

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 17.01.07

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ERLOTINIB (TARCEVA®) ATC L01XE03

Presentata da

→ Dott. Carlo Floris, Oncologo ASL 8 Cagliari

In data 13 Dicembre 2006

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"Tarceva non modifica lo standard terapeutico, nel senso che la prima linea di terapia è sempre quella con farmaci citotossici a base di platino, ma, come accade nella terapia delle neoplasie, costituisce un trattamento in più da aggiungere a quelli già effettuati e permette in questo modo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da questo tumore che fino a poco tempo fa era sempre dell'ordine di pochissimi mesi e oggi, grazie a questi nuovi trattamenti, può arrivare anche a periodi di 1-2 anni".

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON ERLOTINIB:

Il carcinoma polmonare (CP) rappresenta la maggiore causa di morte per cancro nel mondo occidentale e la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari. La sua prognosi è fra le più infauste (in media solo il 10-15% dei pazienti sopravvive dopo 5 anni dalla diagnosi). Il fumo di sigaretta rappresenta il più importante fattore di rischio (l'80-90% dei pazienti affetti da CP è stato a lungo esposto al fumo). Il carcinoma a piccole cellule (SCLC) rappresenta circa il 20-25% di tutti i casi di CP ed il carcinoma non a piccole cellule (NSCLC) comprende la restante parte.

Il NSCLC ha un'origine epiteliale ma non presenta caratteristiche neuroendocrine. Le sue cellule mostrano una bassa sensibilità alla radio e alla chemioterapia, ma il suo comportamento biologico è meno aggressivo di quello del carcinoma a piccole cellule. Sono riconosciuti tre sottotipi principali di NSCLC da cui dipende l'entità della patologia.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La maggior parte delle linee guida¹⁻⁴ attuali pone la classe dei taxani e in particolare il docetaxel come farmaco di scelta in 2° linea per il NSCLC (aumento della sopravvivenza mediana di circa 3 mesi): Un'alternativa terapeutica può essere rappresentata dal Pemetrexed.

Il **Pemetrexed** somministrato in seconda linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto a Docetaxel, ma solo relativamente alla tollerabilità (minor incidenza di neutropenia febbrile). In un RCT di fase III, 571 pazienti affetti da NSCLC di stadio III o IV già trattati con un regime chemioterapico sono stati randomizzati a ricevere pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m² ogni 21 giorni. Lo studio era stato disegnato per dimostrare la non inferiorità di pemetrexed vs docetaxel. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto un numero mediano di cicli chemioterapici pari a quattro. La sopravvivenza mediana, basata sull'analisi intention to treat è stata di 8.3 mesi per il gruppo pemetrexed vs 7.9 mesi per il gruppo docetaxel (p=0.226), la percentuale di risposta obiettiva del 9.1% vs 8.8% rispettivamente e la sopravvivenza libera da progressione di 2.9 mesi in entrambi i gruppi. Il miglioramento della qualità della vita è risultato simile nei due gruppi, sebbene la tossicità del gruppo pemetrexed sia stata significativamente inferiore relativamente a neutropenia, neutropenia febbrile, ospedalizzazioni per neutropenia febbrile ed ospedalizzazioni complessive; quindi la non inferiorità del pemetrexed è stata dimostrata.

In uno studio di fase III, in pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone pre-trattati, il tempo alla progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono significativamente aumentati con **Docetaxel** a 75 mg/m² rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS). Anche la percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%). È

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 17.01.07

stato inoltre fatto minore uso di analgesici, farmaci connessi alla patologia e radioterapia nei pazienti trattati con docetaxel rispetto a quelli trattati con MTS.



INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE⁵

Erlotinib è un agente antineoplastico sviluppato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone localmente avanzato o metastatico (NSCLC). Il farmaco è un inibitore della tirosina chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico / recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo I (EGFR, noto anche come HER1).

Procedura di autorizzazione: centralizzata EMEA (EU/1/05/311/001)

Indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica):

Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.

Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori EGFR-negativi.

Nel prescrivere Erlotinib, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.

Dosaggio:

La dose giornaliera raccomandata di Erlotinib è di 150 mg per os da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo. Erlotinib è disponibile nei dosaggi da 100 mg e 150 mg.

