile che l'utilizzo di IsaKd possa essere limitato essendo l'unica terapia con un farmaco endovena e più costoso rispetto alle opzioni prive di trattamenti endovenosi.
- dal terzo anno di rimborsabilità in poi impatterà l'utilizzo di daratumumab in I linea (setting non trapianto), che comporterà una riduzione dei pazienti potenzialmente candidabili di circa il 50%. Non è possibile effettuare stime attendibili dal terzo anno in poi. L'ingresso di daratumumab in I linea potrebbe ridurre i pazienti tratatti con DVd, favorendo l'uso di PVd.

4.3.3 Stima pazienti per Isa-Pd - MM RR > III linea (Isa-Pd)

Nell'effettuare la stima della popolazione target, deve essere considerato il fatto che:

- ad oggi, e per i prossimi due-tre anni, i pazienti che in prima linea non erano candidabili a trapianto hanno ricevuto le terapie tradizionali di prima linea, nelle quali non è incluso daratumumab (RD, MPT, VMP – come da place in therapy dei farmaci discussi nella Raccomandazione n.16; Decreto n. 29 del 19/03/2020);
- in pratica clinica saranno destinati ad Isa-Pd pazienti precedentemente non trattati con daratumumab;

Considerando le stime effettuate dai Clinici all'interno della Raccomandazione n. 16, i pazienti potenzialmente candidabili ad una terza linea di trattamento sono in totale 146, di cui circa il 50% (n=72) hanno ricevuto in linee precedenti sia lenalidomide che un inibitore del proteasoma ma non daratumumab e quindi potenzialmente eleggibili a Isa-Pd o uno dei competitor (principalmente Elo-Pd ed PVd).
Guardando allo scenario futuro, tra 2-3 anni è da attendersi che i pazienti in III linea, nell'80% dei casi (stima Clinici) potranno aver già ricevuto daratumumab in prima linea. In tale contesto la quota totale di pazienti che potrebbe essere eleggibile a Isa-Pd (principale competitor Elo-Pd e non più PV) in III linea potrebbe ridursi ad un totale di circa 50 pazienti a regime (e non più 72).

4.3.4 Stima pazienti per Belantamab mafodotin - MM RR V linea

In base a quanto stimato nella Raccomandazione n.16 (Decreto n. 29 del 19/03/2020), i pazienti incidenti/anno con MM trattati precedentemente con i regimi tradizionali (no daratumumab in I linea) che hanno ricevuto almeno 4 linee di terapia sistemiche ad oggi sono 34.
Sulla base delle stesse stime, circa il 50% dovrebbe aver già preso daratumumab in fase recidiva in una precedente linea, per un totale di circa 15 pazienti a regime tripli refrattari candidabili, ad oggi, a belantamab mafodotin.

4.4 Proposta di posizionamento in terapia dei nuovi farmaci

4.4.1 Place in therapy Daratumumab - pre-ASCT

Daratumumab, in associazione alla chemioterapia tradizionale VTd (DVTd), si posiziona in I linea in pazienti candidabili ad ASCT. In tale setting non vi sono competitor, ad esclusione della chemioterapia di utilizzo standard VTd. Il place in therapy è illustrato in Figura 1.

4.4.2 Place in therapy Isa-Kd - MM RR linee II-IV

Isa-Kd ha un'indicazione che lo colloca dalla II alla IV linea, ponendolo come competitor di DVd, PVd, Kd e Vd. Il place in therapy è illustrato in Figura 1.

4.4.3 Place in therapy Isa-Pd - MM RR > III linea

Isa-Pd ha un'indicazione che lo colloca dalla III linea in poi, ponendolo come competitor di Elo-Pd, Pd e daratumumab monoterapia. Il place in therapy è illustrato in Figura 1.

4.4.4 Place in therapy Belantamab mafodotin MM RR V linea

Belantamab mafodotin si colloca nel trattamento di V linea; ad oggi non vi sono competitor autorizzati, lo potrà diventare selinexor nel momento in cui andrà incontro a rimborsabilità. Il place in therapy è illustrato in Figura 1.

4.5 Analisi farmaco-economica (incluse ICER o costo/efficacia; BIA e quote di penetrazione del mercato nei primi tre anni di rimborsabilità)

Per la conduzione dell'analisi farmaco - economica sono state predisposte tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti (vedi paragrafo 4.1).

4.5.1 Costi Daratumumab - pre-ASCT

Essendo daratumumab l'unico trattamento add-on al regime standard attuale di trattamento (VTd), non esistono competitor e pertanto non sono state effettuate ulteriori analisi farmaco-economiche
Essendo un trattamento add-on, il costo di daratumumab rappresenta di fatto l'incremento di costo netto per i pazienti che riceveranno la nuova associazione DVTd vs l'associazione tradizionale VTd.

La formulazione endovenosa ha una posologia il cui dosaggio è aggiustato in funzione del peso corporeo. I costi sono effettuati come di prassi ipotizzando un paziente di peso corporeo pari a 70 kg.
La nuova formulazione sottocute ha una posologia a dose flat, indipendente dal peso corporeo del paziente. Il costo dello schema con la formulazione sottocute è fisso e corrisponde al costo della formulazione ev riferita ad un paziente il cui peso corporeo sia pari a 70 kg.

