

Principio attivo (nome commerciale)	IMNOVID (pomalidomide)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	21 cps (1; 2; 3; 4 mg) Posologia: pomalidomide, 4mg/die (1-21gg di un ciclo di 28gg); desametasone, 40mg/die (1,8,15,22gg di un ciclo di 28gg) * Prezzo: 9.845 euro/confezione ** Regime rimborsabilità: Cnn Azienda titolare dell'AIC: Celgene Europe Limited * Dopo 4 cicli di terapia, il trattamento continua fino a progressione della malattia. ** Prezzo di cessione ESTAV-Centro (aggiornato al 2 aprile 2014).	
Indicazione terapeutica	Pomalidomide - in associazione con desametasone - è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia bortezomib che lenalidomide (terza linea).	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	€ 49.225 Sulla base di una mediana di PFS di 4 mesi ¹ , per un totale di 4,3 cicli di terapia (5 confezioni).	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	25 §
	Ipotesi di spesa annua (euro)	1,47 milioni

§ Nel 2013 la spesa per Velcade in ESTAV-Centro è stata di 2,86 milioni di euro, per un totale di 2.840 flaconi consumati. Considerando che il trattamento medio di un paziente prevede l'utilizzo di 80,964 mg di bortezomib (pari a 24 Fl) per un periodo di 189 gg,² è stimato un numero di pazienti per l'anno 2013 pari a 118. Considerando l'utilizzo di bortezomib anche in altre associazioni (ex., melfalan /prednisone in pazienti precedentemente trattati; in associazione a doxorubicina liposomiale in pazienti in progressione precedentemente trattati) e considerando che la progressiva introduzione sul mercato di pomalidomide avverrà nei pazienti con almeno due linee di trattamento (ex., bortezomib e lenalidomide, rispettivamente), è assunto in maniera empirica un utilizzo di pomalidomide in almeno 30 pazienti.

NOTA. Trattamento con bortezomib considerato= 8 cicli da 21 gg (1.3mg/m² nei gg 1,4,8,11) e 1 ciclo da 35 gg (1.3mg/m² nei gg 1,8,15,22), per un totale di 189 gg (considerando una mediana di tempo per la progressione della malattia di 6,22 mesi).²

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Trattamento di terza linea in pazienti con mieloma multiplo.	PLD+DXM-low * (302)	DXM-high * (153)	PFS	PLD+DXM-low vs DXM-high: 4 mesi vs 1,9 mesi (HR 0.48, 95%CI: 0.39-0.60; p<0.0001) **	San Miguel et al. 2013
			OS	PLD+DXM-low vs DXM-high: 12.7 mesi vs 8.1 mesi (HR 0.74, 95%CI: 0.56-0.97; p=0.0285) **	

* Pomalidomide, 4mg/die (1-21 gg ciclo da 28gg); DXM-low, 40mg/die (1,8,15,22 ciclo da 28gg); DXM-high, 40mg/die 1-4, 9-12, 17-20 ciclo da 28 gg).

** Risultato del valore mediano dell'end-point di sopravvivenza riportato ad un follow-up di 10 mesi.

Abbreviazioni: PLD+DXM-low, pomalidomide+desametasone basso dosaggio; PLD+DXM-high, pomalidomide+desametasone ad alto dosaggio; PFS, progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); OS, overall survival (sopravvivenza globale).

PROFILO DI SICUREZZA.¹ Eventi avversi ematologici di grado 3-4, PLD+DXM-low vs DXM-high: neutropenia (143/300 [48%] vs 24/150 [16%]), anaemia (99/300 [33%] vs 55/150 [37%]), trombocitopenia (67/300 [22%] vs 39/150 [26%]). Eventi avversi non-ematologici di grado 3-4, PLD+DXM-low vs DXM-high: pneumonia (38/300 [13%] vs 12/150 [8%]), dolore osseo (21/300 [7%] vs 7/150 [5%]), affaticamento (16 [5%] vs 9/150 [6%]). Mortalità legata ad eventi avversi farmaco dipendente, PLD+DXM-low vs DXM-high: 11/300 (4%) vs 7/150 (5%).



Confronti indiretti

Non disponibili

Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro/confezione)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
pomalidomide (IMNOVID)	21 cps (1; 2; 3; 4 mg)	9.845 *	5 **	49.225	Nuovo prodotto
		4.631 ***		23.154	

* Prezzo cessione ESTAV-Centro (aggiornato al 2 aprile 2014).

** Sulla base di una mediana di PFS di 4 mesi¹, per un totale di 4,3 cicli di terapia (5 confezioni).

*** Prezzo costo-efficace stimato.

Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo cessione Estav centro (euro/confezione)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
bortezomib (VELCADE)	1 fl 3,5mg	1.006,65 §	24 §§	24.160	715P/10
lenalidomide (REVLIMID)	21 cps 25mg	5.702,05 §	12 §§§	68.425	715P/10

§ prezzo di cessione ESTAV-Centro (aggiornato al 2 aprile 2014).

