

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI VANDETANIB ATC L01XE12

(CAPRELSA®)

Presentata da: Prof. Stefano Mariotti – Direttore Struttura Complessa Endocrinologia AOU Cagliari

In data: settembre 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Vandetanib rappresenta l'unica opzione terapeutica efficace per il trattamento del carcinoma midollare tiroideo non resecabile considerata la scarsa risposta della patologia ad altri agenti chemioterapici tradizionali”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) rappresenta il 5-10% dei tumori tiroidei. In Italia il CMT colpisce circa 200 individui ogni anno e si manifesta frequentemente in età giovanile. Origina dalle cellule C della tiroide che secernono calcitonina. Esistono due forme di carcinoma midollare della tiroide: la *forma sporadica* (75%) e la *forma familiare* (25%), con differenti risvolti diagnostico terapeutici. La forma sporadica ha un picco d'incidenza alla quinta e sesta decade di età e, di solito, si presenta come un nodulo singolo, unilaterale, scintigraficamente freddo, con metastasi linfonodali frequenti alla diagnosi, sindrome diarroica spesso presente e calcificazioni del nodulo tiroideo. La forma familiare si manifesta più frequentemente nella seconda e terza decade nell'ambito della sindrome endocrina multipla MEN 2B, con manifestazioni anche in età pediatrica; la neoplasia è multifocale e bilaterale e viene trasmessa con modalità autosomica dominante. Il CMT familiare ha una trasmissione autosomica dominante con un'elevata penetranza, maggiore del 90%, con variabile espressività. Vi sono, inoltre, altri fattori genetici che condizionano il grado di penetranza del CMT, come l'omozigosi o l'eterozigosi delle mutazioni del gene RET ed anche la presenza di polimorfismi genetici. La diagnosi differenziale tra le diverse forme di CMT è importante sia per il trattamento che per il follow-up del paziente, sia per le scelte terapeutiche da seguire. In genere, i tumori tiroidei non sono aggressivi e sono caratterizzati da una lenta progressione. La scoperta della mutazione nel gene RET ha permesso di riconoscere precocemente il carcinoma midollare familiare. Il CMT può metastatizzare ai linfonodi paratracheali e cervicali, al fegato, al polmone e alle ossa negli stadi avanzati della malattia.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La tiroidectomia totale è la strategia di prima linea in caso di CMT associata a svuotamento linfonodale del compartimento centrale. Il trattamento post-operatorio consiste nella terapia ormonale sostitutiva perenne per compensare la mancata produzione di ormoni tiroidei. Nelle forme metastatiche multiple, non trattabili chirurgicamente, lo schema di polichemioterapia più comune prevede l'uso di doxorubicina e cisplatino con tassi di risposta del 20% ca.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Vandetanib è indicato per il trattamento dei pazienti con CMT aggressivo e sintomatico, non asportabile

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

chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico. Per i pazienti in cui la mutazione del gene Rearranged during Transfection (RET) non è nota o è negativa, deve essere preso in considerazione un possibile beneficio minore prima di decidere il trattamento individuale.

Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di vandetanib è di una compressa da 300mg al giorno eventualmente riducibile a 200mg o 100mg al giorno in caso di eventi avversi che non necessitino la sospensione completa del trattamento. La terapia ha durata indefinita o comunque fino alla perdita di efficacia della stessa.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza di vandetanib sono state valutate principalmente in uno studio pivotale di fase III: studio 58. Lo studio era randomizzato, controllato in doppio cieco. Sono stati arruolati pazienti adulti con CMT localmente avanzato o metastatico. Criteri di inclusione erano una massa tumorale misurabile al baseline e un livello di CTN ≥ 500 pg/mL che indicasse lo stadio avanzato della malattia, aspettativa di vita ≥ 12 settimane. L'uso del placebo nel braccio di controllo è stato giustificato dalla mancanza di una terapia standard ufficialmente validata. Successivamente ad una analisi ad interim i pazienti potevano proseguire lo studio nella fase in aperto. Sono stati randomizzati 330 pazienti, assegnati nella proporzione ~2 to 1 a ricevere 300mg/die di vandetanib (n=231) o placebo (n=99). Tra tutti i pazienti di cui è stato possibile valutare la mutazione RET, erano positivi il 98,6% (137/139) nel braccio vandetanib e il 89,3% (50/56) nel braccio placebo. Il ~20% dei soggetti non aveva ricevuto alcuna chemioterapia; il 90% era tiroidectomizzato, linfadenectomizzato il 74-80%; l' ~80% aveva ricevuto radioterapia e il ~4% radioimmunoterapia. La percentuale di soggetti con metastasi distanti era del 93,5% in vandetanib e del 97% in placebo.

La risposta è stata valutata mediante RECIST. L'endpoint primario era la Progression Free Survival (PFS) valutata nella popolazione intention to treat sulla base della valutazione centralizzata del RECIST. L'analisi primaria includeva la valutazione dei pazienti randomizzati a placebo che avevano successivamente scelto lo switch in aperto a vandetanib. La durata del follow up è stata di ~104 settimana.

