



Scheda informativa: Empliciti® (elotuzumab); Imnovid® (Pomalidomide) - mieloma multiplo  
Data di redazione: 19.11.2020 (aggiornamento gennaio 2021)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori	
Nome commerciale *	Empliciti®	Imnovid®
Principio attivo *	Elotuzumab	Pomalidomide
Indicazione oggetto di valutazione *	In combinazione con pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due linee di terapia precedenti comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma e con progressione della malattia durante l'ultima terapia.	In associazione con bortezomib e desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide.
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova Indicazione	Nuova Indicazione
Determina (n./data) e GU (n./data) *	GU n.268 del 28.10.2020 Determina n. 1042/2020	GU n.270 del 29-10-2020 Determina n. 1045/2020 Determina n. 1046/2020
Ditta produttrice	Bristol Myers Squibb	Bristol Myers Squibb
ATC e descrizione	L01XC23 - anticorpi monoclonali	L04AX06 - altri immunosoppressori
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione ev	Capsule rigide
Dosaggio	400 mg; 300 mg	1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg
Posologia	Vedo Allegato 1	Vedo Allegato 2
Meccanismo di azione	<b>Elotuzumab:</b> immunostimolante, che promuove l'azione tumoricida delle cellule natural killer, attraverso la via di SLAMF7 ( <i>signaling lymphocyte activation molecule family member 7</i> ). <b>Pomalidomide:</b> vedi colonna a destra.	<b>Pomalidomide:</b> immunomodulante, che potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule natural killer (NK) e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- $\alpha$ e IL-6) da parte dei monociti. Pomalidomide inibisce inoltre l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali. <b>Bortezomib:</b> inibitore del proteasoma
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No	No
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. Uso riservato agli ospedali, alle cliniche e alle case di cura. Vietata la vendita al pubblico (OSP).	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo, internista (RNRL).
Nota AIFA *	No	No



PT/PHT *	No	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	400 mg - euro 1.658,17 300 mg - euro 1.243,63	<b>Confezioni in commercio:</b> 1 mg, 21 cps - € 9.845,00 2 mg, 21 cps - € 9.845,00 3 mg, 21 cps - € 9.845,00 4 mg, 21 cps - € 9.845,00  <b>Confezioni non ancora in commercio:</b> 1 mg, 14 cps - € 6.563,33 2 mg, 14 cps - € 6.563,33 3 mg, 14 cps - € 6.563,33 4 mg, 14 cps - € 6.563,33
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN obbligatorio a Strutture pubbliche e private accreditate	Sconto SSN obbligatorio a Strutture pubbliche e private accreditate
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	Sì <b>Criteri di eleggibilità</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• età ≥18</li> <li>• utilizzo in ≥III linea;</li> <li>• paziente refrattario al suo ultimo trattamento;</li> <li>• precedente trattamento con lenalidomide e inibitore proteasoma;</li> <li>• rispetto piano di gestione del rischio teratogenicità</li> </ul> <b>Criteri di esclusione</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• precedente polmalidomide;</li> <li>• precedente elotuzumab;</li> <li>• precedente reazione di ipersensibilità ad un immunomodulante;</li> <li>• almeno una delle seguenti alterazioni: conta assoluta dei neutrofili (ANC) &lt;1.000/μL; Emoglobina &lt;8 g/dL; Conta piastrinica &lt;75.000/μL (oppure &lt;30.000/μL se infiltrazione midollare di plasmacellule &gt;50% delle cellule nucleate); calcio plasmatico corretto &gt;11.5 mg/dL;</li> <li>• neuropatia periferica di Grado ≥2 (criteri NCI CTCAE versione 3)</li> </ul>	Sì <b>Criteri di eleggibilità</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• età ≥18</li> <li>• utilizzo in II, III o IV linea;</li> <li>• rispetto del piano di gestione del rischio teratogenicità</li> </ul> <b>Criteri di esclusione</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• precedente pomalidomide;</li> <li>• dimostrata progressione a precedente bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> x2/sett), durante o entro 60 giorni dalla fine del trattamento;</li> <li>• neuropatia periferica di grado 3 o 4, o di grado 2 in presenza di dolore</li> <li>• almeno una delle seguenti alterazioni: conta assoluta dei neutrofili (ANC)&lt;1.000/μL; emoglobina &lt;8 g/dL; conta piastrinica &lt;50.000/μL; calcio plasmatico corretto &gt;13.5 mg/dL (&gt;3.4 mmol/L)</li> <li>• Storia di anafilassi o ipersensibilità a talidomide, lenalidomide, bortezomib, boro, mannitolo o desametasone</li> <li>• Rash di grado ≥ 3 durante una precedente terapia con talidomide o lenalidomide</li> </ul>
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì in combinazione con lenalidomide e desametasone per il mieloma multiplo in adulti dopo almeno una linea di terapia precedente.  Centri autorizzati: I livello; II livello; III livello (solo con Ematologo presente e Piano di cura)  [Elenco Centri, allegato A al Decreto n. 131 del 18.11.2020]	Sì in associazione con desametasone, dopo almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia, in adulti  Centri autorizzati: I livello; II livello; III livello (solo con Ematologo presente e Piano di cura)  [Elenco Centri, allegato A al Decreto n. 131 del 18.11.2020]
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	Sì Di seguito le altre terapie indicate nel mieloma multiplo recidivato refrattario:  terapie contenenti lenalidomide, utilizzabili in ≥II linea: <b>-Daratumumab*</b> (+lenalidomide+desametasone) <b>-Carfilzomib*</b> (+lenalidomide+desametasone) <b>-Elotuzumab*</b> (+lenalidomide+desametasone)  Terapie NON contenenti lenalidomide, utilizzabili in ≥II linea:	