4.5.2 Costi Isa-Kd - MM RR linee II-IV

Dato che le terapie oggetto di valutazione hanno cicli di trattamento molto complessi, per rendere confrontabili in modo omogeneo i costi delle terapie, sono stati calcolati i costi/ciclo di terapia normalizzati per cicli di 28 giorni.
Nel corso dell'anno corrente, bortezomib è stato inserito in gara regionale, motivo per cui le triplette che lo contengono (DVd, PVd) hanno subito una riduzione dei costi e hanno costi/ciclo tra loro sovrapponibili.
La nuova tripletta Isa-Kd ha una durata mediana superiore alle altre terapie (dati non ancora maturi) e un costo medio per ciclo che risulta circa il doppio rispetto a quello delle triplette DVd e PVd. Pertanto, il costo-medio terapia di quest'ultima diventa consistentemente più elevato rispetto alle altre terapie. Isa-Kd è l'unica tripletta che prevede la somministrazione di farmaci endovenosi (carfilzomib e isatuximab). Le altre prevedono farmaci sc ed orali.
L'ICER di Isa-Kd vs Kd è stato calcolato con i dati approssimativi, sulla base di quanto riportato nello studio. Essendo i dati non ancora maturi, il valore di ICER calcolato è da ritenersi un valore di massima. Ad oggi, l'ICER più basso è quello di DVd vs Vd.
Dato che ad oggi daratumumab sottocute è largamente preferito all'endovena, i costi sono stati calcolati per questa formulazione. Daratumumab sottocute deve essere utilizzato ad un dosaggio flat, mentre daratumumab endovena ad un dosaggio dipendente dal peso corporeo. Pertanto, il costo terapia di daratumumab sottocute è costante, mentre il costo terapia di daratumumab endovena diminuisce al diminuire del peso del paziente. All'aumentare del peso, l'aggravio di costo-terapia generato dal sottocute si attutisce, mentre al diminuire del peso, l'aggravio di costo-terapia generato dal sottocute aumenta. Ad esempio, in soggetti con peso corporeo pari a 70 kg, l'utilizzo del sottocute porta ad un aggravio di costi di circa il 7%, mentre in soggetti con peso corporeo pari a 60 kg, il sottocute è associato ad un aggravio di costi di circa il 25%.
Nei costi è stato considerato il costo di bortezomib generico.

4.5.3 Costi Isa-Pd - MM RR > III linea

Dato che le terapie oggetto di valutazione hanno cicli di trattamento molto complessi, per rendere confrontabili in modo omogeneo i costi delle terapie, sono stati calcolati i costi/ciclo di terapia normalizzati per cicli di 28 giorni.
Isa-Pd presenta un costo medio ciclo di terapia allineato a quello di daratumumab monoterapia.
Rispetto ad Elo-Pd, Isa-Pd ha un costo medio ciclo più alto e una maggiore durata media di terapia, pertanto è associato ad un costo medio di terapia più alto di quello di Elo-Pd. Rispetto a quest'ultimo, Isa-Pd presenta anche un ICER più alto.
Dato che ad oggi daratumumab sottocute è largamente preferito all'endovena, i costi sono stati calcolati per questa formulazione. Daratumumab sottocute deve essere utilizzato ad un dosaggio flat, mentre daratumumab endovena ad un dosaggio dipendente dal peso corporeo. Pertanto, il costo terapia di daratumumab sottocute è costante, mentre il costo terapia di daratumumab endovena diminuisce al diminuire del peso del paziente. All'aumentare del peso, l'aggravio di costo-terapia generato dal sottocute si attutisce, mentre al diminuire del peso, l'aggravio di costo-terapia generato dal sottocute aumenta. Ad esempio, in soggetti con peso corporeo pari a 70 kg, l'utilizzo del sottocute porta ad un aggravio di costi di circa il 7%,

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

mentre in soggetti con peso corporeo pari a 60 kg, il sottocute è associato ad un aggravio di costi del 25%.

4.5.4 Costi Belantamab mafodotin - MM RR ≥V linea

Dal momento che non esistono, ad oggi, competitor rimborsati, e pertanto non sono stati impostati confronti, non è stata effettuata alcuna altra analisi specifica.

Trattandosi di terapia in un setting molto avanzato per cui non esistono ad oggi competitor, tale farmaco comporta costi netti aggiuntivi, derivanti dalla possibilità di prevedere un numero di linee di trattamento per MM più alto rispetto al passato.

Per l'analisi di budget impact si rimanda al paragrafo n. 5.

5. IMPATTO DI BUDGET

Considerato il numero di pazienti stimati (vedi paragrafi 4.1.1.2, 4.2.1.2, 4.3.1.2) e il costo di ogni singolo farmaco, è stato analizzato l'impatto di budget, come riportato di seguito.

5.1 Impatto Daratumumab (DVTd) –pre-ASCT

Assunzioni:

1. il farmaco determinerà impatto netto aggiuntivo pari al costo del farmaco, in quanto trattamento add-on a trattamento già in uso e non presenta competitor. Il costo di daratumumab corrisponde all'incremento in questo setting;

2. stima pazienti/anno candidabili ad ASCT: 158, di cui si stima che circa 80% riceveranno daratumumab (circa 130 pazienti/anno);

3. penetrazione di mercato: si ipotizza che già dal primo anno di rimborsabilità daratumumab sarà utilizzato nel 100% dei pazienti.

