

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Kyprolis (carfilzomib)

Indicazione: Kyprolis in associazione con daratumumab e desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
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.	O
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.	O
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.	O
Commento: <i>Per il trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario sono attualmente autorizzate e rimborsate combinazioni a tre farmaci che hanno dimostrato un beneficio in termini di PFS rispetto alle “doppiette” (combinazioni di due farmaci). L’impatto delle terapie attualmente disponibili sulla storia naturale del mieloma multiplo, pur clinicamente significativo, è comunque limitato, dal momento che la maggior parte dei pazienti andrà incontro inevitabilmente 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 in questo setting sia MODERATO.</i>		
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.	O
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.	O
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.	O

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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X

Commento:

Le evidenze principali a supporto dell'efficacia della combinazione KDD (carfilzomib+daratumumab+desametazone) derivano dallo studio registrativo CANDOR, studio di fase III randomizzato in aperto. L'endpoint primario dello studio era la PFS (valutata dall'IRC). I principali endpoint secondari comprendevano ORR; MRD; OS. All'analisi primaria di PFS erano stati randomizzati un totale di 466 pazienti (312 al regime KdD, 154 al regime Kd, da giugno 2017 a giugno 2018) i quali hanno costituito la popolazione ITT utilizzata per l'analisi degli endpoint di efficacia.

La PFS (come determinato dall'IRC) è stata significativamente maggiore per KdD rispetto a Kd e si è evidenziata una riduzione del 37% del rischio di progressione o di morte (hazard ratio [HR] 0,630 [IC95% 0,464-0,854]; 1-coda $p = 0,0014$). Sulla base di un follow-up mediano per la PFS di circa 16 mesi in entrambi i bracci di trattamento, la PFS mediana non era stata ancora raggiunta per KdD ed è risultata di 15,8 mesi per Kd. I risultati della PFS sono stati aggiornati al momento della seconda analisi ad interim dell'OS (data cut-off 15 giugno 2020; 11 mesi dopo l'analisi primaria sulla PFS), con la progressione di malattia determinata centralmente in cieco tramite ORCA (Onyx Response Computational Assessment) e localmente non in cieco dagli sperimentatori. Si è registrato un miglioramento di 13,4 mesi nella PFS mediana valutata tramite ORCA per KdD vs Kd (28,6 vs 15,2 mesi) basato su un follow-up mediano di circa 27 mesi in entrambi i bracci e una riduzione del 41% del rischio di progressione o di morte (HR 0,590 [IC95% 0,449-0,776]).

I risultati in termini di Overall Survival sono altamente immaturi e non statisticamente significativi.

All'analisi primaria della PFS, l'ORR valutato dall'IRC è stato significativamente maggiore nel braccio KdD rispetto al braccio Kd (84,3% vs 74,7%; odds ratio [OR] 1,925 [IC95% 1,184-3,129]; 1 coda $p = 0,0040$).

Non si sono osservate differenze significative in termini di qualità della vita.

Ogni eventuale valore terapeutico aggiunto di tale combinazione deve essere però ascritto a daratumumab, in quanto il carfilzomib è presente in entrambi i bracci di trattamento.

Per tale ragione il valore aggiunto di carfilzomib in questa combinazione è da considerarsi ASSENTE.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE)

ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato senza criteri di downgrading.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Non si può riconoscere l'innovatività a carfilzomib in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto assente e della qualità delle prove alta.

Domanda: Dovrebbe carfilzomib (K) essere utilizzato in combinazione con dexametasone (d) e daratumumab (D) per il trattamento dei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario rispetto al trattamento con carfilzomib (K) e dexametasone (d)?

Setting: Mieloma multiplo recidivato e refrattario

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Carfilzomib+daratumumab+dexametasone	Carfilzomib+dexametasone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Progression Free Survival (follow up: mediana 27 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	140/312 (44.9%)	85/154 (55.2%)	HR 0.59 95% CI: 0.45-0.78	175 meno per 1.000 (da 249 meno a 87 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----------------	-------------------------------------	--	--------------	---------

Overall Survival (follow up: mediana 17 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Estimate Product)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	59/312 (18.9%)	36/154 (23.4%)	HR 0.75 95% CI: 0.49-1.13	53 meno per 1.000 (da 111 meno a 26 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	-------------------------------------	--	------------------	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Dimopoulos et al., LANCET 2020; 396: 186-197 (PMID: 32682484); Dimopoulos et.al, Blood (2020) 136 (Supplement 1): 26–27