

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI GEFITINIB ATC L01XE02
(IRESSA®)**

Presentata da Dott. A. Contu – Direttore Oncologia medica ASL 1 Sassari

In data luglio 2010

Per le seguenti motivazioni:

Iressa è l'unico farmaco che ha documentata efficacia in monoterapia nel confronto diretto con la chemioterapia standard del tumore polmonare non a piccole cellule.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'Organizzazione mondiale della sanità prevede per il tumore al polmone la divisione in 4 principali tipi istologici; tuttavia, ai fini terapeutici e prognostici è opportuno dividere le neoplasie polmonari in 2 grandi gruppi, definiti come *carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC)*, circa l'80% dei casi, e *carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)*.

Il *carcinoma polmonare a piccole cellule* è un tumore estremamente maligno, con elevatissima mortalità e che si sviluppa in un contesto patogenetico molecolare differente rispetto ai NSCLC; può essere definito come l'estremo maligno della linea dei tumori che originano dalle cellule neuroendocrine (carcinoidi tipici e atipici, carcinoma polmonare a grandi cellule). La malignità tipica di questi tumori è dimostrata dal decorso clinico estremamente rapido, dalla precocissima capacità di metastatizzare e dall'associazione con sindromi paraneoplastiche. Si sviluppano in sede ilare, coinvolgendo precocemente le strutture tracheali e mediastiniche, il tumore tende ad infiltrare nel tessuto peribronchiale, coinvolgendo anche vasi sanguigni e linfonodi, benché possano presentarsi fenomeni di desquamazione necrotica intrabronchiale nel corso della malattia.

All'interno dei *carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC)*, si possono distinguere diversi sottotipi istologici, tra i quali:

- Carcinoma a cellule squamose o carcinoma squamoso o carcinoma epidermoide
- Adenocarcinoma polmonare
- Carcinoma bronchioloalveolare, talvolta considerato come ulteriore sottotipo dell'adenocarcinoma bronchiale
- Carcinoma polmonare a grandi cellule

Il carcinoma epidermoide è un tumore maligno prevalentemente centrale che origina dalla cellule basali dell'epitelio dei bronchi, con lenta crescita e che predilige i lobi polmonari superiori; è la forma più strettamente associata al fumo di sigaretta. L'adenocarcinoma del polmone è una forma tumorale estremamente variabile con linfotropismo estremamente marcato e in grado di formare metastasi linfonodali senza ingrandimento TC visibile. Il carcinoma bronchioloalveolare nasce dagli alveoli e diffonde tappezzando la parete alveolare, risultando non strettamente invasivo; ha un decorso clinico indolente e una frequenza molto bassa, con un quadro radiologico simile alla polmonite.

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

In Italia nel 2004 sono morte 32 840 persone per carcinoma del polmone. Nel periodo compreso tra l'anno 1998 e il 2002, il carcinoma del polmone ha rappresentato per frequenza la 3^a neoplasia diagnosticata nel sesso maschile e la 4^a nel sesso femminile. Per quanto riguarda la mortalità, il carcinoma del polmone rappresenta la prima causa di mortalità per cancro nell'uomo e la seconda nella donna, dopo il cancro della mammella. Il carcinoma del polmone ha un bassissimo indice di sopravvivenza.

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta l'80% dei casi di tumore polmonare, con una prevalenza stimata in Italia pari a 37.500 casi (Decision Resources, 2007).

In Italia ogni anno vengono diagnosticati circa 33.380 nuovi casi di NSCLC ripartiti negli stadi di diffusione della patologia (Decision Resources, 2007) riportati nella Tabella (Incidenza per stadio del NSCLC in Italia - Decision Resources, 2007)

Incidenza per stadio	N pazienti	% stadio su totale pazienti
Stadio IA	2.470	7,4%
Stadio IB	3.140	9,4%
Stadio II	2.370	7,1%
Stadio IIIA	3.910	11,7%
Stadio IIIB	6.040	18,1%
Stadio IV	15.450	46,3%

La malattia negli stadi localmente avanzati o metastatici (IIIB e IV) rappresenta la quota largamente maggioritaria (64,4%) di pazienti con NSCLC