4. in pratica Clinica ci si attende un utilizzo importante della formulazione sottocute, dati i vantaggi di tipo pratico e organizzativi di tale forma farmaceutica, di assoluta rilevanza in epoca di pandemia, e per l'impatto favorevole nei confronti dei pazienti che vedrebbero drasticamente ridotti i tempi di infusione (che, con la formulazione endovenosa, sono di diverse ore). Pertanto è stato calcolato l'impatto considerando 100% utilizzo formulazione sc.

Impatto = costo farmaco (Costo terapia x n. pazienti attesi)

Daratumumab sc pre-ASCT:

Stima max a regime dal I anno: circa 8.200.000 €

5.2 Impatto Isa-Kd – MM RR linee II-IV

Assunzioni:

1. **stima pazienti/anno**: 60 pazienti (vedi paragrafo 4.3.2);
2. dato il place in therapy di Isa-Kd (Figura 1), i competitor da considerare sono: DVd, PVd, Kd e Vd; considerando marginale l'utilizzo di Kd e Vd, è stato ipotizzato che i 60 pazienti stimati essere candidati a Isa-Kd prima ricevevano DVd (70%) o PVd (30%). La diversa % di utilizzo di DVd e PVd dipende dal fatto che DVd è presente sul mercato da maggior tempo;
3. per DVd e Isa-Kd, la cui durata mediana è >1 anno, è stata considerata una % di interruzione per eventi avversi pari all'8%, in linea con quanto rilevato nei rispettivi studi clinici;
4. impatto massimo entro i primi due anni, poi diminuzione per effetto dell'ingresso di daratumumab come terapia di prima linea. Impatto non stimabile oltre il secondo anno.

Impatto incrementale Isa-Kd

	Costo/anno, €	Impatto differenziale/anno, €
I anno	c.a. 9.700.000	c.a. +4.300.000
II anno	c.a. 15.000.000	c.a. +8.800.000

Il secondo anno, l'impatto incrementale è circa il doppio del primo, per effetto della durata mediana di terapia che supera l'anno e comporta accumulo di pazienti trattati dall'anno precedente che si sommano a quelli incidenti.

5.3 Impatto Isa-Pd – MM RR ≥III linea

Assunzioni:

1. il farmaco determinerà impatto netto aggiuntivo, pari al costo del farmaco, in quanto permetterà di aumentare il n. di linee di trattamento da offrire ai pazienti (da flow-chart in Figura 1, potrebbe essere dato agli stessi che ricevono Elo-Pd). Non vi sono risparmi derivanti dal fatto che questa terapia sostituisca altre ad alto costo;
2. stima pazienti/anno: 70 pazienti a regime per i primi due anni (tutti provenienti da vecchi regimi, non trattati in precedenza con daratumumab). Dal terzo anno si ipotizza che il n. di pazienti diminuirà a circa 50, considerando che, con l'ingresso ad oggi di daratumumab in I linea e pre-ASCT, i pazienti naive a daratumumab diminuiranno;
3. penetrazione di mercato: si stima una penetrazione del 50% il I anno; 100% dal II anno per poi diminuire dal III anno per effetto dell'introduzione delle nuove terapie nelle linee precedenti.

Costo terapia x n. pazienti attesi:
Stima max a regime primi due anni: circa 7.400.000€
I anno (50%): c.a. 3.700.000 €
II anno (100%): c.a. 7.400.000 €

5.4 Impatto belantamab mafodotin – MM RR ≥V linea

Assunzioni:

1. il farmaco determinerà impatto netto aggiuntivo, pari al costo del farmaco, in quanto trattamento senza competitor che permette di aumentare il n. di linee di trattamento;
2. stima pazienti/anno: 15 pazienti;
3. penetrazione di mercato: si ipotizza 50% primo anno; 80% secondo anno; a regime dal terzo anno in poi.

Costo terapia x n. pazienti attesi:
Stima max a regime primi tre anni: c.a. 370.000 €
I anno (50%): c.a. 180.000 €
II anno (80%): c.a. 290.000 €
III anno (100%): c.a. 360.000 €

5.5 Spesa complessiva per i tre nuovi farmaci

Di seguito si riporta l'impatto di budget complessivo massimo al III anno. Nei primi due anni l'impatto di budget complessivo è dato da tutti e tre i farmaci; al III anno si tiene conto solo di daratumumab e belantamab mafodotin escludendo isatuximab, in quanto il suo utilizzo diminuirà come effetto dell'ingresso di nuove terapie nelle linee precedenti.

Nel caso di daratumumab è stata considerata la formulazione sottocute che è attesa essere l'opzione utilizzata nella quasi totalità dei pazienti.

