

MONOGRAFIA
Sintesi

Medicinale DARZALEX (daratumumab)

Mieloma multiplo recidivato/refrattario dopo almeno una
terapia, in combinazione con RD/VD

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Daratumumab è indicato: in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.90 del 18.04.2018)

SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Combinazione Daratumumab/Bortezomib/Desametasone (DVD)

Sono disponibili i risultati dello studio di fase III CASTOR, multicentrico, in aperto, su 498 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario (RRMM) con almeno un trattamento precedente reclutati in 115 centri di 16 nazioni tra il 2014 e 2015, di confronto della terapia con daratumumab in combinazione con bortezomib e desametasone vs bortezomib e desametasone.

Lo studio includeva pazienti adulti affetti da MM che avessero ricevuto almeno una linea precedente di terapia per MM, che avessero almeno un risposta parziale a uno o più delle precedenti terapie effettuate e con documentata progressione della malattia secondo criteri IMWG. Tra i principali criteri di esclusione: pazienti con malattia refrattaria al bortezomib, affetti da BPCO con VEMS < 50% del predetto, asma moderata o grave, asma nei precedenti due anni o asma non controllata e con patologie concomitanti clinicamente significative. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 stratificando per stadio ISS (I,II,III), numero di precedenti linee di terapia (1 vs 2 o 3 vs >3) e precedente trattamento con bortezomib (si/no).

Nel gruppo daratumumab, era prevista la somministrazione di daratumumab fino a che il paziente dava consenso alla terapia o fino a progressione o effetti tossici inaccettabili, mentre il bortezomib e il desametasone (nel braccio di controllo) venivano somministrati per un massimo di 8 cicli di 21 giorni.

L'endpoint primario era la valutazione della PFS, tra i secondari: tempo alla progressione della malattia, tasso di risposta globale, sopravvivenza complessiva (OS). In totale sono stati arruolati 498 pazienti (251 sono stati assegnati al braccio daratumumab e 247 al gruppo di controllo).

Sono riportati i risultati di un'analisi ad interim prevista da protocollo. L'età mediana dei pazienti nei due gruppi era di 64 anni (range 30-88), il tempo mediano di diagnosi iniziale della malattia era di 3,8 anni; i pazienti avevano ricevuto una mediana di 2 trattamenti precedenti, il 23,9% almeno 3 linee di terapia precedenti. Aveva ricevuto in precedenza un inibitore del proteasoma quasi il 70% dei pazienti inclusi. Dopo un follow-up mediano di 7,4 mesi si sono verificati 189 eventi di progressione, 67 nel gruppo daratumumab e 122 nel gruppo di controllo; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio in studio, mentre nel braccio di controllo era di 7,2 mesi (HR 0,39, 95%IC 0,28-0,53, p <0.001); i risultati delle analisi di sottogruppo eseguite erano a favore del gruppo daratumumab. Data la breve durata del follow-up (7.4 mesi) la OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento (HR 0.77, 95%IC 0.47-1.26, p=0.30); i pazienti del gruppo di controllo sono stati autorizzati a ricevere daratumumab dopo l'analisi ad interim. La frequenza di eventi avversi di grado 3+ è stata più alta nel gruppo Daratumumab rispetto al gruppo di controllo (76.1% vs 62.4%). Circa il 45% dei pazienti trattati con Daratumumab ha avuto reazioni da infusione.

Combinazione Daratumumab/Lenalidomide/Desametasone (DRD)

Sono disponibili i risultati dello studio POLLUX multicentrico randomizzato, open-label, di fase III, per il confronto della terapia con daratumumab in combinazione con lenalidomide e desametasone (gruppo daratumumab) vs lenalidomide e desametasone (gruppo di controllo) in 569 pazienti con RRMM in 135 centri di 18 Paesi tra il 2014 e 2015. Erano inclusi pazienti affetti da MM, con documentata progressione della malattia dopo uno o più regimi di trattamento. Tra i principali criteri di esclusione: pazienti con malattia refrattaria a lenalidomide; pazienti affetti da BPCO con VEMS < 50% del predetto, asma moderata o grave, asma nei precedenti due anni o asma non controllata; pazienti con patologie concomitanti clinicamente significative. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 stratificando per stadio ISS, numero di linee

precedenti di terapia (1 vs. 2 o 3 vs. >3), e uso precedente di lenalidomide (si/no). Il trattamento prevede cicli di 28 giorni fino a progressione della malattia o a manifestazione di effetti avversi inaccettabili. L'endpoint primario era la PFS, tra gli end-points secondari: il tempo alla progressione della malattia, il tasso di risposta globale e la sopravvivenza complessiva. In totale lo studio ha arruolato 569 pazienti, 286 assegnati al gruppo daratumumab e 283 al gruppo di controllo.

Sono riportati i risultati di una analisi ad interim pianificata da protocollo. L'età mediana dei pazienti nei due gruppi era di 65 anni (range 34-89), circa il 95% con ECOG PS 0-1; il tempo mediano di diagnosi iniziale della malattia era di 3,6 anni. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 1 trattamento precedente, il 19,2% almeno 3 linee di terapia precedenti. Il 18% circa dei pazienti aveva ricevuto in precedenza terapia con lenalidomide, circa il 43% con talidomide. Dopo un follow-up mediano di 13,5 mesi si sono verificati 169 eventi di progressione, 53 nel gruppo daratumumab e 116 nel gruppo di controllo; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio in studio, mentre nel braccio di controllo era di 18.4 mesi (HR 0,37, 95%IC 0,27-0,52, p <0,001); le analisi di sottogruppo eseguite erano a favore del gruppo daratumumab. La OS mediana non è stata raggiunta nel braccio in studio, era di 20.3 mesi in quello di controllo (HR 0.64, 95%IC 0.40-1.01, p=0.0534). La frequenza di eventi avversi severi era del 48.8 % nel gruppo daratumumab e del 42% nel gruppo di controllo. Circa il 48% dei pazienti trattati con Daratumumab ha avuto reazioni da infusione.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK, 2017): è in corso una valutazione di daratumumab con bortezomib e dexametasone per pazienti con RRMM (attesa per Ottobre 2018). NICE non è in grado di formulare una raccomandazione sull'utilizzo nel NHS del daratumumab in combinazione con lenalidomide e dexametasone, per il trattamento del RRMM, in quanto non è stata presentata alcuna richiesta dalla azienda produttrice Janssen-Cilag.