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Molti pazienti però che hanno un NSCLC arrivano al momento della diagnosi con uno stadio avanzato, il cui trattamento è quasi esclusivamente farmacologico, e hanno una prognosi negativa. Nei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule che sono giovani ed hanno un performance status (PS) buono si utilizza una chemioterapia sistemica. Sono previste 3 linee di trattamento:

1° linea:

- terapia standard: doppietta chemioterapica a base di platino;
- sottogruppo degli istotipi non-squamosi: doppietta a base di platino + bevacizumab o doppietta cisplatino + pemetrexed;
- pazienti con performance status scadente e anziani oltre 70-75 anni: mono-chemioterapia con vinorelbina o gemcitabina o terapia di supporto (*Best Supportive Care*, BSC).

2° linea:

- terapia standard: docetaxel;
- sottogruppo degli istotipi non-squamosi: pemetrexed;
- altre terapie: erlotinib, terapia di supporto.

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

3° linea:

- terapia standard: erlotinib;
- altre terapie: vari tipi di mono-chemioterapia, terapia di supporto.

Nei pazienti con un PS scarso, che non possono essere trattati con chemioterapia standard si utilizza la miglior cura di supporto (Best Supportive Care – BSC), la maggior parte di questi pazienti muoiono entro 3 o 4 mesi.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Iressa è classificato in classe H, ai fini della fornitura è soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo, internista (RNRL).

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito AIFA <http://monitoraggio-farmaci.agenzia-farmaco.it>.

Indicazioni

Iressa è autorizzato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK.

Somministrazione

Una compressa da 250 mg una volta al giorno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Lo studio IPASS (1) è uno studio di fase 3, in aperto, multicentrico, randomizzato 1:1, per gruppi paralleli che ha confrontato gefitinib (250 mg per os), primo inibitore selettivo della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR) con la terapia standard in prima linea che è costituita da infusione endovenosa di paclitaxel (200mg/m di superficie corporea) immediatamente seguito da carboplatino, somministrato ciclicamente ogni 3 settimane e per almeno 6 settimane, in pazienti con cancro polmonare non a piccole cellule. Il trattamento è proseguito fino a progressione della malattia, sviluppo di effetti tossici inaccettabili, non aderenza al protocollo, completamento dei 6 cicli.

L'endpoint primario è la sopravvivenza libera da progressione di malattia mentre gli endpoints secondari individuati sono: sopravvivenza globale, percentuali di risposta obiettiva, qualità della vita, riduzione dei sintomi della malattia, sicurezza ed effetti collaterali. I pazienti eleggibili allo studio erano adulti al di sopra dei 18 anni di età affetti da cancro polmonare non a piccole cellule di fase IIIB o IV confermato da valutazioni istologiche e citologiche e con caratteristiche di adenocarcinoma, incluso carcinoma bronchioalveolare, non fumatori o che sono stati deboli fumatori, che non hanno precedentemente avuto alcuna chemioterapia o terapia biologica o immunologia. La sopravvivenza libera da progressione è valutata ogni 6 settimane dalla data della randomizzazione fino al primo segno di progressione della malattia attraverso il Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) e attraverso il Trial Outcome Index (TOI). La sopravvivenza globale è valutata dalla data di randomizzazione fino alla morte del paziente per qualunque caso, la qualità della vita è stata valutata

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

attraverso la somministrazione del questionario Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L). Sicurezza e tollerabilità sono stati valutati attraverso il National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versione 3.0.

La valutazione dei risultati veniva poi rideterminata anche sulla base dello stato dei biomarkers di EGFR per quei pazienti che hanno consentito di sottoporre i propri campioni a questa analisi. Sono stati analizzati 437 pazienti (il 35,9% della popolazione dello studio) e di questi 261 (59,7%) sono risultati positivi ad una mutazione dell'EGFR, nello studio sono stati considerati positivi per la mutazione di EGFR i pazienti i cui campioni presentavano almeno una mutazione. Lo studio è stato disegnato per valutare la non inferiorità di gefitinib vs carboplatino-paclitaxel ma l'analisi statistica ha previsto anche di poter valutare la superiorità. Lo studio ha dimostrato la superiorità del trattamento con gefitinib rispetto alla terapia con carboplatino-paclitaxel.

