

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI IPILIMUMAB ATC L01XC11
(YERVOY®)**

Presentata da Dott.ssa Francesca Bruder – Resp. SSD Melanoma e patologie rare - Dipartimento oncologia medica del P.O. Businco - ASL 8 Cagliari

In data marzo 2013

Per le seguenti motivazioni:

“Ipilimumab rappresenta, dopo più di 30 anni caratterizzati dalla mancanza di uno standard terapeutico per il trattamento del melanoma avanzato (di stadio III non operabile e IV), il primo farmaco in grado di fornire a pazienti pretrattati un miglioramento della sopravvivenza globale (OS)”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il melanoma, nel mondo, rappresenta per incidenza l'1,5% del totale dei tumori negli uomini e l'1,6% nelle donne, con circa 102.000 nuovi casi/anno negli uomini (26.000 morti/anno) e 98.000 nuovi casi/anno nelle donne (21.000 morti/anno).

Negli ultimi 40 anni, l'incidenza del melanoma è aumentata, negli Stati Uniti è passata da 6 casi per 100.000 abitanti all'inizio del 1970 a 18 casi per 100.000 abitanti all'inizio del 2000, mostrando un incremento del tasso di incidenza di 3 volte. Nello stesso periodo, nei Paesi dell'Europa centrale, i tassi di incidenza sono passati da 3-4 casi per 100.000 a 10-15 casi per 100.000 abitanti, mostrando incrementi analoghi agli Stati Uniti.

I tassi di mortalità si sono stabilizzati in alcuni Paesi, a partire dagli anni '90, indicando, probabilmente, un miglioramento nella diagnosi precoce.

I dati dei Registri Tumori di 18 Paesi europei (EUROCare-4) relativi al periodo dal 1988 al 1999, hanno evidenziato che la sopravvivenza a 5 anni del melanoma è aumentata, passando dal 78% all'83%.

In Italia, si stimano per il 2011 quasi 13.000 nuove diagnosi di melanoma. Nonostante il melanoma rappresenti il 2-3% del totale dei tumori (esclusa cute non melanoma), risulta ai primi posti in termini di frequenza nei soggetti di età < 50 anni, tra i quali rappresenta l'8-10% del totale.

Il numero medio annuo di casi di melanoma registrati nell'area coperta dai Registri Tumori è stato di 14,3 casi per 100.000 uomini e di 13,6 per 100.000 donne. La mortalità per melanoma tra gli uomini è l'unica in aumento assieme a quella per il polmone tra le donne. L'incidenza è simile fra Nord e Centro ed inferiore nel Meridione, mentre la mortalità appare più omogenea.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Chemioterapici usati come agenti singoli

Dacarbazina e temozolomide

La dacarbazina è stato il primo farmaco approvato per il trattamento del melanoma anche se non ci sono evidenze a supporto di un aumento di sopravvivenza rispetto alle terapie di supporto, al placebo o ad altri trattamenti. E' un agente alchilante che agisce metilando gli acidi nucleici causando la rottura dell'elica del DNA

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

con conseguente inibizione della sintesi sia di DNA e RNA. La temozolomide è il metabolita attivo, orale, della dacarbazina.

Platino e suoi derivati

I sali del platino, cisplatino e carboplatino, agiscono come alchilanti, formando legami intra e cross-elica di DNA, deformandone la struttura e impedendo la replicazione cellulare. Il cisplatino e il carboplatino hanno una modesta attività in monoterapia.

Chemioterapia di combinazione

Le combinazioni più utilizzate sono: CVD (cisplatino, vinblastina e dacarbazina) e il regime di Darmouth o CBDT (cisplatino, dacarbazina, carmustina e tamoxifene).

Combinazioni di chemioterapia con agenti immunomodulanti (bio-CT)

Per bio-chemioterapia si intende la combinazione di Interferone e/o Interleukina-2 con la chemioterapia standard (dacarbazina, temozolomide e cisplatino).

3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE [6]

Indicazioni

L'ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia.

Somministrazione

Il regime di induzione raccomandato per l'*ipilimumab* è 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 90 minuti ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. I pazienti devono completare l'intero trattamento di induzione (4 dosi) in base alla tollerabilità, indipendentemente dalla comparsa di nuove lesioni o dalla crescita delle lesioni esistenti.

Ipilimumab è stato autorizzato con procedura centralizzata europea e con Determinazione AIFA del 6.02.2013 è stato classificato in fascia H, soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

L'AIFA ha riconosciuto ad ipilimumab la caratteristica di innovatività inserendolo nell'elenco dei farmaci innovativi di cui all'Accordo Stato Regioni del 18 novembre 2010 (aggiornamento del 27.03.2013).

E' stato sottoposto a registro AIFA con payment by results come da condizioni negoziali.

Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Sono disponibili due studi di fase III, lo studio principale MDX010-20 e uno di conferma CA184024.

Studio MDX010-20

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio-cieco, multicentrico che ha confrontato l'ipilimumab in monoterapia, con l'ipilimumab in combinazione con un vaccino peptidico per il melanoma (gp100), e con il gp100

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

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

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

in monoterapia. Sono stati trattati i pazienti positivi al HLA-A*020,1 precedentemente trattati con melanoma non operabile di stadio III o IV. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1:1 e inseriti rispettivamente nei tre seguenti bracci di trattamento: ipilimumab (3 mg/kg Q3 settimana fino a 4 dosi) in associazione al gp100 (2 mg Peptide A e 2 mg di peptide B Q3 settimana fino a 4 dosi), monoterapia con l'ipilimumab (3 mg/kg Q3 settimana fino a 4 dosi), il gp100 in monoterapia (2 mg Peptide A e 2 mg di peptide B Q3 settimana fino a 4 dosi).