I anno: circa 22.000.000 € (daratumumab sc + isatuximab + belantamab)
II anno: circa 30.000.000 € (daratumumab sc + isatuximab + belantamab)
III anno: 9.000.000 € (daratumumab sc + belantamab; impatto di Isa-Pd non valutabile)

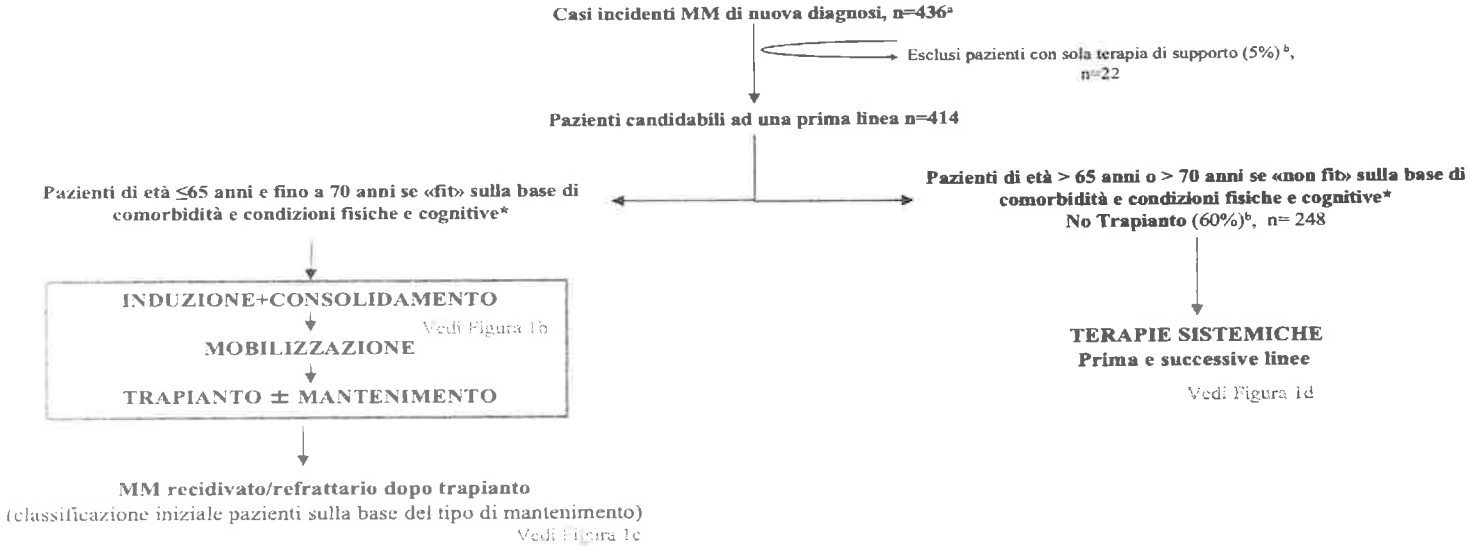
6. PLACE IN THERAPY (FLOW-CHART CON CASCATA EPIDEMIOLOGICA)

Il place in therapy di questi farmaci deve essere costruito tenendo in considerazione le possibili opzioni di terapia effettuate nelle linee precedenti e la risposta che i pazienti hanno mostrato a queste.

Sulla base dei criteri di eleggibilità da Registro AIFA dei farmaci già autorizzati, dei criteri di trattamento indicati dai Clinici nella precedente Raccomandazione n.16 e delle attuali linee guida ESMO, la prima discriminante tra le tipologie di pazienti è il tipo di terapia ricevuta in prima linea, che può o meno contenere lenalidomide e/o IP. Nel corso delle linee, il trattamento deve esser basato su categorie di farmaci di famiglie diverse.

Figura 1. Place in therapy

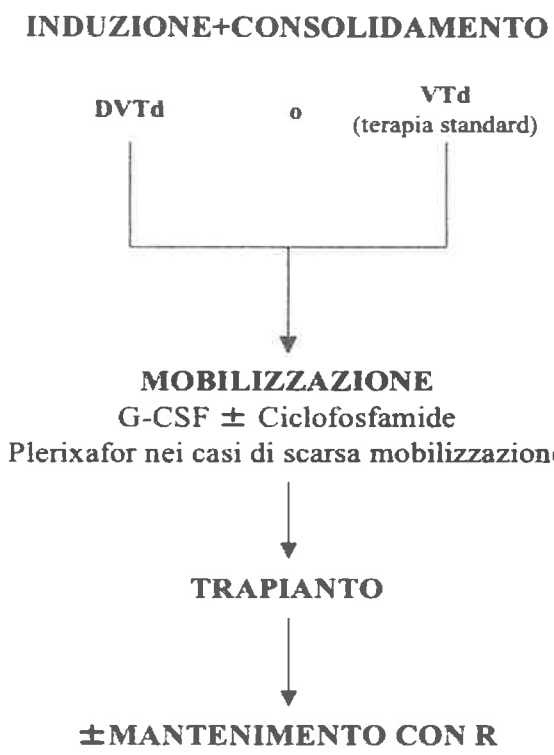
Figura 1a. Classificazione dei pazienti in base alla candidabilità ad ASCT



*Lo stato di «fitness» (fit, intermediate-fitness, frail) del paziente di età ≥65 anni viene definito sulla base del «frailty score» proposto dal IMWG, che considera età, funzione d'organo/comorbidità (Charlson index), condizioni fisiche e cognitive/disabilità (Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