Sono stati trattati 1217 pazienti in 87 centri dell'Asia orientale, la durata media del trattamento è stata di 6,4 mesi per gefitinib e 3,4 mesi per carboplatino-paclitaxel prima di presentare progressione della malattia. Le percentuali di sopravvivenza libera da progressione sono state rispettivamente per gefitinib e carboplatino-paclitaxel di 24,9% e 6,7%, un totale di 950 pazienti ha avuto nei 12 mesi considerati progressione della malattia (HR per progressione o morte 0,74, CI 95%, $p < 0,001$).

Nello studio è stata dimostrata una significativa interazione ($p < 0,001$) tra il trattamento con gefitinib e la mutazione di EGFR, la sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente maggiore per i pazienti trattati con gefitinib del sottogruppo positivo alla mutazione rispetto ai pazienti trattati con carboplatino-paclitaxel. I risultati del sottogruppo in cui non era noto lo stato della mutazione era simile a quello sulla popolazione globale. La percentuale di risposta obiettiva al trattamento era significativamente maggiore sia nella popolazione globale, gefitinib (43%) trattamento standard (32,2%), sia nel sottogruppo positivo alla mutazione rispettivamente 71,2% vs 47,3%, mentre era significativamente inferiore nel gruppo negativo per la mutazione, 1,1% vs 23,5%.

La sopravvivenza globale era simile nei due gruppi, rispettivamente 18,6 mesi per gefitinib e 17,3 mesi per carboplatino-paclitaxel. Anche la valutazione della qualità della vita e dei miglioramenti clinicamente rilevanti ha dato risultati statisticamente significativi in favore del trattamento con gefitinib mentre la riduzione dei sintomi della malattia era simile nei due gruppi.

Per quanto riguarda la sicurezza gefitinib rispetto a carboplatino-paclitaxel è associato ad un minore tasso di eventi avversi di grado 3 e 4 (28,7% vs 61,00%), una percentuale inferiore di eventi avversi che proseguono dopo l'interruzione del trattamento (6,9% vs 13,6%) mentre il gruppo trattati con gefitinib presentava un numero maggiore di eventi avversi che portano alla morte (3,8% vs 2,7%), di eventi avversi seri (inclusa morte) 16,3% vs 15,6% e di eventi avversi che portano al ricovero (13,8% vs 13,1%). L'incidenza di rash, acne, diarrea, elevati livelli di aminotransferasi epatiche era significativamente superiore per gefitinib, mentre l'incidenza di nausea, vomito e di effetti tossici ematologici era significativamente superiore per la terapia standard.

Lo studio di fase II (2), monobraccio ha valutato l'efficacia e il possibile utilizzo del gefitinib in pazienti con cancro al polmone non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermoidale e che non hanno indicazione per la chemioterapia a causa del basso Performance Status (PS). Lo studio è stato

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

condotto su 30 pazienti NSCLC con mutazioni del recettore EGFR e con un performance status scarso, di questi 22 pazienti avevano un PS da 3 a 4. Il fumo e la prova istologica di adenocarcinoma non sono inclusi tra i criteri di selezione. Lo studio, se pur di piccole dimensioni, ha dimostrato che le mutazioni del gene EGFR negli esoni da 18 a 21 sono associate a risposta nei pazienti trattati con gefitinib. Per valutare il trattamento con gefitinib è stato utilizzato come endpoint primario la percentuale risposta globale (ORR), definita come la percentuale di pazienti nei quali la migliore risposta era stata una risposta completa o parziale fra tutti i pazienti per-protocol, ed è stato assunto che la percentuale di risposta globale del 75% nei pazienti eleggibili avrebbe indicato la potenziale utilità clinica del farmaco, mentre una risposta del 50% avrebbe indicato l'inutilità della terapia. Sono stati individuati diversi endpoints secondari tra cui: tasso di miglioramento del PS, tossicità, sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS). L' endpoint primario (percentuale di risposta globale - ORR) era pari al 66% (CI 90%) mentre la percentuale relativa al controllo della malattia era del 90%. Un'analisi successiva posthoc condotta per esaminare la differenza di percentuale di risposta tra alcuni fattori clinici (sesso, fumo, PS) e il tipo di mutazione di EGFR ha dimostrato che non c'è alcuna relazione tra questi fattori e risposta a gefitinib. Lo studio ha inoltre dimostrato che il 79% dei pazienti ha migliorato il suo PS ($P < 0,0005$) e in particolare è stato osservato nel 68% un miglioramento valutabile clinicamente (da un PS 3-4 a 0-1). In conclusione lo studio ha dimostrato che in pazienti con NSCLC positivi alla mutazione di EGFR e con un PS basso il trattamento in prima linea con gefitinib è vantaggioso, è fortemente raccomandato l'esame della mutazione di EGFR come biomarker per questi pazienti, perché questo identifica pazienti per i quali la terapia con gefitinib può essere utile.

