



Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

LENALIDOMIDE (REVLIMID[®])

Indicazioni in esame:

è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Raccomandazione n. 11

data di redazione: marzo 2017

Documento approvato nella seduta del 15/06/2017 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 425/2017

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**Membri (votanti)**

SCROCCARO Giovanna, Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)

ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

AMBROSETTI Achille, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

BASSAN Renato, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima

CHIAMULERA Cristiano, Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale – SIMG

GASPARETTO Teresa, Amministratore delegato Consorzio per la Ricerca Sanitaria CORIS e Ufficio Relazioni Internazionali e Grant Istituto Oncologico Veneto - IOV.

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS – Verona

MINESSE Elisabetta, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) – Azienda ULSS 6 Euganea

NARNE Elena, Direzione medica – Azienda Ospedaliera Padova

REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova

RUGGERI Marco, Direttore ff UOC Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

TAGARIELLO Giuseppe, Direttore UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

Sviluppo e calcolo di indicatori di monitoraggio

DEGLI ESPOSTI Luca – Clicon S.r.l

Supporto metodologico

ANDRETTA Margherita, Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

NOCERA Sara, Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

POGGIANI Chiara, Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Segreteria Scientifica e Organizzativa

DE AMBROSIS Paola, Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

NOCERA Sara, Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

POGGIANI Chiara, Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco
www.cruf.veneto.it email: cruf.fh@regione.veneto.it

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: il rapporto benefici/rischi è valutato attraverso l'utilizzo della scala sviluppata dalla *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* [1,2] per la valutazione dei farmaci oncologici. La scala permette la valutazione del rapporto benefici/rischi derivante da studi comparativi.

Il punteggio del rapporto benefici/rischi ottenuto dall'applicazione della scala ASCO è successivamente stratificato in quattro livelli, tenendo in considerazione eventuali bonus di punteggio derivanti dal guadagno in termini di qualità della vita, di palliazione o di sopravvivenza a lungo termine. I quattro livelli in cui esita la valutazione sono i seguenti:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

Per tutti i casi non valutabili secondo la scala ASCO (ad es. per l'assenza di studi comparativi) il Gruppo di Lavoro esprime una raccomandazione tenendo in considerazione le alternative terapeutiche disponibili.

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative

[1]. Schnipper LE et al. J Clin Oncol 2015, 33:2563-77

[2]. Schnipper LE et al. J Clin Oncol 2016, 34:2925-2934

INDICE

SCHEMA DEL FARMACO	pag. 5
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	pag. 6
SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI	pag. 7
1. Inquadramento della patologia e trattamenti disponibili	pag. 7
2. Lenalidomide	pag. 7
2.1 Efficacia di lenalidomide	pag. 8
2.2 Sicurezza di lenalidomide	pag. 9
2.3 Qualità delle evidenze	pag. 9
3. Place in therapy	pag. 10
4. Costi dei trattamenti	pag. 10
5. Stima dell'impatto sulla spesa	pag. 11
INDICATORI DI MONITORAGGIO	pag. 13
BIBLIOGRAFIA	pag. 16

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	REVLIMID®
Principio Attivo	Lenalidomide
Ditta Produttrice	Celgene
ATC	L04AX04
Formulazione	Capsula rigida
Dosaggio	2,5 mg - 5mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg - 25 mg
Categoria Terapeutica	Altri immunosoppressori
Farmaco orfano	Sì
Innovazione terapeutica	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Centri individuati dalla Regione - Registro AIFA
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- oncologo, ematologo, internista (RNRL).
Prezzo SSN*	2,5 mg 21 cps = € 5.080,00 5 mg 21 cps = € 5.292,00 10 mg 21 cps = € 5.586,00 15 mg 21 cps = € 5.880,00 20 mg 21 cps = € 6.164,00 25 mg 21 cps = € 6.447,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN
Registro AIFA	Criteri di inclusione: -età ≥ 18 anni -mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabile a trapianto -non precedentemente trattato; Criteri di esclusione: -paziente non valutato per la comparsa di SPM (Second Primary Malignancy) Ai fini dell'eleggibilità sarà necessario inoltre il rispetto di tutti i criteri individuati nel piano di gestione del rischio (RMP) di lenalidomide.

*Determine n. 1409 e 1410 Gazzetta n. 253 del 28 ottobre 2016; * Prezzo ex-factory al netto di IVA 10%*

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

È raccomandato l'uso di lenalidomide per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili a trapianto? Quali sono i pazienti a cui va riservato lenalidomide?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: alta

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore

Pazienti a cui andrebbe riservato lenalidomide: lenalidomide+desametasone (LD) è indicato per la prima linea di trattamento del mieloma multiplo in pazienti non candidabili a trapianto. Il Panel concorda nel definire non candidabili a trapianto, in accordo con le linee guida ESMO, pazienti di età >70 anni oppure di qualsiasi età se con comorbidità gravi quali cardiopatie gravi o insufficienza renale grave. Sulla base delle evidenze, inoltre, i pazienti candidabili a LD dovrebbero essere pazienti che, oltre ai criteri di eleggibilità individuati dal registro AIFA, dovrebbero rispettare anche i seguenti criteri: (i) avere livelli di lattato deidrogenasi (LDH) <200UI/L; (ii) non essere ad alto rischio citogenetico definito dalla presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o dalla delezione 17p; (iii) non avere insufficienza renale grave.

Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad altri trattamenti di prima linea, dovrebbe essere privilegiato quello a minor costo.

Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti): 7 "Moderatamente raccomandato", 5 "Raccomandato in casi selezionati".

Rapporto benefici/rischi: Nello studio randomizzato e controllato (RCT) FIRST, condotto in pazienti con mieloma multiplo, naive e ritenuti non eleggibili a trapianto, LD ha aumentato in modo statisticamente significativo vs melfalan + prednisone + talidomide (MPT), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana (endpoint primario: 25,5 vs 21,2 mesi; HR 0,72, p<0,001), e la sopravvivenza globale (OS) mediana [58,9 vs 48,5 mesi; HR 0,75 (95%IC: 0,62-0,90)]. Il vantaggio di efficacia del trattamento sperimentale non è stato riscontrato nelle analisi per sottogruppo relative ai pazienti con alti livelli basali di LDH (≥ 200 UI/L), con alto rischio citogenetico (presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o della delezione 17p) e in quelli con insufficienza renale grave (CrCl<30 mL/min). In tali categorie di pazienti, scarsamente rappresentati, esiste pertanto forte incertezza relativamente al rapporto beneficio/rischio del nuovo trattamento.

Qualità delle evidenze: l'RCT non presenta particolari criticità metodologiche.

Alternative terapeutiche: bortezomib + melfalan + prednisone (VMP) e MPT.

Costo rispetto alle alternative: superiore.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

1. Inquadramento della patologia e trattamenti disponibili

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta l'1% di tutti i tumori e il 10% di quelli ematologici. E' caratterizzato dalla proliferazione clonale incontrollata di plasmacellule che si accumulano nel midollo osseo e che producono elevate quantità di immunoglobuline monoclonali (componente M)^{1, 2, 3}. I segni e sintomi della malattia, secondo i criteri CRAB⁴, includono: ipercalcemia; insufficienza renale (*clearance* della creatinina <40mL/min); anemia e comparsa di lesioni ossee.

Il MM è destinato a progredire nel tempo e i pazienti, dopo la prima linea di trattamento, vanno incontro a inevitabili recidive. A seconda della risposta alla terapia, il MM è classificato dall'*International Myeloma Working Group* (IMWG)^{1, 2, 5} come segue:

- MM recidivato:** MM che va in progressione dopo almeno 60 giorni dall'ultimo trattamento (dopo almeno una risposta) e che necessita dell'inizio di una terapia di salvataggio;
- MM refrattario:** MM con assenza di almeno una risposta alla terapia o con progressione durante il trattamento oppure entro 60 giorni da 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;
- MM recidivato-refrattario:** MM recidivato che risulta refrattario alla terapia di salvataggio e che pertanto necessita di una nuova terapia di salvataggio.

La stadiazione del MM secondo l'*International Staging System* identifica tre categorie di rischio, stadio I, II e III, cui corrisponde una sopravvivenza mediana di 62, 44 e 21 mesi, rispettivamente⁶.

In Italia la prevalenza di MM è di 40/100.000 abitanti⁷ e l'incidenza è di 8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti⁸.

Trattamenti e linee guida

Il trattamento di prima scelta per la prima linea di trattamento del MM è il trapianto di midollo, preceduto da un trattamento di induzione a base di bortezomib o di talidomide.

In caso di non eleggibilità al trapianto, le terapie includono inibitori del proteosoma (bortezomib) e agenti immunomodulanti (talidomide, lenalidomide), variamente combinati tra loro e/o con chemioterapici convenzionali (es. ciclofosfamide, doxorubicina, melfalan) e/o con cortisonici (desametasone, prednisone)^{1, 2}.

La scelta del trattamento per le recidive deve tenere in considerazione la possibilità del ritrattamento col precedente regime a schema fisso. Secondo l'IMWG, in caso di progressione (recidiva) dopo oltre sei mesi di PFS dal trattamento più recente, è possibile ripetere l'ultima terapia⁹. Secondo raccomandazioni Europee è possibile in caso di intervallo di tempo libero da trattamento superiore a un anno¹⁰.

Il cambio di terapia è sempre raccomandato in caso di scarsa risposta, scarsa tolleranza, refrattarietà o rapida recidiva dopo l'ultimo trattamento effettuato.

2. Lenalidomide

Lenalidomide ha proprietà antineoplastiche, antiangiogeniche, proeritropoietiche e immunomodulanti e agisce attraverso i seguenti meccanismi: inibisce la proliferazione di specifiche cellule tumorali ematopoietiche, comprese le plasmacellule tumorali del MM e quelle con delezione del cromosoma 5; potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e da cellule *natural killer* (NK) e aumenta il numero di cellule NKT; inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi; aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+, e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α e IL-6) da parte dei monociti¹¹.