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2017). Avviso del 8/8/2017. In assenza di una richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il daratumumab (Darzalex®) non può essere approvato all'interno nel NHS del Galles in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con RRMM con almeno una terapia precedente.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, ottobre 2017). La Commissione raccomanda il rimborso di daratumumab (Darzalex) in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con MM con buon performance status che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, a condizione che la costo-efficacia sia nettamente migliorata e che sia adeguatamente valutata la fattibilità di dispensazione del farmaco.

- Haute Autorité de Santé (HAS, febbraio 2018). In considerazione: dei risultati di efficacia basati essenzialmente sulla PFS e sul tasso di risposta, senza tuttavia la dimostrazione di un beneficio sulla OS e la qualità di vita, la Commissione in attesa di risultati sulla OS considera che DARZALEX, in associazione alla biterapia con lenalidomide/desametasone, o bortezomib/desametasone apporti un beneficio aggiuntivo nella pratica assistenziale MINORE (ASMR IV, in una scala su 5 livelli: I=alto, V=nessuno) rispetto a ciascuna delle singole biterapie utilizzate in pazienti con MM che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento.

- AIFA (2017): BISOGNO TERAPEUTICO: MODERATO (in scala : Assente, Scarso, Moderato, Importante, Massimo). VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO: IMPORTANTE (in scala : Assente, Scarso, Moderato, Importante, Massimo). QUALITÀ DELLE PROVE: MODERATA (in scala: Molto Bassa, Bassa, Moderata, Alta). GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ: Riconoscimento dell'innovatività: In considerazione del riscontro di un bisogno terapeutico moderato nel setting clinico considerato, di un valore terapeutico importante rispetto alle alternative terapeutiche attualmente disponibili e di una qualità delle prove moderata, si ritiene che Darzalex possa essere riconosciuta l'innovatività.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con Daratumumab in associazione (DaraRD o DaraVD) per singolo paziente è rispettivamente di circa € 133.000 per l'associazione DaraRD e di 94.700 per la seconda DaraVD una durata mediana di trattamento di 12 mesi.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato Daratumumab in associazione (DaraRD o DaraVD), si stima in Piemonte un totale di circa 50-75 pazienti l'anno. L'impatto annuale sul budget regionale per 50 pazienti rispetto all'uso di Carfilzomib in associazione a lenalidomide è pertanto di circa €1.900.000 per DaraRD e di €266.000 per DaraVD.

I dati dei costi sono relativi luglio 2018 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Tenendo conto dei dati sovraesposti circa le evidenze di efficacia e sicurezza di Daratumumab in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, rispetto alle alternative disponibili in pazienti adulti con MM recidivato/refrattario precedentemente trattati con almeno una linea, in base ai pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione valuta che Daratumumab in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, sia una delle opzioni proponibili in seconda (preferibilmente) o terza linea in questi pazienti.

L'utilizzo delle combinazioni con Daratumumab in particolare dovrebbe essere rivolto ai pazienti con MM in recidiva con buon PS (0-1) e in grado di tollerare una tripletta.

La scelta della tripletta di farmaci (tra le varie disponibili) in pazienti fit con MMRR dovrebbe essere discussa collegialmente dal GIC prendendo in considerazione le controindicazioni ai diversi farmaci e la tipologia dei precedenti trattamenti, con relative risposte e tossicità. In assenza di altri elementi, la combinazione DaraRD dovrebbe essere preferibile rispetto a DaraVD in pazienti non pretrattati o non resistenti alla Lenalidomide, e viceversa.

L'utilizzo delle combinazioni con Daratumumab deve essere riservata a centri in grado di garantire una appropriata dispensazione del farmaco (orari di apertura degli ambulatori/DH prolungati, possibilità di ricovero per alcuni pazienti). A partire dalla 3° infusione del primo ciclo quando la durata dell'infusione si riduce a 4 ore e il rischio di reazione infusione è minimo, il farmaco può essere infuso in tutti i DH al pari di altri anticorpi monoclonali.

CENTRI PRESCRITTORI

In accordo tra la Rete Oncologica Regionale e la Commissione Oncologica Regionale di seguito l'elenco delle Aziende abilitate alla prescrizione:

ASL TO2 - Ospedale San Giovanni Bosco
ASL TO4 – Presidi ospedalieri di Ciriè , Chivasso e Ivrea
ASL BI – Ospedale degli Infermi di Biella
ASL AT – Ospedale Cardinal Massaia - Asti
ASL CN2 – Presidi ospedalieri di Alba e Bra
A.O.U. San Luigi Gonzaga – Orbassano
A.O.U. Maggiore della Carità di Novara
A.O. Santa Croce e Carle - Cuneo
A.O. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo – Alessandria
A.O. Ordine Mauriziano - Torino
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Molinette
IRCCS Fondazione del Piemonte per l'oncologia – Candiolo