La differenza nel PFS, basata sulla valutazione centralizzata dei dati di Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), è stata significativa e a favore di vandetanib (HR [Hazard Ratio] = 0.46 [95% CI: 0.31, 0.69]; p=0.0001). La progressione è stata riportata nel 31,6% (73/231) dei pazienti nel braccio vandetanib e nel 51% (51/100) nel braccio placebo. Il 10% dei pazienti (23) hanno ricevuto vandetanib in aperto e 26 (26%) nel braccio inizialmente in placebo. La mediana del periodo PFS nel braccio vandetanib non è stata calcolata con l'analisi di Kaplan Mayer poiché al momento del cut-off si erano verificati troppo pochi eventi quindi è stata stimata usando il modello di sopravvivenza di Weibull. Il modello ha condotto ad una previsione mediana di 30,5 mesi nei pazienti assegnati a vandetanib mentre l'analisi KM condotta su placebo ha ottenuto una PFS mediana di 19,3 mesi. Nello studio 58 per l'analisi primaria della Progression Free Survival è stato utilizzato il log rank test non aggiustato, basato sul RECIST, includendo la valutazione operata durante la fase in aperto con i pazienti inizialmente randomizzati a placebo e in seguito assegnati a vandetanib. Un totale di 58/100 soggetti

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

inizialmente nel braccio placebo e 44/231 di pazienti inizialmente randomizzati a vandetanib hanno optato per la prosecuzione open label con vandetanib; questo sia in presenza che in assenza di progressione della malattia. Seguendo l'emendamento 6 al protocollo, gli sperimentatori avevano la possibilità di transitare dal doppio cieco al disegno in aperto in seguito alla analisi dei risultati. La decisione di basare l'analisi primaria sui dati RECIST sia dei soggetti randomizzati che dalla fase in aperto è considerata inusuale. Conseguentemente, in alcuni pazienti inizialmente randomizzati a placebo la valutazione è stata operata solo dopo lo switch a vandetanib. Questa modalità di conduzione dello studio può dar luogo a bias favorevoli all'esito con vandetanib durante l'analisi di sensibilità per il PFS. Non vi è stata differenza statisticamente significativa tra le due coorti negli outcome secondari; in particolare in termini di overall survival (la storia naturale della malattia con una lenta progressione suggerisce però che una eventuale differenza emergerebbe solo dopo trattamenti prolungati). In assenza di un gruppo di controllo è di difficile interpretazione il dato degli outcomes di efficacia nei due studi di fase II 8 e 68.

La progressione è stata rilevata in 73/231 soggetti assegnati a vandetanib (31.6%) e in 51/100 soggetti assegnati a placebo, con hazard ratio di 0.46 (95% CI, 0.31-0.69) favorevole a vandetanib. La FDA ha rielaborato i dati di efficacia includendo solo i dati del periodo randomizzato ottenendo comunque esiti a favore di vandetanib. Riguardo la overall survival (OS) (un'altra valutazione è prevista quando saranno disponibili dati più maturi) i risultati iniziali mostrano che il 13.9% soggetti in vandetanib e il 16% in placebo sono deceduti. Non è stata effettuata una analisi per sottogruppi. La valutazione finale potrebbe essere stata viziata da bias dovuti all'inclusione dei dati in aperto. Il tasso di risposta parziale (ORR) è stato del 45% per vandetanib (104/231) e del 13% per il placebo (13/100), con odds ratio 5.5 (95% CI 3.0-10.8). Non vi sono state risposte complete.

Il tempo di peggioramento delle sensazioni dolorose è stato misurato sulla base dell'uso di oppioidi e di scale di valutazione validata. Gli outcome sono stati favorevoli a vandetanib in quanto la mediana del tempo trascorso fino a peggioramento del dolore è stata di 7.85 mesi vs 3.25 mesi con placebo.

Altri endpoints di efficacia sono stati la valutazione dei livelli di CTN e CEA ridotti sensibilmente da vandetanib ma non da placebo. La maggior parte delle risposte ai livelli di CTN sono state parziali (riduzione del 50% rispetto al basale) ma 3 soggetti su 231 in vandetanib (e nessuno in placebo) hanno avuto una completa normalizzazione e del CTN. Risultati simili sono stati ottenuti per la CEA.