Posologia: La dose iniziale raccomandata di lenalidomide è di 25 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni. La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti di 28 giorni. I pazienti possono continuare la terapia con lenalidomide e desametasone fino a progressione della malattia o a comparsa di intolleranza¹¹.

2.1 Efficacia di lenalidomide

Lo studio randomizzato e controllato (RCT) FIRST¹² è stato condotto in aperto in 1.623 pazienti con MM non precedentemente trattato, di età superiore a 65 anni oppure, se di età inferiore a 65 anni, non dovevano essere eleggibili a trapianto di cellule staminali (per decisione del paziente o per indisponibilità del trapianto di cellule staminali per motivi di costi o di altra natura) e con ECOG Performance Status (PS) 0-2ⁱ. I principali criteri di esclusione erano: insufficienza cardiaca di grado *New York Heart Association (NYHA)* III-IV, insufficienza renale con necessità di dialisi, neuropatia periferica grado ≥ 2 ; conta neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$; conta piastrinica $< 50.000 \text{ cells}/\text{mm}^3$; transaminasi epatiche elevate (superiore a tre volte il limite superiore normale).

I pazienti erano randomizzati (1:1:1) a ricevere lenalidomide + desametasone (LD)ⁱⁱ fino a progressione di malattia; LD per 18 cicli oppure l'associazione melfalan + prednisone + talidomide (MPT)ⁱⁱⁱ per un massimo di 12 cicli di 42 giorni. Tutti i pazienti per protocollo ricevevano una profilassi antitrombotica.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata nella popolazione *intention-to-treat* (ITT) da un *Independent response adjudication committee* (IRAC); i principali endpoint secondari includevano: la sopravvivenza globale (OS), la risposta obiettiva (ORR), la qualità della vita e la sicurezza. Le risposte sono state valutate secondo i criteri IMWG.

La durata mediana del trattamento nel gruppo LD è stata di 18,4 mesi (corrispondenti a circa 20 cicli) e nel gruppo MPT di 15,4 mesi (corrispondenti a circa 11 cicli)¹².

All'analisi primaria, dopo un follow-up mediano di 37 mesi, LD ha aumentato in modo statisticamente significativo vs MPT la PFS mediana (25,5 vs 21,2 mesi; HR 0,72, $p < 0,001$); il tempo al successivo trattamento (39,1 vs 26,7 mesi; HR: 0,66 $p < 0,001$) e la frequenza di risposta (75% vs 62%, $p < 0,001$).

La sopravvivenza a quattro anni era del 59% nel braccio LD vs 51% nel braccio MPT. La sopravvivenza mediana è stata raggiunta dopo un follow-up di 45,5 mesi ed è risultata aumentata in modo statisticamente significativo da LD vs MPT (58,9 vs 48,5; HR 0,75 [0,62-0,90]). A questo *cut off* è stato confermato il dato di PFS mediana pari a 26 vs 21,9 mesi [(HR 0,69 $p < 0,001$)] e il tempo mediano al successivo trattamento è risultato pari a 36,9 vs 26,7 mesi [HR 0,64 (0,55-0,76)]¹³.

Le analisi per sottogruppi (Tabella 1) dello studio FIRST¹² evidenziano che nei pazienti con alti livelli basali di lattato deidrogenasi ($\geq 200 \text{ U/L}$), con alto rischio citogenetico, definito dalla presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o della delezione 17p, oppure con insufficienza renale grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), i risultati di PFS (endpoint primario) e di OS non sono in linea con le analisi principali, indicando pertanto un trend di efficacia del farmaco a sfavore (HR ≥ 1) del trattamento LD vs MPT.

ⁱ Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

ⁱⁱ Lenalidomide era somministrato a una dose di 25 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di cicli di 28 giorni. Desametasone era somministrato a una dose di 40 mg una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di trattamento di 28 giorni.

ⁱⁱⁱ Melfalan era somministrato alla dose di 0,25 mg/kg al giorno nei giorni 1-4, prednisone alla dose di 2 mg/kg al giorno nei giorni 1-4 e Talidomide alla dose di 200 mg/die nei giorni 1-42 di ogni ciclo.

Tabella 1. Analisi per sottogruppi dello studio FIRST

Sottogruppo	Pazienti, n (%)	Analisi per sottogruppo, HR (95%IC) LD vs MPT	
		PFS	OS
LDH \geq 200 UI/L	198 (12,2)	0,96 (0,66-1,39)	1,06 (0,70-1,58)
Alto rischio citogenetico	90 (5,5)	1,23 (0,78-1,93)	1,07 (0,61-1,85)
CrCl $<$ 30 mL/min	100 (6,2)	0,76 (0,44-1,30)	1,03 (0,60-1,77)

HR: hazard ratio; **OS:** sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione; **LD:** lenalidomide+desametasone; **MPT:** melfalan+prednisone+talidomide.

