

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: DARZALEX (daratumumab)**

Indicazione: DARZALEX 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.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
<p>Commento: <i>Per il trattamento del mieloma multiplo (MM) recidivato/refrattario (r/r) sono attualmente autorizzate e rimborsate combinazioni a tre farmaci (p.e. Carfilzomib + LenDex o Elotuzumab + LenDex) che hanno dimostrato un beneficio in termini di PFS rispetto alle "doppiette" (combinazioni di due farmaci) utilizzate sinora (p.e. lenalidomide + desametasone [LenDex], o bortezomib + desametasone [VD]). L'impatto delle terapie attualmente disponibili sulla storia naturale del MM, pur clinicamente significativo, è comunque limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà inevitabilmente incontro a successive recidive con una progressiva resistenza ai farmaci. Si riconosce pertanto la necessità di nuove terapie che possano avere un impatto di maggiore rilevanza su PFS/OS e si ritiene che il bisogno terapeutico nel MM r/r sia moderato.</i></p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di	

	evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	

Commento:

Daratumumab in combinazione con Rd o Vd ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la mPFS, che è un endpoint riconosciuto di beneficio clinico in una neoplasia ad andamento cronico come il mieloma multiplo. I dati di OS sono ancora immaturi.

Pur in assenza di confronti diretti, i confronti indiretti con le triplete attualmente disponibili (resi possibili dalla presenza di un comparatore comune, un disegno dello studio simile e un setting clinico largamente sovrapponibile) suggeriscono inoltre un possibile vantaggio clinicamente rilevante in termini di intervallo libero dalla malattia (HR per PFS <0.4 negli studi con daratumumab in combinazione vs. range HR 0.74-0.63 negli studi registrativi delle altre triplici combinazioni) in favore di daratumumab. Per tale motivo, si può riconoscere a daratumumab in combinazione con LenDex o VD un valore terapeutico aggiunto importante.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella GRADE allegata)

ALTA		
MODERATA		X
BASSA		
MOLTO BASSA		

Commento:

Le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione in oggetto derivano da due clinical trial di Fase III randomizzati in aperto. Si applica un singolo downgrade in considerazione del follow-up limitato al momento dell'analisi primaria (13.5 mesi nello studio MMY-3003 e 7.4 mesi nello studio MMY-3004) che non permette una precisa valutazione della PFS mediana nel braccio sperimentale di entrambi gli studi. La ditta fornisce dati più aggiornati (follow-up mediano 13 mesi nello studio MMY-3004 e 17.3 mesi nello studio MMY-3003) che non risultano però attualmente pubblicati e la cui qualità non può pertanto essere valutata. Si ritiene che la qualità delle prove fornite dalla Ditta a supporto della presente estensione di indicazione sia moderata.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'**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.

Domanda: Darzalex in combinazione con VD o LenDex rispetto a VD o LenDex per il trattamento del MM r/r

Setting: Mieloma Multiplo recidivato/refrattario

Bibliografia: EPAR

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Darzalex in combinazione con VD o LenDex	VD o LenDex	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
PFS Dara-Len Dex vs. Len Dex (follow up: mediana 13,5 mesi; valutato con: HR)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	53/286 (18.5%)	116/283 (41.0%)	HR 0.37 (0.27 a 0.52)	233 meno per 1.000 (da 170 meno a 277 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
PFS Dara-VD vs. VD (follow up: mediana 7,4 mesi; valutato con: HR)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	67/251 (26.7%)	122/247 (49.4%)	HR 0.39 (0.28 a 0.53)	261 meno per 1.000 (da 191 meno a 320 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

a. Follow-up limitato (13.5 mesi) al momento dell'analisi primaria. PFS mediana nel braccio sperimentale non raggiunta. PFS mediana nel braccio di controllo 18.4.2 mesi

b. Follow-up limitato (7.4 mesi) al momento dell'analisi primaria. PFS mediana nel braccio sperimentale non raggiunta. PFS mediana nel braccio di controllo 7.2 mesi