	<p><b>-Daratumumab*</b> (+bortezomib+desametasone)  <b>-Carfilzomib*</b> (+desametasone)</p> <p>terapie indicate in fase più avanzata (<math>\geq</math>III linea):  <b>-Daratumumab*</b>, monoterapia  <b>-Pomalidomide*</b> (+desametasone)</p> <p>*Centri autorizzati: I livello; II livello; III livello (solo con Ematologo presente e Piano di cura)</p> <p>[Elenco Centri, allegato A al Decreto n. 131 del 18.11.2020]</p>	
<b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	Sì, la rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017 e n. 48 del 17.5.2016)	
<b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b>	Secondo quanto previsto da Decreto n. 65 del 7.6.2017 e n. 48 del 17.5.2016, possono essere autorizzati alla prescrizione di farmaci per mielomi e linfomi i Centri: -I livello -II livello -III livello, se Ematologo presente e con Piano di Cura	
<b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</b>	Sì, è stata pubblicata la Raccomandazione n. 16 su carfilzomib, daratumumab, elotuzumab e ixazomib nel mieloma multiplo recidivato o refrattario (Decreto n. 138 del 12.12.2019) (Decreto n. 29 del 19.03.2020 - Rettifica errori materiali) – da aggiornare costi, place in therapy, stime pazienti ed eventualmente da integrare con la produzione di raccomandazione sulle nuove terapie.	
<b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b>	Sulla base delle stime pubblicate nella Raccomandazione n. 16/2020, circa 60-70 pazienti potrebbero essere candidati ai trattamenti in fase più avanzata ( $\geq$ III linea) Circa il 50% potrebbe essere candidato al elotuzumab+pomalidomide+desametasone.	Sulla base delle stime pubblicate nella Raccomandazione n. 16/2020, sono stimati circa 220 nuovi pazienti/anno già trattati con lenalidomide. Circa il 50% potrebbe essere candidato a pomalidomide+bortezomib+desametasone.
<b>Place in therapy</b>	<p>La scelta della terapia per il trattamento del mieloma multiplo recidivato refrattario deve tenere conto dei trattamenti già ricevuti dal paziente nelle linee precedenti, come segue:</p> <p><b>Nei pazienti che hanno già ricevuto almeno una precedente linea contenente lenalidomide, le opzioni di trattamento sono:</b>  Carfilzomib+desametasone (Kd)  Daratumumab+Bortezomib+desametasone (DVd)  Bortezomib+desametasone (Vd)  Pomalidomide+Bortezomib+desametasone (PVd)</p> <p><b>Nei pazienti che hanno già ricevuto almeno una precedente linea NON contenente lenalidomide, le opzioni di trattamento sono:</b>  Carfilzomib+Lenalidomide+desametasone (KRd)  Daratumumab+Lenalidomide+desametasone (DRd)  Elotuzumab+Lenalidomide+desametasone (ERd)  Ixazomib+Lenalidomide+desametasone (IRd)  Lenalidomide+desametasone (Rd)</p> <p><b>Nei pazienti in fase avanzata (<math>\geq</math>III linea)</b>  Elotuzumab+Pomalidomide+desametasone (EPd)  Pomalidomide+desametasone (Pd)  Daratumumab monoterapia (D)</p>	
<b>Analisi dei costi</b>	<b>Vedi allegato 3</b>	