LD e MPT hanno dimostrato di migliorare vs baseline la qualità della vita¹⁴ durante tutta la durata dello studio in tutti i domini selezionati dai questionari QLQ-C30ⁱ ed EQ-5Dⁱⁱ. Su un ulteriore questionario QLQMY20Rdⁱⁱⁱ, LD ha dimostrato un vantaggio vs MPT nella riduzione dei “sintomi correlati alla malattia” al terzo mese (p=0,04) e nella riduzione degli “effetti collaterali del trattamento” durante tutto il periodo di trattamento (p<0,05), eccetto al mese 18.

2.2 Sicurezza di lenalidomide

Nello studio FIRST¹², la frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (LD vs MPT) è stata di 85% vs 89%, di cui i principali (frequenza >10% nel braccio LD) sono stati: infezioni (29% vs 17%); neutropenia (28% vs 45%), anemia (18% vs 19%) e disordini cardiaci (12% vs 9%). Ad eccezione delle infezioni, la cui incidenza rimane stabile, gli eventi avversi di grado ≥ 3 nel gruppo lenalidomide dopo i primi 18 mesi di terapia si sono ridotti nel tempo. Le interruzioni del trattamento per eventi avversi si sono verificati nel 20% con LD e nel 27% con MPT.

2.3 Qualità delle evidenze

Validità interna e rilevanza clinica: l’RCT non presenta particolari criticità metodologiche e ha dimostrato la superiorità vs controllo in termini di PFS.

Trasferibilità: esistono forti problemi di trasferibilità dei risultati nelle sottopopolazioni di pazienti con alti livelli di LDH (≥ 200 UI/L), ad alto rischio citogenetico e in quelli con insufficienza renale grave, in quanto scarsamente rappresentati (<20%). Inoltre in tali pazienti i risultati delle analisi per sottogruppo indicano una potenziale assenza di beneficio aggiunto del nuovo trattamento, indicando incertezza circa il rapporto benefici rischi di LD in tali pazienti.

I risultati non sono trasferibili a pazienti con le seguenti caratteristiche, in quanto esclusi dallo studio clinico FIRST: neuropatia periferica di grado ≥ 2 , ECOG > 2 ¹²; conta neutrofili $< 1000/mm^3$; conta piastrinica < 50.000 cells/mm³; transaminasi epatiche elevate (superiore a tre volte il limite superiore normale).

ⁱ La scala EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module*) è una scala di autovalutazione a 30 items specifica per i pazienti affetti da neoplasie, che valuta: cinque domini di funzione (fisico, di ruolo, emotivo, cognitivo e di vita sociale); tre domini riferiti ai sintomi (fatica, nausea, vomito e dolore); sei domini singoli relativi a: dispnea, insonnia, inappetenza, stipsi e diarrea, difficoltà economiche e una valutazione globale della percezione del proprio stato di salute e qualità della vita (*Global Health Status and Quality of Life*).

ⁱⁱ L’EQ-5D (*EuroQol-5 Dimension*) è un questionario di autovalutazione suddiviso in due sezioni: (i) la prima consiste di cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio e ansia/depressione), per ognuna delle quali sarà indicato un livello di gravità; (ii) la seconda prevede una scala di misurazione del livello percepito del proprio stato di salute (da 0=stato di salute peggiore possibile a 100=stato di salute migliore possibile).

ⁱⁱⁱ L’EORTC QLQ-MY20 è un questionario specifico per il mieloma multiplo, somministrato solitamente in aggiunta al QLQ-C30, che consta di venti 20 domande che riguardano quattro ambiti specifici: sintomi della malattia, effetti collaterali del trattamento, prospettive future e immagine mentale del proprio corpo.

3. Place in therapy

In pazienti con MM di nuova diagnosi non candidabili a trapianto, la nuova associazione LD si affianca ai trattamenti già disponibili, cioè le associazioni VMP e MPT (Tabella 2)^{15, 16}.

Per quanto concerne i criteri di non eleggibilità al trapianto, il Panel, in accordo con le più recenti linee guida ESMO¹⁷, ha espresso un consenso nel definire pazienti non candidabili a trapianto quelli di età superiore a 70 anni oppure, a prescindere dall'età, quelli con comorbidità gravi, quali cardiopatie gravi o insufficienza renale grave.

LD ha dimostrato di essere superiore a MPT in termini di PFS nell'RCT FIRST¹². In tale studio sono stati individuati tre sottogruppi di pazienti scarsamente rappresentati e le cui analisi di sottogruppo evidenziano risultati di efficacia non sovrapponibili all'analisi principale (Tabella 1), suggerendo pertanto che in tali categorie di soggetti rimane forte incertezza sull'efficacia del nuovo trattamento. Tenendo conto di tali evidenze, è possibile formulare una raccomandazione a favore dell'uso del farmaco in pazienti con MM di nuova diagnosi non candidabili a trapianto, purché non appartengano ai sottogruppi individuati e pertanto non presentino alcuna delle seguenti caratteristiche:

- livelli basali di LDH ≥ 200 UI/L;
- alto rischio citogenetico, definito dalla presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o della delezione 17p;
- insufficienza renale grave (CrCl < 30 mL/min).