Lo studio (3) è uno studio multicentrico, randomizzato 1:1, in aperto, di fase 3, di trattamento in prima linea di pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule positivi alla mutazione di EGFR con gefitinib (250 mg al giorno per os) vs di pazienti trattati con docetaxel (60 mg/m² somministrato ev per 1 h) seguito da cisplatino (80 mg/m²) somministrati ev per 90 min.) con adeguata idratazione in cicli di 21 giorni per 3 o sei cicli. Il trattamento era continuato fino alla progressione della malattia, a sviluppo di effetti tossici inaccettabili, a richiesta di interruzione del trattamento da parte del paziente, a non aderenza al protocollo, a completamento dei 3 o 6 cicli previsti.

Gli endpoints individuati sono:

endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia;

endpoints secondari: sopravvivenza globale e tasso di risposta;

endpoints terziari: tasso di controllo della patologia, sicurezza, sopravvivenza legata ad uno specifico tipo di mutazione.

La sopravvivenza libera da progressione era determinata secondo RECIST criteria, l'analisi è effettuata secondo la popolazione intention to treat modificata definita precedentemente, le caratteristiche dei pazienti nei due bracci di trattamento sono ben bilanciate con l'eccezione che nel gruppo gefitinib è presente un eccesso di mutazioni dovute a delezione dell'esone 19. I risultati dello studio hanno confermato che, nei pazienti positivi alla mutazione del EGFR, la sopravvivenza libera da progressione nel braccio gefitinib è maggiore rispetto al braccio docetaxel+cisplatino, la media era rispettivamente 9.2 mesi e 6.3 mesi ($p < 0.0001$). Il tasso di risposta obiettiva

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

era 62.1% per gefitinib e 32.2 per docetaxel+cisplatino ($p<0.0001$), la percentuale di controllo della patologia era di 93.1% per gefitinib e 78.0% per docetaxel+cisplatino ($p<0.0001$), i dati della sopravvivenza globale non sono completi con il follow-up ancora in corso (17 morti per gefitinib e 10 per docetaxel+cisplatino, con HR per gefitinib di 1.638 (CI 95%, 0.75-3.58); 51 pazienti del gruppo con chemioterapia ha ricevuto un inibitore del recettore della tirosin chinasi del EGFR dopo aver completato lo studio, 17 pazienti nel gruppo con gefitinib hanno ricevuto alla fine del protocollo una doppietta chemioterapia.

I più comuni eventi avversi per gefitinib sono rash cutaneo, disfunzioni epatiche, pelle secca, diarrea, gli eventi di grado 3 sono stati infrequenti con l'eccezione delle disfunzioni epatiche, e sono capitati in oltre il 10 % dei pazienti in trattamento. mentre gli eventi avversi capitati nel gruppo docetaxel+cisplatino sono capitati in oltre la metà dei pazienti e sono stati nausea, mielosoppressione, fatica e alopecia.

Gli studi di IDEAL 1 e 2, studi di fase II, hanno suggerito che gefitinib, assunto oralmente, è efficace e meno tossico della chemioterapia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, pretrattato. Dati precedenti avevano riportato differenze non significative tra gefitinib e docetaxel in termini di sopravvivenza, complessiva o senza progressione della malattia, ma avevano anche indicato per gefitinib una simile o migliore risposta al trattamento, un miglioramento della qualità della vita e un migliore profilo di tollerabilità (11-12).