I potenti induttori del CYP3A4 possono ridurre l'efficacia di erlotinib mentre i potenti inibitori del CYP3A4 possono portare ad un aumento della tossicità. Il trattamento concomitante con questo tipo di sostanze deve essere quindi evitato. Ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perchè altrimenti le concentrazioni plasmatiche del farmaco potrebbero essere ridotte.

E' previsto dall' AIFA il monitoraggio intensivo del farmaco attraverso la compilazione di un'apposita scheda (vedi allegato).



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA NEL NSCLC (trattamento in seconda linea):

L'efficacia e della sicurezza di Erlotinib sono state valutate in un unico studio registrativo⁶ (BR.21), randomizzato controllato, in doppio cieco, verso placebo effettuato su 731 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico che avevano presentato un fallimento ad almeno un regime chemioterapico. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento con 150 mg di Erlotinib o con placebo per os una volta al giorno. Gli endpoint dello studio comprendevano la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta, il tempo al peggioramento della sintomatologia correlata al carcinoma polmonare (tosse, dispnea e dolore come valutazione della qualità della vita), la sicurezza.

Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Circa due terzi dei pazienti erano maschi, un terzo circa aveva un performance status (PS) ECOG all'ingresso di 2 e il 9 % un PS ECOG all'ingresso di 3. Il 93 % e il 92 % di tutti i pazienti, rispettivamente del gruppo Tarceva e del gruppo placebo, erano stati trattati in precedenza con un regime a base di platino e il 36 % e il 37 % di tutti i pazienti, rispettivamente, erano stati trattati in precedenza con taxani.

Esito primario dello studio era la **sopravvivenza globale**

Dall'analisi dei dati è risultata una sopravvivenza mediana di 6,7 mesi nel gruppo di trattamento con Erlotinib e di 4,7 mesi nel gruppo placebo, con un HR (hazard ratio) aggiustato di 0,70 (IC 95 %: 0,58-0,85) ($p < 0,001$). Il 31,2 % e il 21,5 % dei pazienti, rispettivamente nel gruppo Erlotinib e nel gruppo placebo, erano vivi a 12 mesi.

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 17.01.07

L'analisi di regressione di Cox conferma l'associazione di una maggiore sopravvivenza globale nei pazienti in trattamento con erlotinib rispetto al placebo.

Un'analisi per sottogruppi mostra che i dati di sopravvivenza **sono statisticamente significativi** in alcuni sottogruppi:

- nei pazienti con adenocarcinoma **HR= 0,8** (IC 95 %: 0,6-0,9) (p =0,004)
- nei pazienti con espressione di EGRF (positività definita come più del 10% di cellule marcate per EGFR) **HR=0,7** (IC 95 %: 0,5-0,9) (p =0,02) valori riferiti al 45% dei pazienti in cui era noto lo stato di espressione di EGFR.
- Nei pazienti che non hanno mai fumato **HR=0,4** (IC 95 %: 0,3-0,6) (p < 0,01)
- Nei pazienti di razza asiatica **HR=0,7** (IC 95 %: 0,5-0,9) (p =0,01)
- In quelli con Performance status (ECOG) 0-1 **HR=0,7** (IC 95 %: 0,6-0,9) (p =0,03)
- Nei pazienti con una completa o parziale risposta alla terapia precedente **HR=0,7** (IC 95 %: 0,5-0,9) (p=0,04)
- Nei pazienti di sesso maschile **HR=0,8** (IC 95 %: 0,6-0,9) (p =0,01)

I dati di sopravvivenza **non** raggiungono la **significatività statistica** nei seguenti sottogruppi:

- Nei pazienti con sottotipi istologici di NSCLC diversi da adenocarcinoma o carcinoma squamocellulare **HR=1,04** (IC 95 %: 0,7-1,5)
- Nei pazienti con stadio IV della malattia **HR=0,92** (IC 95 %: 0,7-1,2)
- Nei pazienti fumatori o ex-fumatori **HR=0,87** (IC 95 %: 0,71-1,05)
- Nei pazienti con tumori EGFR-negativi **HR=0,93** (IC 95 %: 0,63-1,36)

C'è però da osservare che tali risultati derivano da un'analisi post hoc per cui necessitano di una ulteriore conferma da studi prospettici.⁷

Fra gli esiti secondari:

La sopravvivenza mediana libera da progressione è risultata di 2,2 e di 1,8 mesi rispettivamente nel gruppo trattamento e placebo **HR= 0,61** (IC 95 %: 0,51-0,74) (p < 0,01), anche in questo outcome la regressione di Cox mette in correlazione la maggiore sopravvivenza con i non fumatori (p < 0,01).