Non esistono RCT di confronto diretto tra LD e altri trattamenti di prima linea per il MM in pazienti non candidabili a trapianto. La valutazione del potenziale beneficio di LD rispetto ad altre terapie è stato oggetto di soli studi osservazionali¹⁸.

Qualora i pazienti siano considerati candidabili a diversi trattamenti di prima linea, dovrebbe essere privilegiato quello a minor costo.

Tabella 2. Terapie disponibili per il trattamento di prima linea del mieloma multiplo.

	Prima scelta	Trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) preceduto da un trattamento di induzione: Bortezomib + Desametasone (± Talidomide)
Mieloma multiplo I linea	Pazienti non candidabili a trapianto	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + Melfalan + Prednisone (VMP) • Talidomide + Melfalan + Prednisone (MPT) Terapie tradizionali a schema fisso
	[età > 70 anni o con gravi comorbidità quali cardiopatie gravi o insufficienza renale grave]	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide + desametasone (LD) Terapia da somministrare fino a progressione da riservare a pazienti che non presentino: -livelli basali di lattato-deidrogenasi ≥ 200 UI/L; -alto rischio citogenetico, definito da presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o della delezione 17p; -insufficienza renale grave (CrCl < 30 mL/min).

CrCl: clearance della creatinina

4. Costi dei trattamenti

I costi di LD e delle alternative terapeutiche ad oggi disponibili sono illustrati in Tabella 3.

LD e MPT sono due terapie orali, mentre VMP prevede la somministrazione di bortezomib per via endovenosa e di melphalan e prednisone per via orale.

LD deve essere somministrata fino a progressione o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente. MPT e VMP devono essere somministrate per un numero massimo di cicli, come indicato nelle schede tecniche, rispettivamente, di talidomide e bortezomib.

I costi, illustrati in Tabella 3, sono stati calcolati secondo la seguente metodologia:

- utilizzando i prezzi *ex factory*, al netto di IVA 10%, al netto di eventuali riduzioni di legge e sconti negoziati;
- assumendo che le terapie infusive siano somministrate in assenza di spreco e, pertanto, per tali trattamenti i costi sono stati calcolati considerando il prezzo per mg dei farmaci;
- assumendo una durata di trattamento pari a: (i) durata mediana di trattamento nello studio FIRST¹² per LD e (ii) durata massima prevista dalle rispettive schede tecniche per le terapie a schema fisso VMP¹⁹ e MPT²⁰;
- assumendo, ai fini del calcolo dei dosaggi definiti in base al peso corporeo o alla superficie corporea, di trattare soggetti adulti, di peso corporeo pari a 70 kg e di superficie corporea pari a 1,8 m²;

Il costo di somministrazione per le terapie infusive è stato valorizzato a € 343²¹ per giornata di somministrazione, come previsto da Tariffario Regionale ed è stato calcolato a parte rispetto il costo della terapia farmacologica.

Tabella 3. Costo delle terapie per il mieloma multiplo non precedentemente trattato in pazienti non eleggibili al trapianto.

Farmaco	Schedula	Durata del trattamento**, mesi (n. cicli)	Costo* terapia, € Solo farmaci (costi somministrazione a parte se previsti)
LD ¹³ Lenalidomide (os)+ Desametasone (os)	25 mg/die giorni 1-21 40 mg/die giorni 1,8,15,22 Cicli da 28 giorni Fino a progressione della malattia o a comparsa di intolleranza	18,4 (20 cicli)#	88.835
MPT ²⁰ Talidomide (os) + Melfalan (os) + Prednisone (os)	200 mg/die giorni 1-42 0,25 mg/kg/die giorni 1-4 2 mg/kg/die giorni 1-4 Cicli da 42 giorni Fino a un massimo di 12 cicli	16,6 (12 cicli) ^o	19.139
VMP ¹⁹ Bortezomib (ev) + Melfalan (os) + Prednisone (os)	1,3 mg/m ² giorni 1,4,8,11,22,25,29,32 (cicli 1-4) 1,3 mg/m ² giorni 1,8,22,29 (cicli 5-9) 9 mg/m ² /die giorni 1-4 60 mg/m ² /die giorni 1-4 Cicli da 42 giorni Fino a un massimo di 9 cicli	12,4 (9 cicli) ^{oo}	33.279 (17.836)

*I costi sono stati calcolati considerando i prezzi *ex factory*, al netto di IVA 10%, al netto di eventuali riduzioni di legge e sconti negoziati, considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg e superficie corporea pari a 1,8 m². In parentesi sono indicati i costi di somministrazione, qualora previsti. **È stata considerata la durata mediana da studio clinico per le terapie somministrate fino a progressione, e il numero massimo di cicli previsti da scheda tecnica per quelle a schema fisso, secondo le schede tecniche. # Numero mediano di cicli da studio FIRST; ^oNumero massimo di cicli da scheda tecnica di Talidomide; ^{oo}Numero massimo di cicli da scheda tecnica di bortezomib. **LD:** lenalidomide+desametasone; **MPT:** melfalan+prednisone+talidomide; **VMP:** bortezomib+melfalan+prednisone.