Sulla base degli studi IDEAL sono stati realizzati due studi di fase III, Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer (ISEL) e Iressa NSCLC Trial Evaluating Response and Survival versus Taxotere (INTEREST).

Lo studio ISEL (11) è uno studio di fase III randomizzato che ha coinvolto 1.692 pazienti, sono stati selezionati solo pazienti che erano stati trattati precedentemente con altri regimi chemioterapici, a cui si erano dimostrati refrattari o intolleranti. L'obiettivo primario consisteva nel dimostrare la superiorità della terapia con BSC + gefitinib vs BSC + placebo per quanto riguarda la sopravvivenza globale.

Lo studio ha mancato il suo endpoint primario, in quanto gefitinib non ha prolungato la sopravvivenza globale nella popolazione complessiva dello studio, ma ha mostrato migliori risposte tumorali nei pazienti con tumore positivo per la mutazione dell'EGFR. Il risultato globale dello studio ISEL mostra una differenza di sopravvivenza tra gefitinib e placebo che non è statisticamente significativa all'analisi principale "Intention To Treat" con Logrank Test (5,6 mesi per Iressa e 5,1 mesi per il placebo, Hazard Ratio 0,89 [95% IC = 0,77-1,02], $p = 0,087$), probabilmente la natura "refrattaria" della popolazione dello studio ISEL è la causa plausibile del risultato negativo.

Nello studio INTEREST (4), un trial multicentrico, randomizzato e in aperto, sono stati arruolati 1466 pazienti e il gefitinib è stato confrontato con il docetaxel in un campione di pazienti, pretrattati con platino, con carcinoma polmonare non a piccole cellule, localmente avanzato o metastatico. Sono stati arruolati pazienti in 149 centri di 24 Paesi (in Europa, compresa l'Italia, in Asia e in America settentrionale, centrale e meridionale) con l'obiettivo primario di confrontare la sopravvivenza globale (OS) per entrambi i farmaci, attraverso un'analisi co-primaria di non-inferiorità su tutta la popolazione e attraverso un'analisi di superiorità solo sui pazienti con un alto numero di copie geniche di EGFR.

Gli end point secondari includevano la sopravvivenza senza progressione della malattia, la percentuale di risposta al trattamento, la qualità della vita e il profilo di sicurezza e tollerabilità. Un ulteriore obiettivo dello studio

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

è stato quello di ricercare la relazione tra le caratteristiche cliniche dei pazienti ampiamente studiate e i biomarkers relativi all'EGFR e gli esiti clinici.

Secondo i criteri di eleggibilità, nello studio sono stati arruolati pazienti a partire da 18 anni di età, affetti dal suddetto carcinoma, confermato con esame istologico e citologico, di tipo progressivo o ricorrente dopo almeno un precedente trattamento chemioterapico a base di platino. Su 1.466 pazienti arruolati, sono stati valutati 1.433 pazienti randomizzati a gefitinib (n=723) 250 mg/die per via orale o a docetaxel (n=710) 75 mg/m² in infusione per un'ora ogni tre settimane, fino alla progressione della malattia, allo sviluppo di un effetto tossico inaccettabile o alla richiesta di interrompere il trattamento da parte del medico o del paziente.

Complessivamente, il tasso di mortalità è risultato pari all'81,6% e il tempo medio di sopravvivenza di 7,6 mesi. Il tempo medio di durata del trattamento è stato di 4,4 mesi per il gruppo trattato con gefitinib e di 3 mesi per il gruppo trattato con docetaxel. I risultati sono stati simili tra i due gruppi. È stata infatti confermata la non-inferiorità del gefitinib versus il docetaxel in termini di sopravvivenza complessiva (593 vs 576 eventi; HR 1,02; 0,90-1,15; tempo di sopravvivenza 7,6 mesi vs 8 mesi). Non è stata invece dimostrata la superiorità del gefitinib nei pazienti con un alto numero di copie geniche (72 vs 71 eventi; HR 1,09; 0,78-1,51; p=0,62; tempo medio di sopravvivenza 8,4 vs 7,5 mesi). Allo stesso modo, gefitinib e docetaxel non hanno dimostrato differenze nel tempo di sopravvivenza senza progressione della malattia (593 vs 544 eventi; HR 1,04; 0,93-1,18; p=0,47; tempo medio di sopravvivenza senza progressione della malattia 2,2 mesi vs 2,7 mesi) e nella percentuale di risposta al trattamento (9,1% vs 7,6%; OR 1,22; 0,82-1,84; p=0,33). Nel gruppo gefitinib, gli eventi avversi più comuni erano rash o acne (49% vs 10%), diarrea (35% vs 25%), mentre nel gruppo docetaxel erano neutropenia (5% vs 74%), astenia (25% vs 47%), alopecia (3% vs 36%).

