

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI VEMURAFENIB ATC L01XE15 (ZELBORAF®)

Presentata da Dr Antonio Contu – Direttore SC Oncologia ASL 1 Sassari

In data Giugno 2013

Per le seguenti motivazioni:

“è la prima terapia personalizzata per il melanoma inoperabile o metastatico con mutazione positiva BRAF V600”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il melanoma è un tumore che origina dai melanociti, cellule preposte alla produzione di melanina.

L'85% dei melanomi cutanei interessano gli abitanti del Nord America, Europa e Oceania, con un'incidenza maggiore nella razza caucasica.

Il rischio di insorgenza è legato a fattori genetici, fenotipici (fenotipo chiaro, storia familiare di melanoma, numero di nevi displastici) e ambientali (esposizione ai raggi UV).

In Italia costituisce il terzo tumore più frequente al di sotto dei 50 anni, con un'incidenza di 1 su 68 per gli uomini e 1 su 81 per le donne; l'aumento dell'incidenza negli ultimi anni è stato di circa il 3,5%.

Circa il 50% dei pazienti con melanoma presenta la mutazione del BRAF.

La sopravvivenza è legata allo stadio del tumore al momento della diagnosi: nei pazienti con malattia localizzata e spessore della lesione <1 mm al momento della diagnosi, la sopravvivenza a 5 anni raggiunge quasi il 90%; nei pazienti che invece presentano malattia metastatica la sopravvivenza è < 10%.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La terapia standard del melanoma metastatico, sino a poco tempo fa, era rappresentata dal trattamento con la dacarbazina in ionoterapia; sono stati utilizzati anche altri antitumorali quali la fotemustina e la temozolomide. In tutti i casi la sopravvivenza globale era di circa 5-8 mesi secondo i dati degli studi clinici. La chemioterapia di combinazione ha mostrato un aumento della sopravvivenza libera da malattia, ma nessuna variazione della OS. L'ipilimumab, un anticorpo monoclonale che si lega all'antigene 4 dei linfociti T citotossici, è stato di recente immesso in commercio per il trattamento di II linea del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico).

L'uso del vemurafenib per il trattamento del melanoma inoperabile o metastatico nei pazienti con mutazione BRAF V600, viene raccomandato dalle Linee Guida AIOM e da quelle del NCCN.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

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

Vemurafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600.

È classificato in classe H, sottoposto a registro AIFA, e in caso di fallimento terapeutico entro i primi tre mesi di terapia, la ditta si farà carico del costo della terapia.

Somministrazione

Il trattamento con vemurafenib deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con vemurafenib, si deve accertare la presenza della mutazione BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato.

Posologia

La dose raccomandata di vemurafenib è di 960 mg (4 compresse da 240 mg) due volte al giorno (equivalente a un dosaggio giornaliero complessivo di 1.920 mg). Vemurafenib può essere assunto durante o lontano dai pasti, tuttavia deve essere evitata una costante assunzione di entrambe le dosi giornaliere a stomaco vuoto.

Durata del trattamento

Il trattamento con vemurafenib deve protrarsi fino alla progressione della patologia o allo sviluppo di un livello inaccettabile di tossicità.

Correzioni della posologia

È possibile che la gestione di reazioni avverse da farmaco o il prolungamento dell'intervallo QTc richiedano una riduzione della dose, l'interruzione temporanea e/o la cessazione del trattamento. Non sono raccomandate correzioni della posologia che comportino una dose inferiore a 480 mg due volte al giorno. Qualora il paziente sviluppi un carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC), si raccomanda di continuare il trattamento senza modificare la dose di vemurafenib.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

È stato condotto uno studio clinico di fase III (NO25026), randomizzato, controllato in aperto, su pazienti mai trattati, affetti da melanoma metastatico in stadio III o IV, con mutazione del BRAF V600E, con performance status ECOG di 0 o 1.

Sono stati arruolati 675 pazienti randomizzati a ricevere dacarbazina (1000 mg/m² ev ogni 3 settimane) o vemurafenib (960 mg per os bid). Erano previste riduzioni di dose in caso di tossicità di grado 2 o più severa, per entrambi i bracci.

Per il vemurafenib era prevista l'interruzione del trattamento sino alla risoluzione della tossicità almeno sino a grado 1, e si riprendeva il trattamento con 720 mg bid (o 480 mg in caso di tossicità di grado 4 o se si ripresentava l'evento avverso).

Per la dacarbazina era prevista l'interruzione del trattamento in caso di reazioni avverse di grado 3 o 4 con ripresa del trattamento dopo 1 settimana dal momento della risoluzione al grado 1 (a dose piena) o a grado 2 (75% della dose) o al 75% in caso di neutropenia di grado 4.

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

Endpoints primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (PFS); endpoints secondari erano il tasso di risposta, la durata della risposta e il tempo alla risposta, la sicurezza e la tollerabilità.