5. Stima dell'impatto sulla spesa

Il potenziale impatto di LD nel trattamento di pazienti con MM non precedentemente trattato e non eleggibili a trapianto, è stato quantificato ipotizzando diversi scenari di utilizzo dei farmaci ad oggi disponibili per tale indicazione, ovvero LD oppure una delle alternative già in commercio, MPT e VMP.

Sono stati stimati i pazienti con MM non precedentemente trattato e non eleggibili a trapianto e sono state elaborate tre ipotesi di lavoro, in ciascuna delle quali è stato assunto che tutti i pazienti stimati siano trattati con una sola delle terapie in questione, definendo pertanto tre scenari, come di seguito indicato:

- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con MPT;
- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con VMP;
- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con LD.

I primi due scenari permettono di stimare l'impatto delle terapie tradizionalmente disponibili per l'indicazione oggetto di valutazione, considerando che l'una o l'altra, rispettivamente, siano utilizzate in tutti i pazienti. Il terzo scenario permette invece di quantificare l'impatto derivante dall'utilizzo della nuova associazione LD, nell'ipotesi che si sostituisca interamente alle alternative e sia utilizzata in tutti i pazienti potenzialmente candidabili, a prescindere dalla raccomandazione formulata.

Dal confronto degli scenari è stato pertanto possibile quantificare l'ipotetico incremento di spesa attribuibile all'utilizzo della nuova terapia, nell'ipotesi che questa si sostituisca completamente ai suoi competitori sul mercato.

La stima dei pazienti incidenti in un anno con MM non precedentemente trattato e non eleggibili a trapianto è stata effettuata sulla base dei dati di incidenza riportati nel Rapporto AIRTUM 2015²² e dei dati di letteratura relativi alle caratteristiche dei pazienti oggetto dell'indicazione. I pazienti stimati (incidenza annua), riferiti alla Regione del Veneto, sono 220 (Tabella 4).

Tabella 4. Stima dei pazienti (incidenza annua) con mieloma multiplo non precedentemente trattato e non eleggibili a trapianto.

Incidenza pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo in Italia ²² , n/100.000	8/100.000
Residenti in Veneto nell'anno 2016 ²³ , n	4.915.123
Pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo in Veneto, n	393
Frequenza pazienti con mieloma multiplo e non candidabili a trapianto ²⁴ , %	56%
Pazienti con mieloma multiplo non candidabili a trapianto (incidenza annua), n	220

L'impatto delle terapie disponibili secondo gli scenari ipotizzati (Tabella 5) è stato stimato calcolando l'ipotetica spesa annua relativa a ciascun farmaco, assumendo, per ciascun trattamento, una durata pari a quella utilizzata per il calcolo del rispettivo costo di terapia (Tabella 3), e ipotizzando che tutti i pazienti portino a completamento il trattamento.

Nel caso di trattamenti con durata superiore a 12 mesi, il calcolo della spesa annua ha tenuto in considerazione l'impatto derivante dal trattamento dei nuovi casi incidenti e quello derivante dal completamento del trattamento dei pazienti inclusi l'anno precedente.

Tabella 5. Impatto di spesa di lenalidomide e delle terapie indicate per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti non candidabili a trapianto.

Scenario ipotizzato	Stima dell'impatto annuo** €: costo dei farmaci (costi di somministrazione se previsti)
Tutti i pazienti* stimati sono trattati con MPT	4.210.554
Tutti i pazienti* stimati sono trattati con VMP	7.321.367 (3.923.920)
Tutti i pazienti* stimati sono trattati con LD	19.544.436

*Pazienti con mieloma multiplo non precedentemente trattato e non eleggibili a trapianto (220 pazienti incidenti ogni anno). **I costi sono stati calcolati considerando i prezzi *ex factory*, al netto di IVA 10%, al netto di eventuali riduzioni di legge e sconti negoziali, considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg e superficie corporea pari a 1,8 m². In parentesi sono indicati i costi di somministrazione, qualora previsti. **LD:** lenalidomide+desametasone; **MPT:** melfalan+prednisone+talidomide; **VMP:** bortezomib+melfalan+prednisone.