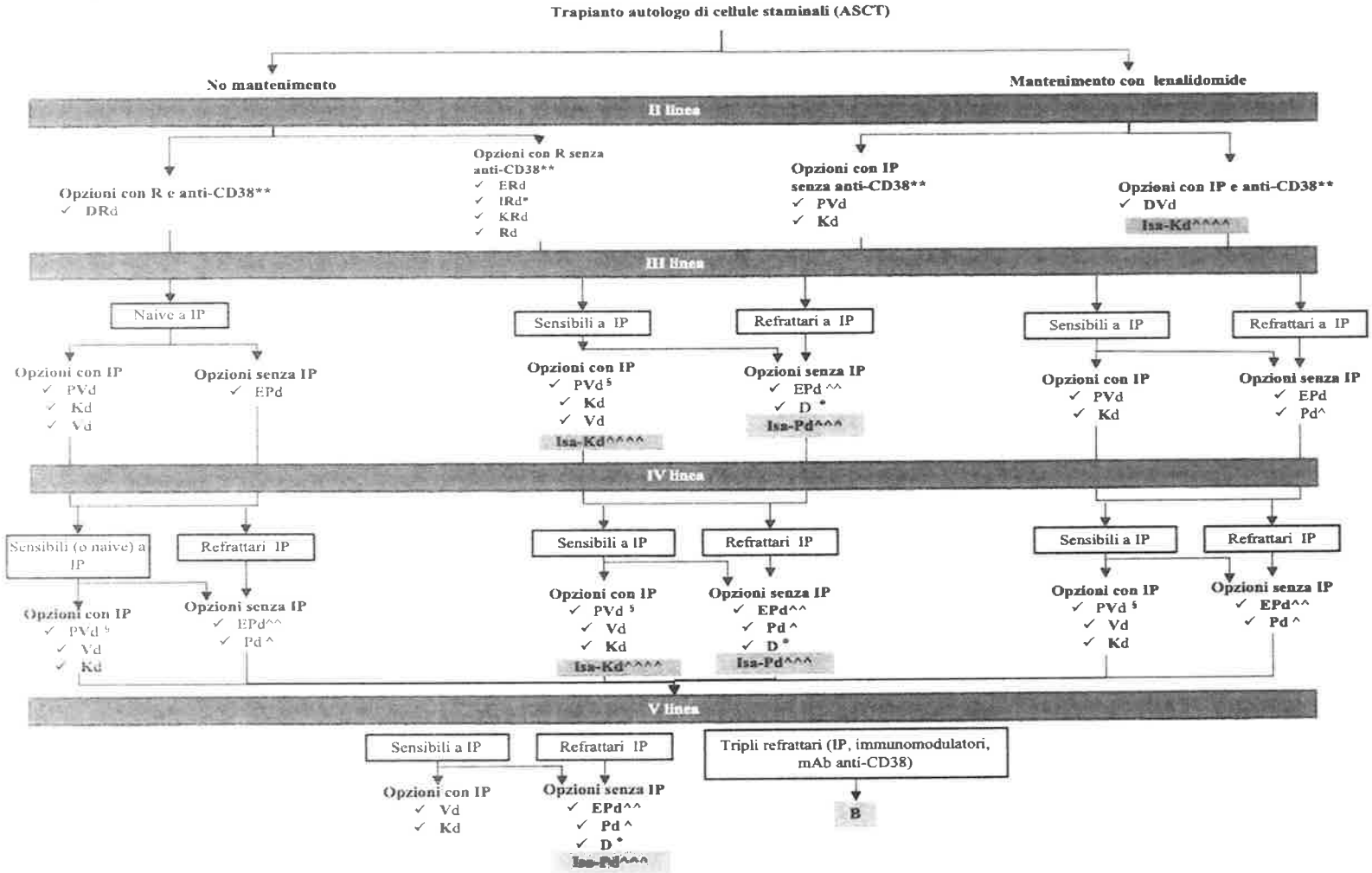
a. Registro Tumori Veneto. I casi sono stati stimati applicando i tassi di incidenza osservati nel biennio 2016-2017 alla popolazione Istat residente in Veneto nel 2020 (casi stimati di mieloma multiplo incidenti in Veneto nel 2020 entro i 65 anni di età sono 119); b. Stima dei Clinici del Gruppo di Lavoro;

Figura 1b. Place in therapy di daratumumab per mieloma multpli di nuova diagnosi pazienti candidabili ad ASCT



DVTd: daratumumab + bortezomib + talidomide + desametasone; **G-CSF**: fattore di crescita granulocitario; **R**: lenalidomide; **VTd**: bortezomib + talidomide + desametasone

Figura 1c. Place in therapy dei farmaci nei pazienti dopo ASCT



* Il Registro AIFA consente l'utilizzo di IRd in seconda linea solo in pazienti alto rischio citogenetico [t(4;14); t(14;16); del(17)] e in linee successive in tutti i pazienti. In ogni caso, considerando il confronto indiretto con le altre terapie, il GdL ritiene che il maggior vantaggio di IRd sia la via di somministrazione, in quanto interamente orale, pertanto dovrebbe essere considerata in pazienti non idonei a ricevere trattamenti infusivi.

