

MONOGRAFIA

Sintesi

Medicinale KYPROLIS® (carfilzomib)

Mieloma multiplo recidivato / refrattario (con desametasone)

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Kyprolis in associazione o con lenalidomide e desametasone o con solo desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia (DETERMINA AIFA 6 dicembre 2017, Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.298 del 22.12.2017)

SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati dello studio di fase III ENDEAVOR, multicentrico, in aperto, su 929 pazienti adulti con MM recidivato/refrattario precedentemente trattati (da 1 a 3 trattamenti precedenti) randomizzati (1:1) a ricevere carfilzomib + desametasone (Kd) oppure Bortezomib + desametasone (Vd) fino a progressione, ritiro del consenso o effetti tossici inaccettabili. Il dosaggio di carfilzomib era di 20 mg/m² ai giorni 1 e 2 del primo ciclo, 56 mg/m² successivamente. Lo studio poteva includere pazienti precedentemente trattati con carfilzomib o bortezomib se: con risposta almeno parziale prima della progressione, se non erano stati interrotti per tossicità e se avevano un intervallo libero da trattamento di almeno 6 mesi dall'arruolamento (mentre potevano avere avuto terapia di mantenimento con altri farmaci non proteosomici, nei 6 mesi precedenti l'arruolamento). Erano esclusi pazienti con neuropatia periferica (\geq grado 2 con dolore) nei 14 giorni precedenti, infarto miocardico nei 4 mesi precedenti o insufficienza cardiaca di grado NYHA III o IV. L'età media era di 65 anni (il 48% e 45% aveva \leq 64 anni). Circa il 95% aveva ECOG 0-1. Circa la metà dei pazienti aveva ricevuto solo un precedente trattamento, il 34%Kd-31%Vd ne aveva ricevuti due e il 16%Kd e 19%Vd ne aveva ricevuti 3 o più. Il 54% dei pazienti in ciascun braccio aveva ricevuto un precedente regime con bortezomib. Il 46% dei pazienti nel braccio Kd ed il 52% nel braccio Vd aveva una neuropatia all'anamnesi. Avevano ricevuto un precedente trapianto 266 pazienti nel braccio KD e 272 pazienti nel braccio VD. Lo studio evidenzia un beneficio in termini di PFS valutata da IRC (endpoint primario): la PFS mediana era di 18,7 mesi (95%CI 15.6–NE) nel braccio Kd vs 9,4 mesi (95%CI 8.4–10.4) nel braccio trattato con Bortezomib (HR=0.53, 95%CI 0.44-0.65, $p < 0.0001$). La differenza si mantiene nelle analisi esplorative su vari sottogruppi (inclusi i pazienti che avevano o meno ricevuto in precedenza bortezomib). Ad un follow up mediano di circa 37 mesi si è evidenziata una riduzione del rischio di morte del 21% nel braccio Kd rispetto al braccio Vd (HR 0.791, IC95% 0.648-0.964, $p=0.01$). Le curve di sopravvivenza non divergono tra i due bracci fino circa al mese 15. Sulla base dei risultati dello studio registrativo (2016), un evento avverso Serious si era verificato nel 48% del braccio Kd e nel 36% del braccio Vd, un evento avverso Serious di grado ≥ 3 nel 20% e 14.7% rispettivamente. Una neuropatia periferica di grado ≥ 3 si era verificata in 10/463 (2%) pazienti in Kd e in 37/456 (8%) in Vd, mentre una insufficienza cardiaca di grado ≥ 3 si era verificata in 22/463 (5%) in Kd e in 8/456 (1.7%) in Vd (da Tab.4).

Sono anche disponibili i risultati dello studio di fase 3 FOCUS che includeva pazienti con MM refrattario/recidivato che avevano ricevuto almeno 3 precedenti regimi (mediana di 5). I 315 pazienti erano stati randomizzati 1:1 a ricevere carfilzomib (10-min IV; 20 mg/m² giorni 1 e 2 del ciclo 1; 27 mg/m² dopo) oppure corticosteroidi a basse dosi (cyclophosphamide opzionale). Non si osserva nessuna differenza nella OS (endpoint primario dello studio): OS mediana 10.2 mesi (8.4–14.4) e 10.0 mesi (7.7–12.0) per K e per controllo rispettivamente; non si osservano differenze nella PFS (3.7 mesi (2.8–4.2) e 3.3 mesi (2.2–5.2) rispettivamente. L'incidenza di EA di grado ≥ 3 era simile nei due gruppi, con l'eccezione di insufficienza renale acuta (8% carfilzomib e 3% controlli) e di polmoniti (6% carfilzomib e 12% controllo).

