

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI AXITINIB L01XE17 (INLYTA®)

Presentata da: dott.ssa Francesca Capelli – U.O. Oncologia Osp Zonchello ASL 3 NUORO

In data marzo 2014

Per le seguenti motivazioni:

“Axitinib si è dimostrato superiore nella capacità di prolungare la sopravvivenza libera da malattia (PFS) rispetto a sorafenib”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

In Italia il 2-3% delle neoplasie maligne è costituito da carcinomi renali con 9500 nuovi casi nel 2012.

Il tipo istologico prevalente (circa 85%) è quello a cellule chiare anche se comunemente si verifica la copresenza di diversi sottotipi istologici.

La prevalenza e la mortalità sono praticamente il doppio nel genere maschile (11,4/100.000 vs 5,04/100.000 e 5,4/100.000 vs 2,4/100.000 rispettivamente) ed aumentano con l'età.

Il 30% delle diagnosi sono di tipo metastatico e pertanto presentano una cattiva prognosi. Infatti la sopravvivenza dei pazienti a 5 anni dalla diagnosi di malattia metastatica era del 5-15% prima dell'avvento dei nuovi farmaci.

In Sardegna si stimano complessivamente 150-180 nuovi casi all'anno di cui circa 80 eleggibili per trattamenti di prima linea e 40 richiedenti trattamenti di seconda linea.

Axitinib è un nuovo inibitore della tirosin chinasi selettivo (TKI) dei recettori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) che sono coinvolti nella angiogenesi patologica, nella crescita tumorale e nella progressione metastatica del tumore.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La European Association of Urology (EAU) ha pubblicato l'aggiornamento delle linee guida EAU per il trattamento del carcinoma renale a marzo 2013. Per il trattamento in prima linea di carcinoma delle cellule renali a rischio metastatico basso o moderato viene raccomandato: sunitinib, bevacizumab più interferon-alpha o pazopanib. Dopo una terapia a base di citochine sono raccomandati in seconda linea di trattamento sorafenib, pazopanib e axitinib.

Axitinib e everolimus sono raccomandati come seconda linea di trattamento dopo fallimento degli inibitori della tirosin chinasi: sorafenib, pazopanib e sunitinib.

La European Society for Medical Oncology (ESMO) ha pubblicato le linee guida della pratica clinica “Renal cell carcinomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup” a giugno 2012. In esse ci sono le raccomandazioni per il trattamento della malattia metastatica:

- seconda linea di trattamento dopo citochine (ridotto numero di pazienti in quanto la terapia VEGF-targeted è attualmente lo “standard of care” di prima linea) con sorafenib, pazopanib, axitinib e sunitinib.
- seconda linea di trattamento dopo VEGF-targeted con everolimus e axitinib

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Axitinib è indicato per il trattamento del carcinoma renale (RCC) avanzato nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina.

Fascia H. Forma orale con due dosaggi 5mg e 1mg

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg due volte al giorno, assunti a distanza di circa 12 ore. La dose può essere variata a seconda della risposta del paziente.

Il farmaco è sottoposto a Registro AIFA e il costo del farmaco può essere parzialmente rimborsato dalla ditta farmaceutica Pfizer con la formula "PAYMENT BY RESULT" dopo fallimento della terapia entro i primi tre mesi di trattamento.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Lo studio registrativo è un RCT (studio AXIS), internazionale e multicentrico, open label, di fase III, che ha comparato le performance di efficacia e sicurezza del farmaco in studio con il sorafenib, nella seconda linea di trattamento. Sono stati arruolati pazienti di almeno 18 anni con RCC confermato istologicamente e citologicamente, con una componente di cellule chiare, a cui era stata diagnosticata malattia progressiva definita dai criteri della valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) dopo aver ricevuto una prima linea di trattamento con sunitinib, bevacizumab + interferon alfa, temsirolimus o citochine. Tutti i pazienti avevano un performance status ECOG di 0 o 1. I pazienti sono stati stratificati per tipo di prima linea di trattamento e performance status ECOG, e randomizzati a ricevere axitinib (n=361) o sorafenib (n=362) in modalità open-label.

La dose iniziale di axitinib bid poteva essere titolata dai ricercatori e portata a 7 mg bid e poi 10mg bid nei pazienti senza eventi avversi di grado >2 per 2 settimane fino a che la pressione arteriosa si manteneva 150/90 mmHg o fino a che il trattamento antiipertensivo veniva utilizzato.

Le dosi dei farmaci potevano essere ridotte per eventi avversi. I trattamenti sono proseguiti finché non è intervenuta progressione della malattia, tossicità inaccettabile, revoca del consenso o morte. Eventuali trattamenti post studio sono stati permessi a discrezione del ricercatore

L'outcome primario analizzato è stata la sopravvivenza libera da malattia (PFS), definita come il tempo intercorso dalla randomizzazione fino alla progressione della malattia primaria (in accordo ai criteri RECIST) o morte per ogni causa.

