

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Darzalex (daratumumab)

Indicazione: 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.

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.	X
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.	
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.	
Commento:		
<p><i>Il mieloma multiplo è una neoplasia caratterizzata da un comportamento clinico eterogeneo. Con le terapie attualmente disponibili, non è possibile ottenere una cura nella maggior parte dei pazienti. La malattia è pertanto caratterizzata da un andamento recidivante con progressiva resistenza ai trattamenti. La popolazione in esame rappresenta un setting estremamente avanzato in cui i risultati clinici ottenibili con i trattamenti disponibili sono insoddisfacenti. L'unica alternativa terapeutica attualmente autorizzata e rimborsata è pomalidomide, ed il trial clinico registrativo di daratumumab ha arruolato anche pazienti resistenti a pomalidomide. Il bisogno terapeutico nella popolazione in esame è considerato pertanto importante.</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.	
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	X

	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:		
<p><i>Il pivotal trial che ha dimostrato l'attività di daratumumab in questo setting è lo studio di fase II non-controllato MMY2002 – SIRIUS, in 124 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato/refrattario (numero mediano di precedenti linee di trattamento 5). Daratumumab 16 mg/kg ha dimostrato di ottenere un ORR del 29,2%, una PFS mediana di 3.7 mesi e una OS mediana di 17.5 mesi. Non si sono evidenziate differenze nei vari sottogruppi di pazienti, compresi quelli maggiormente pretrattati, anche con carfilzomib e pomalidomide. Lo studio di supporto GEN-501 di dose finding ha dimostrato risultati sostanzialmente sovrapponibili, e in una pooled-analysis di questi 2 studi daratumumab in monoterapia ha ottenuto un ORR del 31%, una durata di risposta mediana di 7.6 mesi, una mPFS di 4 mesi e una mOS di 20.1 mesi. Gli eventi avversi sono risultati globalmente maneggevoli, senza interruzioni di trattamento dovute a tossicità del farmaco. Nell'insieme, i dati suggeriscono una attività clinicamente rilevante di daratumumab in una popolazione fortemente pretrattata e caratterizzata da una elevata resistenza ai trattamenti precedenti. Si sottolinea però che l'ORR, l'endpoint primario nello studio MMY2002, pur essendo una adeguata misura di attività anti-tumorale, non è di per sé sufficiente per definire l'entità del beneficio clinico in pazienti affetti da mieloma multiplo. La PFS (o l'OS, considerato l'avanzato setting di malattia) rappresenterebbe un endpoint più adeguato. Per quanto i risultati in termini di endpoint time-to-event siano stati riportati nello studio MMY2002 e nella analisi pooled, una corretta interpretazione di questi dati in assenza di un braccio di controllo non è possibile e pertanto persiste un'incertezza sulla reale entità del beneficio terapeutico di daratumumab nell'indicazione in oggetto. Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto di daratumumab può essere considerato al massimo moderato.</i></p>		
QUALITA' DELLE PROVE		
<i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		
MODERATA		
BASSA		X
MOLTO BASSA		
Commento:		
<p><i>La totalità delle evidenze disponibili nella popolazione in esame proviene da studi non controllati. Lo studio pivotal mostra pertanto dei difetti nella generalizzabilità dei risultati, dal momento che non è presente alcun confronto diretto con possibili alternative (pomalidomide o altri farmaci a scelta del curante). La qualità delle prove è globalmente considerata bassa.</i></p>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<p>Riconoscimento dell'innovatività: Pur in considerazione della presenza di un bisogno clinico importante, non si ritiene che daratumumab presenti i requisiti per il riconoscimento dell'innovatività in quanto il suo valore terapeutico aggiunto (che potrebbe essere definito al massimo moderato) è di difficile definizione, anche in quanto la qualità delle prove a supporto è considerata di livello complessivo basso. Per quanto si</p>		

ricosca che la prevalenza del mieloma multiplo non sia superiore a 5/10.000, questo non si è rivelato finora un impedimento alla conduzione di studi controllati randomizzati anche in setting di malattia molto avanzati (vedi p.e. San Miguel J et al, Lancet Oncol. 2013).

Data: luglio 2017

Domanda: Dovrebbe Daratumumab essere utilizzato per il trattamento dei 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.

Setting: 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.

Bibliografia: Lokhorst HM et al NEJM 2016

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Daratumumab		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Objective response rate (follow up: mediana 10.2 mesi; valutato con: %)												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	gradiente dose risposta	31/106 (29.2%)		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	

CI: Confidence interval

Explanations

a. Assenza di confronto diretto con pomalidomide o con best physician choice.