INDICATORI DI MONITORAGGIO

Indicatore di monitoraggio REI 11.1	Percentuale di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* avviati al trattamento con LD o VMP o MPT°.
% attesa	>80-90%
Metodologia di calcolo	<p>Numeratore = numero di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* avviati al trattamento con LD o VMP o MPT°.</p> <p>Denominatore = numero di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto*</p> <p><u>Farmaci considerati:</u> Bortezomib codice ATC L01XX32, Carfilzomib codice ATC L01XX45, Desametasone codice ATC H02AB02, Doxorubicina codice ATC L01DB0, Elotuzumab codice ATC L01XC23, Melphalan codice ATC L01AA03, Lenalidomide codice ATC L04AX04; Pomalidomide L04AX06, Prednisone codice ATC H02AB07, Talidomide codice ATC L04AX02.</p> <p><u>Diagnosi di mieloma multiplo:</u> codice ICD9 203.0.</p> <p><u>Assistibili non precedentemente trattati:</u> se gli assistibili non presentano almeno una prescrizione per i farmaci considerati nei dodici mesi precedenti la data indice. La data indice è identificata dalla prima prescrizione per uno dei farmaci considerati per l'analisi nell'anno di inclusione.</p> <p><u>Assistibili non eleggibili a trapianto:</u> se gli assistibili hanno un'età superiore a 70 anni oppure, a prescindere dall'età, presentano nel periodo precedente alla data indice almeno una delle seguenti comorbidità: infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410); cardiopatia ischemica acuta (codice ICD-9: 411); angina pectoris (codice ICD-9 413); cardiopatia ischemica cronica (codice ICD-9: 414); insufficienza cardiaca individuata mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco (codice ICD-9 428); insufficienza renale grave individuata mediante la presenza di un valore di eGFR <30mL/min, ultimo valore rilevato nei sei mesi precedenti la data indice, oppure almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585), insufficienza renale acuta (codice ICD-9: 584), insufficienza renale non specificata (codice ICD-9: 586), oppure codice di esenzione 023.</p>

* Il Panel ritiene che i pazienti non eleggibili a trapianto siano pazienti con età superiore a 70 anni oppure, a prescindere dall'età, con comorbidità gravi quali cardiopatie gravi o insufficienza renale grave.

°Caratterizzazione per età, sesso, comorbidità.

Indicatore di monitoraggio REI 11.1.1	<p>Percentuale di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livelli basali di lattato deidrogenasi ≥ 200 UI/L • alto rischio citogenetico, definito da presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o dalla delezione 17p • insufficienza renale grave, definita da CrCl < 30 mL/min avviati al trattamento con MPT.
% attesa	>80-90%
Metodologia di calcolo	<p>Numeratore = numero di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livelli basali di lattato deidrogenasi ≥ 200 UI/L • alto rischio citogenetico, definito da presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o dalla delezione 17p • insufficienza renale grave, definita da CrCl < 30 mL/min avviati al trattamento con MPT. <p>Denominatore = numero di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livelli basali di lattato deidrogenasi ≥ 200 UI/L • alto rischio citogenetico, definito da presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o dalla delezione 17p • insufficienza renale grave, definita da CrCl < 30 mL/min
<p><u>Farmaci considerati:</u> Bortezomib codice ATC L01XX32, Carfilzomib codice ATC L01XX45, Desametasone codice ATC H02AB02, Doxorubicina codice ATC L01DB0, Elotuzumab codice ATC L01XC23, Melphalan codice ATC L01AA03, Lenalidomide codice ATC L04AX04; Pomalidomide L04AX06, Prednisone codice ATC H02AB07, Talidomide codice ATC L04AX02.</p>	
<p><u>Diagnosi di mieloma multiplo:</u> codice ICD9 203.0.</p>	
<p><u>Assistibili non precedentemente trattati:</u> se gli assistibili non presentano almeno una prescrizione per i farmaci considerati nei dodici mesi precedenti la data indice.</p>	
<p>La data indice è identificata dalla prima prescrizione di Melphalan codice ATC L01AA03, Prednisone codice ATC H02AB07, Talidomide codice ATC L04AX02 nell' anno di inclusione.</p>	
<p><u>Assistibili non eleggibili a trapianto:</u> se gli assistibili hanno un'età superiore a 70 anni oppure, a prescindere dall'età, presentano nel periodo precedente alla data indice almeno una delle seguenti comorbidità: infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410); cardiopatia ischemica acuta (codice ICD-9: 411); angina pectoris (codice ICD-9 413); cardiopatia ischemica cronica (codice ICD-9: 414); insufficienza cardiaca individuata mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco (codice ICD-9 428); insufficienza renale grave individuata mediante la presenza di un valore di eGFR < 30 mL/min, ultimo valore rilevato nei sei mesi precedenti la data indice, oppure almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585), insufficienza renale acuta (codice ICD-9: 584), insufficienza renale non specificata (codice ICD-9: 586), oppure codice di esenzione 023.</p>	
<p><u>Livello di lattato deidrogenasi:</u> ultimo valore rilevato nei sei mesi precedenti la data indice.</p>	
<p><u>Alto rischio citogenetico:</u> presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o della delezione 17p.</p>	

* Il Panel ritiene che i pazienti non eleggibili a trapianto siano pazienti con età superiore a 70 anni oppure, a prescindere dall'età, con comorbidità gravi quali cardiopatie gravi o insufficienza renale grave.