** D e Isa

^ se non usata P in precedenza, solo se precedente bortezomib; ^^ se non usati P e/o E in precedenza; ^^^ se non usata P in precedenza, solo se precedente R e IP; ^^^^ se non usati in precedenza K e anti-CD38

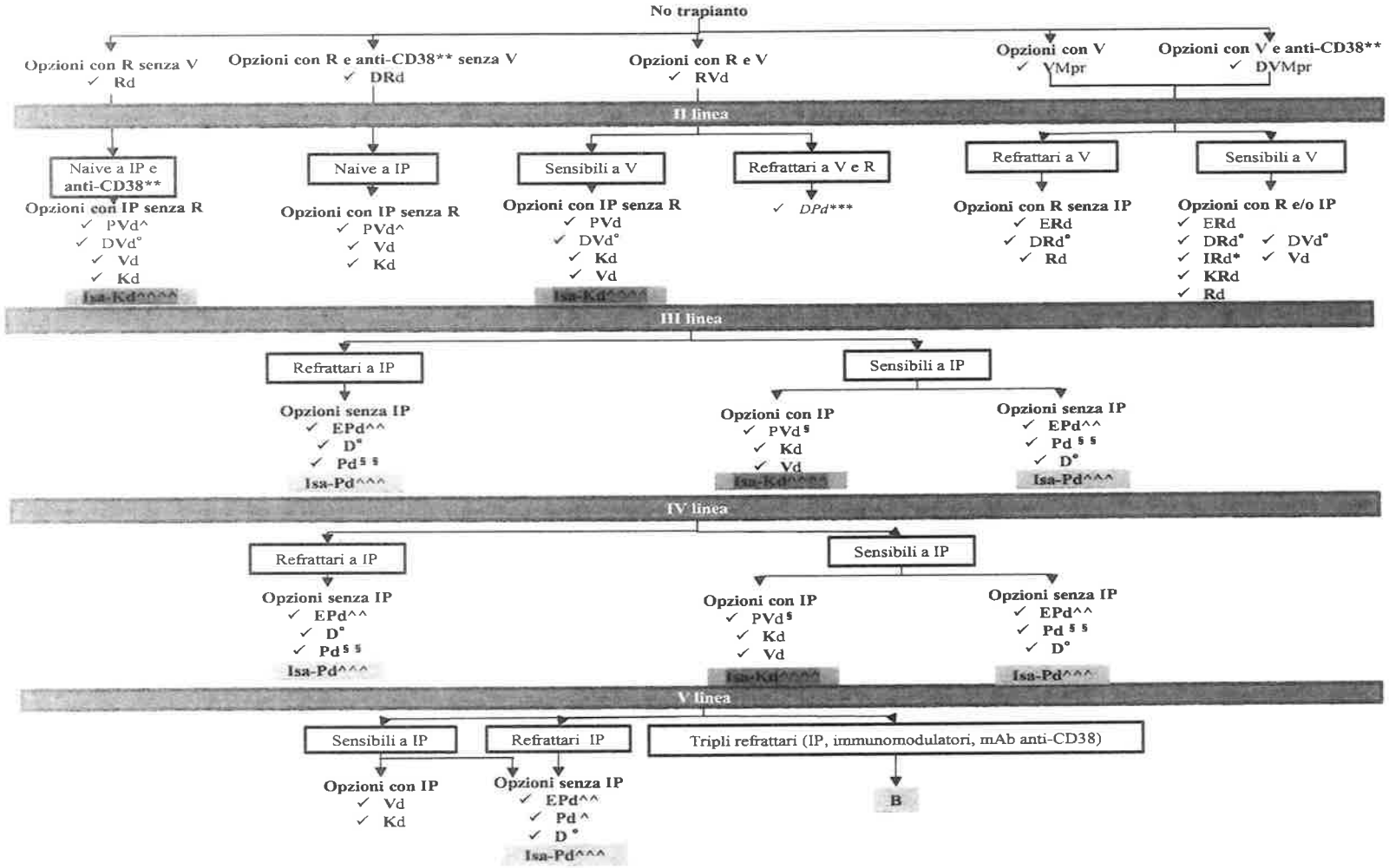
§ se non usata P in precedenza

° se non usato D in precedenza

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DIRIGENTI MEDICI

B: belantamab mafodotin; **D:** daratumumab; **DRd:** daratumumab + lenalidomide + desametasone; **DVd:** daratumumab + bortezomib + desametasone; **EPd:** elotuzumab + pomalidomide + desametasone; **ERd:** elotuzumab + lenalidomide + desametasone; **IP**: inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib); **IRd:** ixazomib + lenalidomide + desametasone; **Isa-Pd**: isatuximab + pomalidomide + desametasone; **K**: carfilzomib; **Kd**: carfilzomib + desametasone; **KDd:** carfilzomib + daratumumab + desametasone **KRd:** carfilzomib + lenalidomide + desametasone; **Pd:** pomalidomide + desametasone; **PVd:** pomalidomide + bortezomib + desametasone; **R**: lenalidomide; **Rd:** lenalidomide + desametasone; **Vd:** bortezomib + desametasone