Sono state previste 3 analisi per l'OS, l'analisi dei dati al 30 dicembre 2010, ha mostrato come la OS era dell' 84% (95%CI: 79-89%) nel braccio vemurafenib vs 64% (95%CI: 56-73%) del braccio dacarbazina, con hazard ratio (HR) di 0.37 (95% CI; 0,26-0,55; $p<0,001$, con una riduzione del rischio di morte del 63% ($p<0.001$) a favore del vemurafenib.

È stata valutata la PFS su 549 pazienti: i pazienti del braccio vemurafenib hanno mostrato una riduzione nella progressione del tumore (HR 0,26; 95% CI 0,20-0,33; $p<0,001$). La PFS media era di 5,3 mesi nel braccio vemurafenib e 1,6 in quello dacarbazina.

Il tasso di risposta è stato misurato su 439 pazienti: 106 pazienti su 219 (48%) nel braccio vemurafenib hanno mostrato una risposta obiettiva (2 risposta completa e 104 risposta parziale); nel braccio dacarbazina solo 12 su 220 pazienti (5%; CI 95%, 3-9) hanno avuto una risposta parziale.

Dopo la revisione di questi dati è stato concesso il crossover dei pazienti dal braccio dacarbazina al braccio vemurafenib.

I dati raccolti a marzo 2011, che includevano 50 pazienti passati da dacarbazina a vemurafenib, hanno evidenziato come l'HR per la sopravvivenza globale fosse di 0,44 (95% CI 0,33-0,59) a favore del vemurafenib.

L'analisi dei dati a ottobre 2011, che comprendono 81 pazienti passati dalla dacarbazina a vemurafenib, mostrano che la OS era di 13,2 mesi per vemurafenib vs 9,6 mesi per dacarbazina (HR 0,62; 95% CI 0,49-0,77).

Gli effetti avversi più comuni con vemurafenib sono stati artralgia, fatigue, rash cutanei, fotosensibilizzazione. Il 18% dei pazienti ha presentato carcinoma squamo cellulare e/o cheratocantoma che sono stati asportati chirurgicamente.

Gli effetti avversi più comuni con dacarbazina sono stati fatigue, nausea, vomito e neutropenia.

Nel 38% dei pazienti in trattamento con vemurafenib e nel 16% dei pazienti con dacarbazina è stata necessaria la modifica del dosaggio o l'interruzione del trattamento a causa degli effetti collaterali.

Sui pazienti pretrattati è stato condotto uno studio di Fase II multicentrico (NP22657) che ha arruolato 132 pazienti con mutazione BRAF V600, presentato come studio di supporto.

L'endpoint primario era il tasso di risposta, endpoint secondario era la sopravvivenza globale.

Con un follow up medio di 12,9 mesi, il tasso di risposta è stato del 53% (95% CI, 44-62; 6% risposta completa e 47% risposta parziale); la durata media della risposta è stata di 6,7 mesi (95% CI, 5,6-8,6) e la PFS media è stata di 6,8 mesi (95% CI, 5,6-8,1).

La OS è stata di 15,9 mesi (95% CI, 11,6-18,3); il tasso di OS era del 77% a 6 mesi (95% CI, 70-85), 58% a 12 mesi (95% CI, 49-67)

Gli effetti avversi più comuni sono stati artralgia, rash cutanei, reazioni di fotosensibilità, fatigue e alopecia; 34 pazienti (26%) hanno presentato un tumore cutaneo squamo cellulare o un cheratocantoma.

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

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

L'unico studio disponibile è quello vs dacarbazina, trattamento standard del melanoma metastatico, rispetto a cui vemurafenib si è dimostrato superiore in maniera statisticamente significativa.

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

Il vemurafenib è un inibitore della tirosin chinasi BRAF con mutazione V600, pertanto rappresenta una terapia mirata verso un sottogruppo di pazienti; si è mostrato superiore al trattamento standard di prima linea del melanoma metastatico o inoperabile, e ha mostrato una discreta efficacia anche nel trattamento in seconda linea.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

NOME COMMERCIALE	PRINCIPIO ATTIVO	DOSE	COSTO/cf	COSTO/MESE	COSTO/ 6 MESI
Zelboraf 56 cpr 240 mg	Vemurafenib	4 cpr bid (pari a 1920 mg)	€ 2.075,75*	€ 8.896,07	€ 53.376,43
Deticene fl	Dacarbazina	1000 mg/m ²	0 [§]	0	0

* Prezzo ex-factory

§ La dacarbazina viene fornita gratuitamente in quanto non più in produzione in Italia

Il numero di pazienti che si prevede di trattare in Sardegna è di 16.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Vemurafenib ha dimostrato in maniera statisticamente significativa efficacia superiore rispetto a dacarbazina.

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

9. BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia 2013 AIOM - AIRTUM
2. NCCN Guidelines Melanoma version 1.2014
3. AIOM Linee Guida Melanoma 2012
4. Zelboraf® EPAR
5. Zelboraf® EMEA assessment report
6. Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. New Eng J Med; 364; June 30, 2011. BRIM-3
7. Sosman JA et Al. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. NEngl J Med 2012;366:707-14.