Un ulteriore studio ha analizzato (5) se i biomarkers sono fattori predittivi e differenziali sulla sopravvivenza per gefitinib e docetaxel nei sottogruppi, positivi per la mutazione di EGFR o negativi, in pazienti pretrattati. Lo studio ha dimostrato che nei sottogruppi analizzati per tutti i biomarker la sopravvivenza globale era simile nei due gruppi e non c'erano differenze statisticamente rilevanti, mentre per quanto riguarda gli endpoints secondari, i pazienti positivi alla mutazione di EGFR avevano una sopravvivenza libera da progressione più lunga (P<0,001), e un tasso di risposta obiettiva maggiore (42,1% vs 21,1%, P 0,04), inoltre i pazienti con un numero di copie di EGFR evidenziano un tasso di risposta obiettiva maggiore con gefitinib vs docetaxel (13,0% vs 7,4% P=0,04). Non sono state riportate differenze statisticamente significative nei pazienti biomarker-negativi.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Rispetto agli altri farmaci autorizzati nella terapia del carcinoma del polmone non a piccole cellule avanzato o metastatico (NSCLC) gefitinib si è dimostrato efficace nell'aumentare la sopravvivenza libera da progressione solo nel sottogruppo di pazienti risultati positivi alla mutazione di EGFR.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Nel 2005, AstraZeneca aveva deciso il ritiro dal commercio di Iressa dopo i risultati dello studio di fase III ISEL nei pazienti, pre-trattati, non-eleggibili per un'ulteriore trattamento chemioterapico.

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

Iressa non aveva incontrato l'endpoint primario di miglioramento, statisticamente significativo, della sopravvivenza generale, rispetto al placebo, anche se il farmaco aveva prodotto importanti benefici clinici, tra cui la riduzione della massa tumorale e un significativo miglioramento nel tempo al fallimento del trattamento. Dopo i dati dello studio INTEREST, la Ditta ha condotto altri studi (IPASS) sui pazienti che si erano dimostrati positivi alla mutazione di EGFR, ottenendo risultati positivi. Nel maggio 2008, Astra Zeneca ha ripresentato la domanda di autorizzazione alla commercializzazione per Iressa aggiungendo al dossier i dati positivi dello studio IPASS, che ha dimostrato una maggiore sopravvivenza libera da malattia per quel sottogruppo di pazienti con NSCLC positivi alla mutazione di EGFR. La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione alla commercializzazione per Iressa (Gefitinib) nel trattamento dei pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule avanzato o metastatico (NSCLC) esclusivamente in presenza di mutazioni riguardanti EGFR, in tutte le linee di terapia.

Gefitinib nel sottogruppo di pazienti affetti da NSCLC, positivi alla mutazione di EGFR, può rappresentare una opzione terapeutica importante soprattutto in quei pazienti con PS basso che non sarebbero in grado di sopportare trattamenti chemioterapici.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	COSTO SSN* (€) per confezione	DOSAGGIO	frequenza cicli
Cisplatino (Ebewe) 100 mg/100 ml	23,23	80 mg/m ²	3 settimane
Carboplatino (Ebewe) ev 50 mg/5ml	13,54	480 mg/m ²	4 settimane
Carboplatino (Ebewe) ev 150 mg/15ml	40,61		
Carboplatino (Ebewe) ev 450 mg/45ml	118,61		
Paclitaxel (Anzatax) inf 30 mg/5ml/6mg	76,02	175 mg/m ²	3 settimane
Paclitaxel (Anzatax) inf 100 mg/16,7ml/6mg	253,37		
Paclitaxel (Anzatax) inf 150 mg/25ml/6mg	380,06		
Paclitaxel (Anzatax) inf 300 mg/50ml/6mg	760,12		
Vinorelbina (Navelbine 10) IV 10 mg/1ml	16,35	25-30 mg/m ²	settimanale
Vinorelbina (Navelbine 50) IV 50 mg/5ml	76,24		