Figura 1d. Place in therapy dei farmaci nei pazienti non candidabili ad ASCT



*° Il Registro AIFA consente l'utilizzo di IRd in seconda linea solo in pazienti alto rischio citogenetico [t(4;14); t(14;16); del(17)] e in linee successive in tutti i pazienti. In ogni caso, considerando il confronto indiretto con le altre terapie, il GdL ritiene che il maggior vantaggio di IRd sia la via di somministrazione, in quanto interamente orale, pertanto dovrebbe essere considerata in pazienti non idonei a ricevere trattamenti infusivi. ** D e Isa. ^ solo dopo precedente lenalidomide; ^^ se non usati P e/o E in precedenza; ^^^ se non usata P in precedenza, solo se precedente IP, no refrattarietà a D; ^^^^ se non usato in precedenza K e anti-CD38*

° Associazione non ancora rimborsata da AIFA, in fase di valutazione; data autorizzazione EMA: 21/06/2021. § se non usata P in precedenza; §§ se non usata P in precedenza, solo se precedente bortezomib;

***B:** belantamab mafodotin; **D:** daratumumab; **DRd:** daratumumab + lenalidomide + desametasone; **DVd:** daratumumab + bortezomib + desametasone; **DVMpr:** daratumumab + bortezomib + melfalan + prednisone; **ERd:** elotuzumab + lenalidomide + desametasone; **IP:** inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib); **IRd:** ixazomib + lenalidomide + desametasone; **Isa-Pd:** isatuximab + pomalidomide + desametasone; **Kd:** carfilzomib + desametasone; **KRd:** carfilzomib + lenalidomide + desametasone; **MprT:** melfalan + prednisone + talidomide; **PVd:** pomalidomide + bortezomib + desametasone; **R:** lenalidomide; **Rd:** lenalidomide + desametasone; **RVd:** lenalidomide + bortezomib + desametasone; **T:**talidomide; **V:** bortezomib; **Vd:** bortezomib + desametasone; **VMpr:** bortezomib + melfalan + prednisone*

7. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA

Criteri PICOD di ricerca:

	Isatuximab		Daratumumab		EPd	Pd	Belantamab mafodotin
P (popolazione)	pazienti adulti con MM recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e con progressione della malattia durante l'ultima terapia	pazienti adulti con MM che hanno ricevuto almeno 1 e non più di 3 linee di terapia precedenti. Sono esclusi dalla rimborsabilità i pazienti con "primary refractory disease" e i pazienti pretrattati con carfilzomib o refrattari/intolleranti ad un precedente trattamento con anti-CD38	D (monoterapia) pazienti adulti con MM recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	DVTd pazienti adulti con MM di nuova diagnosi eleggibili ad ASCT in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone	pazienti adulti con MM recidivato refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteosoma e con progressione della malattia durante l'ultima terapia	pazienti adulti con MM recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia	pazienti adulti con MM che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38 e che hanno mostrato progressione di malattia all'ultima terapia
I (intervento)	istauximab + pomalidomide + desametasone (Isa-Pd)	istauximab + carfilzomib + desametasone (Isa-Kd)	daratumumab monoterapia (D)	daratumumab + bortezomib + talidomide + desametasone (DVTd)	elotuzumab + pomalidomide + desametasone (EPd)	pomalidomide + desametasone (Pd)	Belantamab monoterapia
C (competitor)	Pd, PVd, EPd, D, Kd, Vd	DVd, PVd, Vd, Kd	Pd, PVd, EPd, Kd, Vd, Isa-Pd	VTd	Pd, PVd, Kd, Vd, Isa-Pd, D	PVd, EPd, D, Kd, Vd, Isa-Pd	Placebo o altri trattamenti già indicati nel MM RR
O (outcome)	Efficacia (PFS e OS); Sicurezza; Qualità della vita						
D (disegno)	Studio randomizzato e controllato (RCT)						

1.5.2. Ricerca dei sinonimi e codici associati ai farmaci più recenti:

Per i farmaci di nuova commercializzazione, la ricerca è stata effettuata considerando, oltre al nome principio attivo, anche i rispettivi "entry term(s)" nel dizionario Medical Subject Headings (MESH).

1.5.3. Revisione sistematica della letteratura:

- **banche dati consultate:**
  PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/);
  EMBASE via Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced): solo pubblicazioni su Trials;
- **criteri di selezione delle pubblicazioni:**
  per ciascun farmaco, sono state selezionate le pubblicazioni in extenso relative agli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti rispondenti alla rispettiva indicazione in esame, mediante analisi del titolo, dell'abstract e, se necessario, del full-text di tutti i record risultanti dalla ricerca;
- **strategia di ricerca ed esiti:**
  vedi Tabella 2.

I codici degli studi selezionati sulla base delle evidenze pubblicate in letteratura sono stati reperiti/verificati attraverso la consultazione del registro americano degli studi clinici "ClinicalTrials.gov" e del registro degli studi clinici in EU "EUDraCT".

Gli esiti della revisione sistematica della letteratura sono illustrati in Tabella 1.