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (overall survival - OS), definita per ogni paziente come il tempo compreso tra la data di randomizzazione e il decesso. L'analisi di efficacia ha tenuto conto della differenza in termini di OS tra i pazienti assegnati al braccio di trattamento con l'ipilimumab più il gp100 e i pazienti assegnati al braccio di trattamento con il solo gp100. Gli endpoints secondari comprendevano l'indice BORR (best overall response rate) determinato tra la 12° e la 24° settimana e confermato almeno 4 settimane più tardi, il tasso di controllo della malattia (DCR), la durata della risposta, il tempo di risposta, la progression-free survival (PFS), il tasso di PFS (PFSR) alla 12° settimana, il tempo alla progressione, la risposta ritardata, il punteggio nel questionario per la qualità della vita (Health-related Quality of Life and safety).

La sopravvivenza globale mediana osservata nei pazienti trattati con l'ipilimumab in monoterapia è stata di 10,12 mesi (Intervallo di confidenza - IC 95%: 8,02-13,80) mentre nei pazienti trattati con il gp100 in monoterapia è stata di 6,44 mesi (IC 95%: 5,49-8,71). Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale tra il gruppo in monoterapia con l'ipilimumab e il gruppo in trattamento con la terapia combinata (tabella 1).

Tabella 1: End point primario (Overall survival)

Trattamento (numero di pazienti)	Ipi+gp100 (403)	Ipi (137)	Gp100 (136)
Overall survival mediana in mesi	9,95	10,12	6,44
Intervallo di confidenza al 95%	(8,48; 11,50)	(8,02; 13,80)	(5,49; 8,71)

Tabella 2: End point secondario (Progression free survival)

Trattamento (numero di pazienti)	Ipi+gp100 (403)	Ipi (137)	Gp100 (136)
Progression free survival in mesi	2,76	2,86	2,76
Intervallo di confidenza al 95%	(2,73; 2,79)	(2,76; 3,02)	(2,73; 2,83)

Tabella 3: End point secondario (Best overall response rate)

Trattamento (numero di pazienti)	Ipi+gp100 (403)	Ipi (137)	Gp100 (136)
BORR - N di risposte (%)	23 (5,7)	15 (10,9)	2 (1,5)
Intervallo di confidenza al 95%	(3,7; 8,4)	(6,3; 17,4)	(0,2; 5,2)

Lo studio CA184024, è uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, che ha l'obiettivo di valutare l'impatto dell'associazione ipilimumab-dacarbazina rispetto alla dacarbazina più placebo sulla overall survival in

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

pazienti precedentemente non trattati, con melanoma avanzato (stadio III non resecabile o IV). L'ipilimumab è stato somministrato alla dose di 10 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi.

I risultati dello studio di fase III CA184024 in pazienti con melanoma trattati con la dacarbazina rispetto all'associazione dacarbazina-ipilimumab sono stati presentati per supportare i dati di efficacia osservati nello studio MDX010-20. Lo studio CA184024 ha mostrato una OS di 11,2 mesi per i pazienti trattati con l'associazione dacarbazina-ipilimumab e una OS di 9,1 mesi per i pazienti trattati con la dacarbazina in monoterapia, con un HR di 0,716 ($p = 0,0009$).

È stato osservato un miglioramento di 2,1 mesi nella OS mediana nel braccio di trattamento ipilimumab-dacarbazina rispetto al braccio dacarbazina più placebo. Il beneficio in termini di OS è stato coerente nella maggior parte dei sottogruppi di pazienti.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Gli studi condotti hanno dimostrato l'efficacia di ipilimumab. Si sottolinea che nello studio MDX010-20 ipilimumab si è dimostrato efficace nel dosaggio riportato in scheda tecnica mentre nello studio CA184024 (ipilimumab-dacarbazina vs dacarbazina più placebo) l'ipilimumab è stato somministrato con un dosaggio notevolmente superiore. I risultati degli studi di fase II suggeriscono che la dose di 10 mg/kg possa avere un'efficacia migliore, ma allo stesso tempo si prevede anche una maggiore tossicità.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

I dati prodotti dagli studi mostrano un vantaggio in termini di overall survival (OS) in una popolazione di pazienti in cui la prognosi è infausta.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità medicinale	Prezzo ex-factory	Prezzo ospedaliero*	Mg per fiala	Costo per ciclo per un paziente di 70 kg di peso (4 somministrazioni)
YERVOY ev 1fl 10 ml 5mg/ml	€ 3.835,63	€ 2.684,92	50	€ 53.698,36**
YERVOY ev 1fl 40 ml 5mg/ml	€ 15.342,05	€ 10.739,67	200	

* prezzo ospedaliero comprensivo dello sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory alle strutture pubbliche del SSN come da condizioni negoziali

** Calcolo effettuato sull'uso di un flacone da 200 mg e uno da 50 mg per 4 somministrazioni

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Ipilimumab negli studi ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010
2. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 2009 Jan-Feb; 27(1):3-9
3. Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, De Angelis R, Bray F, Allemani C, Tavilla A, Santaquilani M, Sant M; EURO CARE Working Group. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. Eur J Cancer 2009 Apr; 45(6):1042-66
4. AIOM, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2011. Intermedia editore, 2011
5. AIRTUM Working Group. I Tumori in Italia-Rapporto 2009. I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). Epidemiologia & Prevenzione Anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 (supplemento n. 1); <http://www.registri-tumori.it>
6. Scheda tecnica YERVOY