Il 13.9% dei pazienti nel braccio vandetanib e il 15.2% nel braccio in placebo sono morti, la maggior parte per motivi correlati al CMT ma 8/32 morti nel braccio vandetanib e 1/15 nel braccio placebo sono state morti non correlata a CMT. I dati dello studio mostrano che allo steady state dopo somministrazione di 300 mg/die, l'incremento del tratto QTc può variare da ~26 ms (QTcB) a 34 ms (QTcF). L'incremento massimo è stato segnalato mediamente alla 12ma settimana di trattamento. Un paziente maschio nel braccio vandetanib è deceduto a seguito di collasso cardiocircolatorio preceduto da un prolungamento del tratto QT osservato sia durante il trattamento che per ~1 una settimana tra la sospensione del farmaco e la morte. Terapie farmacologiche concomitanti è potenzialmente confondenti erano a base di amitriptilina e amiodarone. La co-somministrazione con ondansetron (valutata alla dose di 32 mg IV) determina un incremento della Cmax di

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

quest'ultimo (26-36%) e causa un effetto additivo nel prolungamento del QTc. Nello studio 58 le reazioni avverse correlate a prolungamento del tratto QT hanno riguardato l'8.6% dei pazienti assegnati a vandetanib e il 3% dei pazienti assegnati a placebo. Nel braccio vandetanib, 54 (23.4%) pazienti hanno necessitato di una riduzione della dose a causa di EA contro l'1.0% dei pazienti nel braccio placebo. In particolare gli EA più comuni che hanno condizionato il dosaggio sono stati prolungamento del tratto QT, rash cutaneo e diarrea. L'interruzione del trattamento dovuta a EA è stata del 12,1% nel braccio vandetanib e del 3.0% nel braccio placebo. La frequenza di EA è stata del 96.1% nel braccio vandetanib e del 59.6% nel braccio placebo. Il metabolita principale è il N-demetil vandetanib derivante dal CYP3A4; la forma demetilata mostra un'attività simile alla molecola originaria. Relativamente alla metabolizzazione con il CYP3A4 è stata testata l'interazione con itraconazolo. I risultati non evidenziano variazioni nell'AUC e nella Cmax di vandetanib che può essere co-somministrato per estensione con inibitori del CYP3A4. L'interazione con rifampicina invece mostra una riduzione del ~ 40% nella AUC di vandetanib quindi è sconsigliata la co-somministrazione con induttori del CYP3A4. Vandetanib può causare prolungamento dell'intervallo QT e indurre ipertensione; può inoltre ridurre la motilità del tratto GI, interferire con l'escrezione urinaria di proteine ed elettroliti, inibire l'escrezione di substrati del carrier OCT2 (es metformina, pindololo, creatinina). Vandetanib ha una elevata affinità per i recettori H1, H2, α 2A, α 2B and α 2C. La solubilità di vandetanib diminuisce con l'aumentare del pH, pertanto, pur non disponendo di studi farmacocinetici specifici, è sconsigliata la co-somministrazione con farmaci che elevano il pH gastrico.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Non ci sono attualmente altri farmaci autorizzati.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il profilo rischio-beneficio di vandetanib è favorevole. L'incremento mediano del PFS di 11,2 mesi è un importante beneficio clinico considerata l'assenza di altri trattamenti approvati per il trattamento del CMT non resecabile localmente avanzato o metastatico. I rischi del trattamento sono significativi ma gestibili con opportuni trattamenti sintomatici o con la riduzione del dosaggio. La gestione del rischio cardiovascolare può essere ottimizzata mediante la preselezione dei pazienti sulla base dei fattori di rischio. In confronto con altri inibitori della tirosin kinasi, che sono in fase di studio avanzato già approvati per terapie antitumorali, vandetanib ha una attività comparabile con gefitinib vs EGFR, con sunitinib e cediranib vs RET, e con sorafenib, motesanib e sunitinib vs VEGFR-2. Alcune mutazioni del RET (ad es. RET V804L e V804M) determinano resistenza a vandetanib mentre altre mutazioni (ad es L858R) sono attivanti e conferiscono maggiore sensibilità a vandetanib. In EU la procedura di Approvazione Centralizzata datata febbraio 2012, è condizionata dalla conclusione di uno studio in aperto che confronti efficacia e sicurezza in pazienti affetti da CMT RET positivi e RET negativi.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Previsto cost sharing a 6 mesi: pay back con nota di accredito al 30% a carico dell'azienda per tutti i pazienti

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

dopo 6 mesi di trattamento sulla base delle schede di monitoraggio.

Specialità	Prezzo SSR Ex-Factory*	Spesa aggiuntiva per 1 anno/paziente
Caprelsa 30cpr 100mg	€ 1.833,33	€ 21.999,96
Caprelsa 30cpr 300mg	€ 5.000,00	€ 60.000,00

da CFO aggiornato ottobre 2013

7. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Il profilo rischio-beneficio di vandetanib è favorevole, l'incremento mediano del PFS di 11,2 mesi è un importante beneficio clinico considerata l'assenza di altri trattamenti approvati nel CMT non resecabile localmente avanzato o metastatico.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kloos RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009 Jun;19(6):565-612.
2. Schlumberger M et al. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Jan;4(1):22-32.
3. Pacini F et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii110-9.
4. Schlumberger M et al. 2012 European Thyroid Association Guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2012 Jan;1:5-14
5. Wells SA et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):767-72.
6. Robinson BG et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2664-71
7. Brassard M et al. Role of vandetanib in the management of medullary thyroid cancer. *Biologics*. 2012;6:59-66
8. Wells SA et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):134-41.