Il Tasso di risposta globale è significativamente maggiore nel gruppo di erlotinib (8,9%) che nel gruppo di controllo (<1%, p < 0,001). In particolare l'analisi di alcuni sottogruppi evidenzia che in coloro che non hanno mai fumato, la presenza di adenocarcinoma e l'espressione dell'EGFR sono associati in modo significativo con la risposta al trattamento.

La durata media della risposta è stata di 7,9 e 3,7 mesi rispettivamente nel gruppo trattamento e placebo

Per quanto riguarda la sicurezza, sono stati rilevati eventi avversi che hanno richiesto la riduzione del dosaggio nel 19% dei casi nel gruppo con erlotinib e nel 2% nel gruppo con placebo; l'interruzione del trattamento si è resa necessaria per il 5% e 2% della popolazione rispettivamente nei due gruppi.

I principali eventi avversi di grado 3-5 riscontrati con l'uso di erlotinib sono rash (9%), anoressia (9%), diarrea (6%), effetti tossici oculari(1%).



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Non sono attualmente disponibili studi in cui l'erlotinib viene confrontato con il docetaxel o con il pemetrexed, né risultano dall'Osservatorio italiano delle Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali studi in corso in cui l'erlotinib sia confrontato direttamente verso lo standard terapeutico.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il farmaco grazie alla somministrazione per via orale ha una maneggevolezza superiore rispetto al Docetaxel (Taxotere®) e Pemetrexed (Alimta®) anche se i dati attualmente disponibili su efficacia e tollerabilità derivano da un unico studio clinico senza la disponibilità di dati di confronto diretto.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 17.01.07

Il profilo di rischio mostra effetti collaterali meno gravi rispetto al Docetaxel ed al Pemetrexed che sono responsabili di reazioni indesiderate a livello ematologico (Neutropenia in particolare).



COSTO DEI FARMACI:

Il costo di 30 compresse da 150 mg è di € 1.450,25. Docetaxel e Pemetrexed (i costi sono stati calcolati per una superficie corporea di circa 1,75 m²) hanno un costo rispettivo per ciclo di € 1.205,51 e € 2.953,22 e coprono 21 giorni di terapia con un'unica somministrazione iniettabile. Mediamente il numero di cicli effettuati è di 4 - 6; il trattamento viene comunque interrotto alla progressione. Per l'Erlotinib non si parla di cicli di terapia e il farmaco deve essere assunto regolarmente una volta al giorno, indipendentemente dalla superficie corporea fino alla progressione della patologia.

Espressione circa l'inserimento in PTR :

= proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

Per le seguenti motivazioni:

La commissione ritiene che nella prescrizione dell'erlotinib si dovrebbe tenere conto del fatto che nell'unico studio disponibile è stata dimostrata un aumento della sopravvivenza statisticamente significativo nei seguenti sottogruppi:

- sottotipi istologici di NSCLC: adenocarcinoma
- pazienti che non hanno mai fumato
- pazienti con Performance status (ECOG) 0-1

Il ruolo del EGFR di membrana come predittore della risposta clinica è stato messo in discussione in una recentissima pubblicazione che ha rianalizzato i dati dello studio registrativi.⁸

L'uso dell'erlotinib nel carcinoma del pancreas sarà oggetto di una successiva valutazione

BIBLIOGRAFIA

1. Non-Small Cell Lung Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. V.2.2007
2. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, methods, evidence & guidance. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. February 2005.
3. Management of patients with Lung cancer, a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. February 2005.
4. Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). March 2006.
5. Tarceva: riassunto delle caratteristiche del prodotto
6. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine Vol. 353 n°2 July 14 2005.
7. Informazione sui farmaci. Ottobre 2006
8. Clark GM. et Al, Clinical utility of epidermal growth factor receptor expression for selecting patients with advanced non-small cell lung cancer for treatment with erlotinib. J Thorac Oncol. 2006; 1: 837-46.