

MONOGRAFIA
SINTESI

DARZALEX (daratumumab)

Mieloma multiplo recidivato / refrattario in monoterapia

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Agenzie autorizzative

Il 14 aprile 2016 l'Agenzia Europea per i Medicinali (**EMA**) ha raccomandato la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata di Darzalex (daratumumab) per i pazienti adulti con mieloma multiplo recidivo e refrattario (RRMM) al trattamento. Darzalex è indicato in monoterapia in pazienti in cui il trattamento precedente includeva almeno un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulante e nei quali la malattia è peggiorata dopo il trattamento.

In un documento di giugno 2017 l'Agenzia **FDA** indica l'uso di DARZALEX:

- in combinazione con lenalidomide e desametasone o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una precedente terapia
- in associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti tra cui lenalidomide e un inibitore della proteasoma
- come monoterapia, per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno tre linee precedenti di terapia, tra cui un inibitore della proteasoma (PI) e un agente immunomodulatore o che sono doppio refrattario di un PI e di un agente immunomodulante.

Con una Determina del 03/07/2017 (GU n.153), l'**AIFA** dichiara che a partire dal 18/07/2017 sarà possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale DARZALEX per la seguente indicazione terapeutica: in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NCPE (Marzo 2017) In un documento di valutazione farmacoeconomica sull'efficacia di Darzalex in monoterapia l'NCPE conclude che la costo-efficacia di daratumumab per i pazienti affetti da RRMM non è stata dimostrata e dunque non è raccomandato il rimborso del farmaco.

NICE (TA- Marzo 2017) L'uso di daratumumab in monoterapia per il trattamento di RRMM negli adulti non è considerato costo-efficace e pertanto il suo rimborso non è raccomandato.

SMC (Dicembre 2016) Daratumumab non è raccomandato all'interno di NHS scozzese per il trattamento del MM in monoterapia. Il rapporto costo/beneficio non è sufficiente. Inoltre, la società non ha presentato un'analisi economica e clinica sufficientemente robusta.

CADTH (Dicembre 2016) Gli esperti non raccomandano il rimborso del daratumumab in monoterapia per il trattamento dei pazienti con MM che abbiano ricevuto almeno tre precedenti linee di trattamento (incluso uso di PI e agenti immunomodulatori), in quanto sulla base delle evidenze disponibili non è provato un netto beneficio clinico di daratumumab rispetto agli altri trattamenti, soprattutto relativamente a OS, PFS e qualità della vita.

AWMSG (Agosto 2016) In assenza di una richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Daratumumab non può essere approvato all'interno nel NHS del Galles come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con RRMM, con precedente terapia con inibitore del proteasoma e agente immunomodulante, che hanno avuto progressione della malattia.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo di trattamento con daratumumab per un singolo paziente affetto da Mieloma multiplo recidivato/refrattario in monoterapia è di €63.000, assumendo una durata media di trattamento di 4 mesi. Rispetto al trattamento con pomalidomide, stimando un numero di pazienti atteso pari a 15 all'anno, l'impatto sul budget regionale è stimato di circa €480.000.

*I dati dei costi sono a settembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

In base alle evidenze disponibili, alle valutazioni di HTA delle principali agenzie e alla discussione con gli esperti, la commissione ritiene allo stato attuale che il paziente candidabile a terapia con Daratumumab (similmente a quello candidabile a terapia con Pomalidomide e Desametasone) dovrà essere accuratamente selezionato alla luce dell'efficacia non ottimale e dell'elevato rapporto costo beneficio di questo trattamento.

In particolare si raccomanda preliminarmente di:

- verificare il possibile arruolamento in studi clinici sperimentali
- valutare accuratamente le condizioni generali, le comorbidità e la QoL del paziente considerando il rapporto tra costi e benefici del nuovo trattamento rispetto ad opzioni alternative incluse Pomalidomide + Desametasone, chemioterapia palliativa di contenimento, e "best supportive care".

L'utilizzo del farmaco dovrà essere programmato nel contesto di una valutazione collegiale GIC e, nella fase attuale, infuso nell'ambito di Centri di elevata esperienza che si identificano con quelli già abilitati all'utilizzo di Carfilzomib ed Elotuzumab con la possibilità di affrontare da un punto di vista clinico, assistenziale e logistico i potenziali eventi avversi segnalati, tra cui il principale risulta essere il rischio di reazione infusione, che durante la 1° infusione risulta essere del 50%. Infatti la durata mediana di infusione per la 1°, la 2° e le successive infusioni risulta essere rispettivamente di 7, 4.3 e 3.5 h. Pertanto il Centro che utilizzerà il farmaco dovrà essere in grado di poter completare tali prolungate infusioni in regime di DH (con operatività di almeno 10 ore), ed in caso di superamento dell'orario di chiusura di proseguire il trattamento in degenza ordinaria.

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 VC – Ospedale Sant'Andrea
ASL VCO – Ospedale di Verbania
ASL BI – Ospedale degli Infermi di Biella
ASL CN2 – Presidi ospedalieri di Alba e Bra
ASL AT – Ospedale Cardinal Massaia – Asti
ASL AL – Ospedale di Casale M.to
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