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK) (19 Luglio 2017). Carfilzomib associato a desametasone è raccomandato come un'opzione per il trattamento del mieloma multiplo in adulti solo se:

- i pazienti hanno ricevuto solo una precedente linea di trattamento che non includeva bortezomib
- la ditta fornisce carfilzomib con lo sconto concordato nel patient access scheme (PAS).

Scottish Medicines Consortium (SMC) (7 luglio 2017). A seguito della valutazione della full submission (processo farmaci orfani) il carfilzomib (Kyprolis) è stato accettato per l'uso nel NHS Scotland, per l'uso in combinazione con solo desametasone (D) per il trattamento di pazienti adulti con MM che avevano ricevuto almeno un precedente trattamento. Questa raccomandazione prende in considerazione i benefici del Patient Access Scheme che ne migliora la costo-efficacia ed è contingente al mantenimento di un prezzo equivalente o più basso.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (30 marzo 2017). La Commissione raccomanda il rimborso di Carfilzomib (Kyprolis) in associazione a desametasone (Dex) per pazienti con Mieloma Multiplo con un buon performance status che hanno ricevuto da 1 a 3 linee di trattamento precedenti, a condizione che la costo-efficacia sia migliorata ad un livello accettabile (al prezzo sottomesso Carfilzomib+Dex non può essere considerato costo-efficace rispetto a bortezomib+Dex).

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) (al 15 febbraio 2018). Dalla pagina web dell'Istituto IQWiG che riporta (in lingua inglese) la sintesi delle raccomandazioni sui farmaci valutati (<https://www.iqwig.de/en/press/amnog-at-a-glance.7723.html>) si evince che per il carfilzomib, per pazienti adulti con MM che hanno ricevuto almeno una precedente linea di trattamento: per la combinazione con desametasone vi sono indicazioni di un beneficio aggiuntivo minore.

Haute Autorité de Santé (HAS) (28 gennaio 2018). La Commissione per la trasparenza considera che Kyprolis in associazione a desametasone fornisca un beneficio aggiuntivo nella pratica assistenziale minore (ASMR IV) in rapporto all'associazione bortezomib+desametasone nei pazienti affetti da Mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una precedente linea di trattamento, in considerazione: - della superiorità di Kd rispetto a Vd in termini di PFS (guadagno assoluto di 9,3 mesi); - di una riduzione del rischio di morte del 21% in rapporto all'associazione Vd; - dell'assenza di dati robusti sulla qualità di vita; - di un eccesso di tossicità cardiaca di Kyprolis più desametasone in rapporto all'associazione bortezomib+desametasone con eventi avversi di interesse particolare come l'insufficienza cardiaca: 8,6% (5,2% di grado ≥ 3) versus 3,3% (2,0% di grado ≥ 3) da cui la diminuzione della frazione di eiezione ventricolare di 2,4% versus 0,9%.

Regione Emilia Romagna. GReFo (DPG/2018/2497 del 20/02/2018). Nella determina viene riportata la raccomandazione espressa dal Gruppo GReFo: "Nei pazienti con mieloma multiplo, refrattario o recidivato dopo almeno una linea di terapia, carfilzomib in associazione a desametasone (Kd) potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)". Raccomandazione Positiva debole, formulata sulla base di evidenze di qualità moderata e rapporto benefici/rischi favorevole.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con carfilzomib, per singolo paziente è di circa € 103.000, assumendo una durata media di trattamento di un anno.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di carfilzomib, si stima in Regione Piemonte circa 35 pazienti all'anno, l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a Pomalidomide, di circa € 2.600.000; rispetto a Bortezomib è di circa € 1.800.000.

I dati dei costi sono relativi a aprile 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 carfilzomib + desametasone rispetto alle alternative disponibili in pazienti adulti con MM recidivato/refrattario precedentemente trattati, in base ai pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, che ha valutato anche il beneficio clinico aggiuntivo di Kd secondo il metodo ESMO (inquadabile nella categoria 1, in una scala da 1=minimo a 4=massimo) la Commissione valuta che l'associazione Kd sia una delle opzioni proponibili in seconda (preferibilmente) o terza linea in questi pazienti.

L'utilizzo della combinazione Kd in particolare dovrebbe essere rivolto ai pazienti con MM in recidiva dopo trattamento in prima linea con lenalidomide e che non sono in grado di tollerare una combinazione di tre farmaci.

L'utilizzo della combinazione Kd in linee di trattamento molto avanzate non trova giustificazione

PROPOSTE DI MONITORAGGIO

La valutazione pre-terapia deve includere:

1. Anamnesi cardiologica per valutazione del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare;
2. Ecocardiogramma;
3. Holter pressorio o in alternativa diario pressorio a domicilio per 2 settimane;
4. Visita cardiologica.

Con l'esito di queste valutazioni, l'indicazione per ogni paziente deve essere discussa collegialmente nei GIC.

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