All'analisi di PFS primaria, dopo 402 eventi primari, e durata mediana del trattamento di 6.4 mesi con axitinib e 5.0 mesi con sorafenib, la progressione della malattia è avvenuta nel 53% (192/361) per i trattati con axitinib e nel 58% (210/362) per i trattati con sorafenib. La PFS mediana è stata significativamente più lunga tra i trattati con axitinib paragonati al gruppo sorafenib: 6.7 mesi vs 4.7 mesi rispettivamente; hazard ratio (HR) 0.66 (95% CI: 0.54- 0.81), $p < 0.0001$.

Nel sottogruppo che aveva precedentemente ricevuto il trattamento con sunitinib (n=389), la PFS mediana è stata significativamente più lunga rispetto al gruppo axitinib: 4.8 mesi vs 3.4 mesi rispettivamente; HR 0.74 (95% CI: 0.57 - 0.96), $p = 0.0107$. Nel sottogruppo che aveva precedentemente ricevuto il trattamento con citochine

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

(n=251), la PFS mediana è stata significativamente più lunga rispetto al gruppo axitinib: 12.1 mesi versus 6.5 mesi rispettivamente; HR 0.46 (95% CI: 0.32 - 0.68), $p<0.0001$.

Nei sottogruppi più ristretti trattati preventivamente con bevacizumab (n=59) e temsirolimus (n=24) le differenze rispetto al farmaco in studio non sono state significative. Il trend registrato per l'HR per PFS era a favore di axitinib rispetto a sorafenib, almeno numericamente (anche se non significativo) in tutti i sottogruppi demografici eccetto per i pazienti che avevano ricevuto bevacizumab.

L'outcome secondario analizzato è stato la sopravvivenza globale che non differisce axitinib e sorafenib sia nella popolazione totale in studio che nei sottogruppi di pazienti che avevano ricevuto precedentemente sunitinib o citochine in prima linea.

All'analisi finale di sopravvivenza il 58% (211/361) dei trattati con axitinib e il 59% (214/362) dei trattati con sorafenib sono deceduti. La sopravvivenza totale mediana è stata di 20.1 mesi vs 19.2 mesi rispettivamente; HR 0.97 (95% CI: 0.80 - 1.17). Nel sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con sunitinib, la sopravvivenza totale mediana è stata di 15.2 mesi vs 16.5 mesi rispettivamente HR 1.00 (95% CI: 0.78 - 1.27), e nel sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con citochine, 29.4 mesi vs 27.8 months respectively: HR 0.81 (95% CI: 0.56 - 1.19).

L'altro endpoint secondario è stato il tasso di risposta obiettivo, definito come risposta parziale o completa confermata in accordo ai criteri RECIST. Questo endpoint è stato significativamente superiore nei pazienti del gruppo axitinib rispetto al gruppo sorafenib 19% (70/361) versus 9.4% (34/362) rispettivamente, $p=0.0001$.

Nei pazienti precedentemente trattati con sunitinib, il tasso di risposta obiettivo è stato 13% (25/194) e 8.7% (17/195) rispettivamente ($p=0.09$), e nei pazienti precedentemente trattati con citochine è stato del 36% (45/126) e del 17% (21/125) rispettivamente ($p=0.0003$).

Nella popolazione totale in studio, la durata della risposta è stata di 11 mesi nel gruppo axitinib e di 10.6 mesi nel gruppo sorafenib.

La qualità di vita è stata misurata attraverso il "Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index" (FKSI) e la sua sottoscala (FKSI-DRS) e la EuroQol (EQ-5D) e non sono state rilevate differenze significative tra axitinib e sorafenib in questi outcome.

Sempre nello studio AXIS è stato valutato il profilo di sicurezza del farmaco ed è stato riportato che nel 91% dei trattati con axitinib (325/359) e nel 95% dei trattati con sorafenib (336/355) si sono verificati degli effetti collaterali. Il livello 3 di gravità di questi si è verificato nel 49% (177/359) e nel 53% (189/355) dei pazienti rispettivamente.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata riportata per il 9.2% (33/359) del gruppo axitinib e nel 13% (46/355) del gruppo sorafenib.

Un aggiornamento dell'analisi dei risultati, con i dati di febbraio 2011, indica che il 4.7% dei pazienti in trattamento con axitinib e il 9.3% dei pazienti in trattamento con sorafenib ha interrotto per eventi avversi.