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

PRINCIPIO ATTIVO	COSTO SSN* (€) per confezione	DOSAGGIO	frequenza cicli
Gemcitabina (Accord) inf. fl. 200 mg	13,99	1000-1250 mg/m ²	Ogni 4 settimane (somministrazione per 3 + 1 settimana di interruzione)
Gemcitabina (Accord) inf. fl. 1g	68,14		
Docetaxel (Taxotere) inf 20 mg/0.5 ml	134,51	75 mg/m ²	Somministrazione per 5 giorni ogni 3 settimane
Docetaxel (Taxotere) inf 80 mg/2 ml	502,28		
Erlotinib (Tarceva) 30 cpr 100 mg	1573,20	150 mg/die	
Erlotinib (Tarceva) 30 cpr 150 mg	1962,70		
Gefitinib (Iressa)	2.190,37	250 mg/die (EGFR M+)	

*Banca Dati CFO aggiornata al 21.10.2010

Trattamento in prima linea di NSCLC

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO	COSTO TERAPIA/MESE (€)	N° cicli medio
Cisplatino/Vinorelbina (non selezionati)	80 mg/m ² /25 mg/m ²	186	3
Cisplatino/Gemcitabina (non selezionati)	80 mg/m ² /1.250 mg/m ²	436	5
Carboplatino/Paclitaxel (non selezionati)	480 mg/m ² /175 mg/m ²	1.330	4
Cisplatino/Pemetrexed (isotipi non squamosi)	75 mg/m ² /500 mg/m ²	3.244	5
Carboplatino/Paclitaxel/Bevacizumab (isotipi non squamosi)		3.470	7
Cisplatino/Gemcitabina/Bevacizumab (isotipi non squamosi)	80mg/m ² /1.250 mg/m ² /7.5 mg/m ²	2.576	6
Gefitinib*	250 mg/die (EGFR M+)	2.190	9

* nel costo è compreso anche il costo del test per la mutazione EGFR (1684 euri/pz trattato)

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna
Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -
Tel. 070-6065336 **Fax:** 070-6065394
Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

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

MOTIVAZIONI

Gefitinib nei pazienti con NSCLC, positivi alla mutazione di EGFR, può rappresentare una opzione terapeutica importante, in particolar modo in quei pazienti con PS basso che non sarebbero in grado di sopportare trattamenti chemioterapici

9. BIBLIOGRAFIA

1. Tony S. Mok et al. – Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma – N. Engl. J. Med 2009; 361:947-57 (studio IPASS);
2. Akira Inoue et al. – First-Line Gefitinib for Patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy – J. Clinical Onc. Vol. 27, n. 9, march 2009;
3. Tetsuya Mitsudomi et al. _ Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial – The Lancet Oncology, vol. 11, n. 2 pag 121-128;
4. Kim ES, Hirsch V, Mok T, et al. - Gefitinib versus docetaxel in previously treated non small-cell lung cancer (INTEREST): s randomized phase III trial – Lancet 372: 1809-1818, 2008;
5. Douillard JY, Hirsh TS, Mok MA, Socinski C, Watkins E, Lowe A et al (2008). Molecular and clinical subgroup analyses from a phase III trial comparing gefitinib with docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (STUDIO INTEREST). *J Clin Oncol*; 26 (2010)
6. Decision Resources (2007). Onkos Study #7. Non-Small-Cell-Lung-Cancer 2007. Waltham, Massachusetts: Decision Resources Inc
7. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. – Multiinstitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non small-cell lung cancer – J. Clin Oncol 21: 2237-2246 2003; IDEAL 1
8. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. _ Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non small cell lung cancer: a randomized trial – JAMA 290: 2149-2158, 2003; IDEAL 2
9. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol* 22:777-784, 2004;
10. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 22:785-794, 2004;
11. Thatcher N. et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer - ISEL) *Lancet*;