§§ 8 cicli da 21 gg (1.3mg/m² nei gg 1,4,8,11) e 1 ciclo da 35 gg (1.3mg/m² nei gg 1,8,15,22), per un totale di 189 gg (considerando una mediana di tempo per la progressione della malattia di 6,22 mesi),² per un totale di 80,964 mg (pari a 24 Fl).

§§§ 25mg/die nei gg 1-21 di un ciclo di 28gg. I cicli totali sono stati 12 (calcolati sulla base di una mediana di TTP di 11,2 mesi).^{3,4} Non sono stati considerati gli aggiustamenti dei dosaggi di lenalidomide (5mg; 10mg; 15mg)

NOTA. Thalidomide è stato escluso dall'elenco dei trattamenti di riferimento poiché priva dell'indicazione per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario.



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

Rapporto costo-efficacia (se applicabile)	<p>La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed versione Medline (sito: www.pubmed.org, accesso al 20 marzo 2014) per mezzo delle parole chiave pomalidomide AND (cost[titl] OR economic[titl]), non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di pomalidomide utilizzando una valutazione farmaco-economica iper-semplificata finalizzata alla stima del prezzo "value-based".⁵⁻⁹</p> <p>I risultati dell'analisi hanno riportato un prezzo costo-efficace per pomalidomide pari a 4.631 euro/confezione.</p> <p>Tale valore è stato ottenuto attribuendo ai 4,6 mesi di OS (beneficio incrementale) riportati nello studio di San Miguel et al., un controvalore economico di 23.000 euro (5.000 euro x 4,6); a questo è stato poi sommato il costo della terapia standard a base di desametasone ad alto dosaggio (DXM-high) pari a 154 euro. Il valore complessivo (23.154 euro) è stato poi diviso per il numero delle confezioni totali (5) per il trattamento di un paziente.</p> <p><i>(Analisi non pubblicata; fonte Unità HTA, ESTAV-Centro).</i></p> <p><i>N.B. DXM-high, 40mg/die gg 1-4, 9-12, 17-20 ciclo da 28 gg per 2 cicli (totale di 960 mg). Dividendo quest'ultimo valore per i mg contenuti in una confezione di desametasone (0,5mg-10 cpr= 5 mg) si ottiene un numero totale di 192 confezione per il trattamento di un paziente, per un totale di 154 euro (prezzo cessione ESTAV-Centro, 0,80euro/cnf).</i></p>
Report di HTA (se applicabile)	<p>La ricerca su web non ha prodotto alcun risultato successivo alla pubblicazione dei dati del trial di fase III.</p>
Classificazione innovazione	<p>Me-Too, tipo B.</p>
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	<p>ND</p>
Data di redazione della scheda	<p>02/04/2014</p>



Commenti dell'estensore della scheda	<p>Nel confronto con il trattamento con solo desametasone ad alte dosi, i risultati degli studi hanno riportato un significativo aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con pomalidomide in associazione a desametasone a basse dosi.</p> <p>Risultata, pertanto, una valida alternativa al trattamento di terza linea con mieloma multiplo recidivato o refrattario che hanno subito almeno due trattamenti con bortezomib e lenalidomide.</p> <p>Sul lato economico, è auspicabile un percorso di rivalutazione del prezzo di pomalidomide da parte della ditta sulla base di criteri di costo-efficacia.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	

Abbreviazioni: ND, non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo Tipo C (nessuno studio comparativo).¹⁰⁻¹¹

BIBLIOGRAFIA

1. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. 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.* 2013Oct;14(11):1055-66.
2. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2487-98.
3. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2133-42.
4. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2123-32. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):544.
5. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. *eBMJ* 11 July 2013, url



<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>

6. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. *Cancer*. 1996 Dec 1;78(11):2366-73.
7. Messori A, Bosi A, Bacci S, Laszlo D, Trippoli S, Locatelli F, Van Lint MT, Di Bartolomeo P, Amici A. Retrospective survival analysis and cost-effectiveness evaluation of second allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute leukemia. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Mar;23(5):489-95.
8. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Comparison between real prices and value-based prices of innovative drugs. December 2010. Available at:
<http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/comparison-between-real-prices-and-value-based-prices-innovative-drugs> Last accessed: 11/07/2013.
9. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S.
An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. *eBMJ*, 11 July 2013, url
<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
10. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 luglio 2013).
11. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, Di Turi R, Ferrarese A et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. *Int J Clin Pharm*. 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2.



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it