**Allegato 1. Posologia di elotuzumab+pomalidomide+desametasone**

Di seguito quanto riportato in Scheda tecnica:

Ciclo	Cicli 1 e 2 di 28 giorni				Cicli 3+ di 28 giorni			
	1	8	15	22	1	8	15	22
<b>Giorno del ciclo</b>	1	8	15	22	1	8	15	22
<b>Premedicazione</b>	✓	✓	✓	✓	✓			
<b>Empliciti (mg/kg) per via endovenosa</b>	10	10	10	10	20			
<b>Pomalidomide (4 mg) per via orale</b>	Giorni 1-21				Giorni 1--21			
<b>Desametasone (mg) per via endovenosa</b>	8	8	8	8	8			
<b>Desametasone (mg) per via orale ≤ 75 anni di età</b>	28	28	28	28	28	40	40	40

Ciclo	Cicli 1 e 2 di 28 giorni				Cicli 3+ di 28 giorni			
	1	8	15	22	1	8	15	22
<b>Desametasone (mg) per via orale &gt; 75 anni di età</b>	8	8	8	8	8	20	20	20
<b>Giorno del ciclo</b>	1	8	15	22	1	8	15	22

**Allegato 2. Posologia di pomalidomide+bortezomib+desametasone**

Di seguito quanto riportato in Scheda tecnica:

Ciclo 1-8	Giorno (del ciclo di 21 giorni)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Desametasone (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Dal Ciclo 9 in poi	Giorno (del ciclo di 21 giorni)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													
Desametasone (20 mg) *	•	•						•	•												

\*Per i pazienti di età > 75 anni, la dose iniziale di desametasone è:

-per i Cicli da 1 a 8: 10 mg una volta al giorno nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ogni ciclo di 21 giorni

-per i Cicli da 9 in poi: 10 mg una volta al giorno nei giorni 1, 2, 8 e 9 di ogni ciclo di 21 giorni.



### Allegato 3. Analisi dei costi dei farmaci per il mieloma multiplo recidivato refrattario

La seguente Tabella aggiorna quella contenuta nella Raccomandazione n. 16/2020 (aggiornamento gennaio 2021).