Data aggiornamento revisione sistematica letteratura: 07/07/2022

Tabella 6. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni selezionate (n)
ISATUXIMAB (Isa-Pd)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	(isatuximab OR SAR650984 OR "SAR6 50984" OR Sarclisa OR "isatuximab-irfc") AND pomalidomide AND dexamethasone AND myeloma AND (study OR trial)	33 / 55	**ICARIA-MM** (NCT02990338, 2016-003097-41, EFC14335, 2 pubblicazioni[12,Errore. Il segnalibro non è definito.])
ISATUXIMAB (Isa-Kd)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	(isatuximab OR SAR650984 OR Sarclisa OR "isatuximab-irfc") AND carfilzomib AND dexamethasone AND myeloma AND (study OR trial)	15 / 39	IKEMA (NCT03275285, 1 pubblicazione[11])
DARATUMUMAB (D)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	(daratumumab OR darzalex OR "humax-CD38" OR "humax-CD 38") AND myeloma AND (study OR trial)	594 / 330	•**SIRIUS** (NCT01985126, 2013-000752-18, 54767414MMY2002, 3 pubblicazioni[24,25,26]) •**GEN501** (NCT00574288; 2007-003783-22; CR101876, 2 pubblicazioni[25,26]) •**CASSIOPEIA** (NCT02541383, 1 pubblicazione[9])
DARATUMUMAB (DVd)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	(daratumumab OR darzalex OR "humax-CD38" OR "humax-CD 38") AND bortezomib AND dexamethasone AND myeloma AND (study OR trial)	146 / 169	**CASTOR** (NCT02136134, 2014-000255-85, CR103995, 3 pubblicazioni[19,20,21])
ELOTUZUMAB (EPd)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	((elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR PDL-063 OR PDL063 OR HuLuc63) AND pomalidomide AND dexamethasone AND myeloma) AND (study OR trial)	30 / 20	**ELOQUENT-3** (NCT02654132; 2014-003282-19; CA204-125, 1 pubblicazione[23])
POMALIDOMIDE (Pd)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	(pomalidomide OR CC-4047 OR CC4047 OR "CC 4047" OR Imnovid OR Pomalyst OR actimid) AND dexamethasone AND myeloma AND (study OR trial)	269 / 254	**NIMBUS (MM-003)** (NCT01311687, 2010-019820-30, CC-4047-MM-003, 3 pubblicazioni[27,28,29])
POMALIDOMIDE (PVd)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	(pomalidomide OR CC-4047 OR CC4047 OR "CC 4047" OR Imnovid OR Pomalyst OR actimid) AND bortezomib AND dexamethasone AND myeloma AND (study OR trial)	139 / 139	**OPTIMISMM** (NCT01734928, 2014-000268-17, CC-4047-MM-007, 1 pubblicazione[22])
BELANTAMAB MAFODOTIN (B)	**PubMed** / **Embase via Cochrane**	("belantamab mafodotin" OR blenrep OR GSK2857916 OR "GSK-2857916" OR "GSK 2857916") AND (multiple myeloma) AND (study OR trial)	60 / 30	**DREAMM-2** (NCT03525678, 2 pubblicazioni[15,16])

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

1.6. BIBLIOGRAFIA

[1] Rapporto AIRTUM 2014, http://www.registri-tumori.it/cms/, accesso di novembre 2016
[2] I numeri del cancro in Italia 2016. http://www.registri-tumori.it/cms/, accesso di novembre 2016
[3] Mieloma. Linee guida AIOM edizione 2018. https://www.aiom.it/mieloma-2017/, accesso di ottobre 2019
[4] Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011; 117:4691-4695. Blood 2011; 117:4691-4695
[5] Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28(Suppl 4):iv52-iv61
[6] Greipp PR et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23:3412-3420
[7] Raikumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011;117(18):4691-4695
[8] Darzalex (Daratumumab). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
[9] P. Moreau et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394: 29–38
[10] Sarclisa (Isatuximab). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
[11] Philippe Moreau et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 2361–71
[12] M. Attal et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394: 2096–107
[13] Paul G Richardson et al, Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23: 416–27
[14] Blenrep (Belantamab mafodotin). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
[15] S. Lonial et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2019 (2):207-221
[16] S. Lonial et al. Longer Term Outcomes With Single-Agent Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: 13-Month Follow-Up From the Pivotal DREAMM-2 Study. Cancer 2021 Nov 15;127(22):4198-4212
[17] Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Targeting Bcell maturation antigen with GSK2857916 antibody–drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1641–53.
[18] Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Antibody–drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. Blood Cancer J 2019; 9: 37.
[19] Palumbo A et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 375:754-766
[20] Spencer A et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018; 103:2079-2087
[21] M.V. Mateos et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 20, No. 8, 509-18 2019
[22] P.G. Richardson et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 781–94
[23] M.A Dimopoulos et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2018;379:1811-22.
[24] Lonial S et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016, 387:1551–1560
[25] Usmani SZ et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2016; 128(1):37-40
[26] S.Z Usmani et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. Lancet Haematol 2020;7: e447–55
[27] 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; 11:1055-66
[28] Weisel K et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. Clinical Lymphoma, Myeloma&Leukemia 2015; 15(9):519-30

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA

[29] M.A Dimopoulos et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. Haematologica. 2015 Oct;100(10):1333.