Indicatore di monitoraggio REI 11.1.2	<p>Percentuale di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* e che non presentano alcuna delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livelli basali di lattato deidrogenasi ≥ 200 UI/L • alto rischio citogenetico, definito da presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o dalla delezione 17p • insufficienza renale grave, definita da CrCl <30 mL/min avviati al trattamento con LD.
% attesa	>80-90%
Metodologia di calcolo	<p>Numeratore = numero di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* e che non presentano alcuna delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livelli basali di lattato deidrogenasi ≥ 200 UI/L • alto rischio citogenetico, definito da presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o dalla delezione 17p • insufficienza renale grave, definita da CrCl <30 mL/min avviati al trattamento con LD. <p>Denominatore = numero di pazienti ≥ 18 anni con mieloma multiplo non precedentemente trattati e non candidabili a trapianto* e che non presentano alcuna delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livelli basali di lattato deidrogenasi ≥ 200 UI/L • alto rischio citogenetico, definito da presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o dalla delezione 17p • insufficienza renale grave, definita da CrCl <30 mL/min
<p><u>Farmaci considerati:</u> Bortezomib codice ATC L01XX32, Carfilzomib codice ATC L01XX45, Desametasone codice ATC H02AB02, Doxorubicina codice ATC L01DB0, Elotuzumab codice ATC L01XC23, Melphalan codice ATC L01AA03, Lenalidomide codice ATC L04AX04; Pomalidomide L04AX06, Prednisone codice ATC H02AB07, Talidomide codice ATC L04AX02.</p>	
<p><u>Diagnosi di mieloma multiplo:</u> codice ICD9 203.0.</p>	
<p><u>Assistibili non precedentemente trattati:</u> se gli assistibili non presentano almeno una prescrizione per i farmaci considerati nei dodici mesi precedenti la data indice.</p>	
<p>La data indice è identificata dalla prima prescrizione di Lenalidomide codice ATC L04AX04, Desametasone codice ATC H02AB02 nell' anno di inclusione.</p>	
<p><u>Assistibili non eleggibili a trapianto:</u> se gli assistibili hanno un'età superiore a 70 anni oppure, a prescindere dall'età, presentano nel periodo precedente alla data indice almeno una delle seguenti comorbidità: infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410); cardiopatia ischemica acuta (codice ICD-9: 411); angina pectoris (codice ICD-9 413); cardiopatia ischemica cronica (codice ICD-9: 414); insufficienza cardiaca individuata mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco (codice ICD-9 428); insufficienza renale grave individuata mediante la presenza di un valore di eGFR <30mL/min, ultimo valore rilevato nei sei mesi precedenti la data indice, oppure almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585), insufficienza renale acuta (codice ICD-9: 584), insufficienza renale non specificata (codice ICD-9: 586), oppure codice di esenzione 023.</p>	
<p><u>Livello di lattato deidrogenasi:</u> ultimo valore rilevato nei sei mesi precedenti la data indice.</p>	
<p><u>Alto rischio citogenetico:</u> presenza delle traslocazioni (4;14) o (14;16) o della delezione 17p.</p>	

* Il Panel ritiene che i pazienti non eleggibili a trapianto siano pazienti con età superiore a 70 anni oppure, a prescindere dall'età, con comorbidità gravi quali cardiopatie gravi o insufficienza renale grave.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mieloma. Linee guida AIOM edizione 2014. <http://www.aiom.it/>, accesso di novembre 2016
- ² 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
- ³ Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(Suppl 6):vi133-vi137
- ⁴ Rajkumar SV et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014; 15:e538-e548
- ⁵ Durie BG et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20:1467-1473
- ⁶ Greipp PR et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-3420
- ⁷ Rapporto AIRTUM 2014, <http://www.registri-tumori.it/cms/>, accesso di novembre 2016
- ⁸ I numeri del cancro in Italia 2016. <http://www.registri-tumori.it/cms/>, accesso di novembre 2016
- ⁹ Ludvig H et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* (2014) 28, 981–992
- ¹⁰ Ludvig H et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The Oncologist* 2014; 19:829–844
- ¹¹ Lenalidomide (Revlimid) Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- ¹² Benboubker L et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-17.
- ¹³ Hulin C et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, Phase III FIRST trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:3609-3617
- ¹⁴ Delforge M et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 2015; 100: 826-833
- ¹⁵ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Bortezomib (Velcade)
- ¹⁶ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Talidomide
- ¹⁷ Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0: 1–11, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx096
- ¹⁸ Weisel K et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, 2017; 58:153-161.
- ¹⁹ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Bortezomib (Velcade)
- ²⁰ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Talidomide (Talidomide Celgene)
- ²¹ Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali. Decreto 47/2013
- ²² I tumori in Italia - rapporto 2015 i tumori rari in Italia. Monografia AIRTUM, disponibile al sito <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/3474>, accesso dicembre 2016
- ²³ <http://demo.istat.it/pop2016/index.html>, accesso dicembre 2016
- ²⁴ Raab MS et al; Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *BJH* 2016; 175: 66–76