Terapia	Fondo innovatività	Dettaglio costo/ciclo, secondo esatta posologia, €		Durata <sup>o</sup> , mesi da 28 gg	Costo medio\$ per mese da 28 gg, €		Analisi farmacoeconomiche (su dati da studio clinico)					
		farmaci*	somm**		farmaci*	somm**	Pazienti	PFS, mesi	Controllo	Δ PFS vs controllo, mesi	ICER#, €	
<b>ASSOCIAZIONI CON LENALIDOMIDE (dalla II linea in poi)</b>												
<b>KRd:</b> carfilzomib (ev) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	ciclo 1	6.839	2.058	22	5.688	1.296	tutti	26,3	Rd	+8,7	7.082
		cicli 2-12	7.183	2.058								
		cicli ≥13	5.854	1.372								
<b>DRd:</b> daratumumab (ev) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	fino al 18/04/2021	cicli 1-2	19.501	1.372	37	8.057	435	tutti	44,5	Rd	+27	8.179
		cicli 3-6	11.122	686								
		cicli ≥7	6.932	343								
<b>ERd:</b> elotuzumab (ev) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	cicli 1-2	8.382	1.372	19	6.062	758	tutti	19,4	Rd	+4,5	11.410
		cicli ≥3	5.789	686				diagnosi da ≥3,5 anni	26,0		+8,7	5.902
<b>Ird:</b> ixazomib (os) +lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	6.450	0	17	6.905	0	tutti	20,6	Rd	+5,9	12.935
								citogenetica sfavorevole	21,4		+11,7	6.523
<b>Rd:</b> lenalidomide (os) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	4.560	0	17	4.560	0	tutti	18,4		-	
<b>ASSOCIAZIONI SENZA LENALIDOMIDE (dalla II linea in poi)</b>												
<b>PVd:</b> pomalidomide (os) +bortezomib (ev) +desametasone (os)	no	ciclo 1-8	6.057	1.372	9	7.628	1.524	tutti	11,2	Vd	+4,1	13.299
		cicli ≥9	5.048	686								
<b>Kd:</b> carfilzomib (ev) +desametasone (os)	no	ciclo 1	5.213	2.058	12	6.512	2.058	tutti	18,7	Vd	+9,3	6.667
		cicli ≥2	6.630	2.058								
<b>DVd:</b> daratumumab (ev) +bortezomib (ev) + +desametasone (os)	fino al 18/04/2021	ciclo 1-3	14.586	2.058	14	7.637	1.105	tutti	16,7	Vd	+9,6	9.778
		ciclo 4-8	6.207	1.372				III-IV linea	9,8		+3,5	26.820
		cicli ≥9	4.190	343								
<b>Vd:</b> bortezomib (ev) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	2.017	1.372	6	2.690	1.829	tutti	9,4		n.d.	
<b>ASSOCIAZIONI SENZA LENALIDOMIDE (terapie avanzate, dalla III linea in poi)</b>												
<b>EPd</b> elotuzumab (ev) +pomalidomide (os) +desametasone (os)	no	cicli 1-2	11.258	1.372	9	9.243	572	tutti	10,3	Pd	+5,6	9.430
		cicli ≥3	8.667	343								
<b>Daratumumab monoterapia</b>	no	cicli 1-2	16.759	1.372	5	11.731	960	tutti	5,7	n.d.	n.d.	n.d.
		cicli 3-6	8.379	686								
		cicli ≥7	4.190	343								
<b>Pd:</b> pomalidomide (os) +desametasone (os)	no	ogni ciclo	6.072	0	3,1	6.072	0	tutti	3,1	d	+2,1	8.888

<sup>o</sup>Durata mediana del trattamento rilevata negli studi clinici di riferimento. \*I costi dei farmaci sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti SSN negoziati e di eventuali sconti derivanti da MEA, ma al lordo di IVA 10%. Sono stati considerati, laddove necessario, pazienti adulti con peso corporeo pari a 70 kg e area di superficie corporea pari a 1,8 m<sup>2</sup>. \$Il costo medio per mese è stato calcolato, sia per farmaco che per somministrazione, dividendo il costo complessivo (secondo esatta posologia) di un trattamento di durata pari alla mediana da studio clinico e dividendo tale costo per il numero mediano di mesi. \*\*I costi di somministrazione sono stati quantificati per le terapie ev, considerando il costo della prestazione ambulatoriale 99.25.1, da applicarsi ad ogni giornata di infusione, secondo Nomenclatore Tariffario Regionale, ALLEGATO B Decreto n. 47 del 22.5.2013. #L'ICER è calcolato come rapporto tra la differenza (trattamento-controllo) dei costi farmaci e la differenza (trattamento-controllo) di efficacia in termini di PFS. ICER: rapporto incrementale costo-efficacia; NR: non raggiunta; PFS: sopravvivenza libera da progressione; somm: somministrazione

#### Aggiornamenti referenze rispetto alla Raccomandazione n. 16/2020:

Studio OPTIMISMM su PVd: (Lancet Oncol 2019; 20: 781-94)

Studio ELOQUENT-3 su EPd: (NEJM 2018; 379:1811-22)

Aggiornamento studio POLLUX su DRd (Leukemia 2020; 34:1875-1884)

Per la bibliografia a supporto degli altri farmaci, si rimanda alla Raccomandazione n. 16/2020 già pubblicata