Gli eventi avversi che sono stati rilevati più frequentemente tra i trattati con il farmaco in studio sono stati ipertensione (39% versus 29%), nausea (29% versus 18%), disfonia (28% versus 12%) e ipotiroidismo (18% versus 6.8%). Mentre gli eventi avversi rilevati in maniera meno frequente sono stati sindrome

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

eritrodisestesica palmare-plantare (27% versus 51%), alopecia (3.3% versus 32%) e rash (12% versus 31%). Tra questi eventi avversi i più gravi sono stati ipertensione, diarrea e fatigue nel gruppo axitinib e sindrome eritrodisestesica palmare-plantare, ipofosfatemia, elevazione della lipasi e ipertensione nel gruppo sorafenib. Nel gruppo axitinib i più seri eventi avversi sono stati emorragia (11%: sia GI che cerebrale e emoptisi), eventi tromboembolici venosi (1.9%) e arteriosi (1.1%), sindrome encefalopatica reversibile posteriore (0.4%), perforazione gastrointestinale e formazione della fistole (0.3%), crisi ipertensiva (<1%). Non sono state riportate morti per tossicità del farmaco axitinib mentre due casi si sono verificati nel gruppo sorafenib. Tuttavia si sono verificati quattro decessi per cause sconosciute e non correlate al trattamento nel gruppo axitinib e 5 nel gruppo sorafenib.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

L'unico confronto in RCT con altri farmaci impiegati per le stesse indicazioni è quello effettuato nello studio registrativo AXIS. La performance di axitinib vs altro inibitore della tirosin chinasi sorafenib in termini di PFS è risultata significativa ma di piccola entità (mediana of 4.8 mesi versus 3.4 mesi: differenza 1.4 mesi).

L'efficacia del trattamento è risultata superiore nel sottogruppo con trattamento precedente con citochine (differenza 5.6 mesi). Tuttavia l'uso delle citochine in prima linea per la malattia avanzata è stato ormai rimpiazzato dai trattamenti VEGF-targeted e per questo il numero di pazienti che può trarre un reale beneficio dal trattamento con axitinib è limitato. Inoltre i pazienti pretrattati con temsirolimus e bevacizumab sono risultati troppo pochi per confermare l'efficacia in queste circostanze (risultato non significativo).

Gli altri farmaci che sono autorizzati per l'uso in seconda linea del carcinoma renale sono: everolimus (dopo trattamento con VEGF recettore), sorafenib, sunitinib (dopo le citochine), e pazopanib (in prima e seconda linea dopo citochine).

L'introduzione di axitinib è una opzione di seconda linea per i pazienti con malattia avanzata con un buon performance status la cui malattia non ha risposto a una prima linea con sunitinib, o con terapia con citochine. Alcuni membri della CHMP hanno espresso incertezza sul razionale per selezionare un altro inibitore della tirosin chinasi in seconda linea dopo un iniziale trattamento con inibitore della tirosin chinasi a causa di possibilità di resistenza crociata.

Nel REPORT sul farmaco della Scottish Medicines Consortium (NHS) sono riportati due confronti indiretti, in termini di PFS e OS rispetto alla miglior alternativa di cura di supporto: uno di questi è stato condotto nei pazienti refrattari alle citochine e l'altro nei pazienti refrattari a sunitinib.

Nei pazienti refrattari alle citochine i dati provengono dal sottogruppo di pazienti dello studio AXIS (axitinib versus sorafenib) e dallo studio TARGET (sorafenib versus placebo, nel quale il placebo è stato usato come miglior alternativa di cura di supporto).

Sono da rilevare differenze tra i due studi: precedenti trattamenti, punteggio di rischio in base a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC), ECOG performance status e trattamenti post studio.

I risultati indicano che axitinib migliora in maniera significativa PFS e OS rispetto alla migliore alternativa di supporto ma i risultati di OS potrebbero essere meno robusti a causa del cross-over e ai trattamenti post-studio.

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

Nei pazienti refrattari a sunitinib è stata applicata una nuova metodica (paragone simulato dei trattamenti) usando i dati del sottogruppo di pazienti dello studio AXIS (axitinib versus sorafenib) e quelli dello studio RECORD-1 (everolimus versus migliore alternativa di supporto).

Sono da rilevare differenze tra i due studi: linee dei trattamenti precedenti (pazienti in RECORD-1 sono stati pesantemente pretrattati) e trattamenti post- studio. I risultati indicano che i benefici di axitinib su PFS e OS sono superiori rispetto alla migliore alternativa di supporto quando paragonati al sorafenib. I risultati per la OS potrebbero essere meno robusti a causa del cross-over e dei trattamenti post-studio. La PFS calcolata con questa metodica per la migliore alternativa di supporto è risultata inferiore di quanto aspettato. La Scottish Medicines Consortium ha comunque rilevato alcune incertezze su questa metodica

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Lo studio registrativo ha diverse limitazioni che possono rendere meno applicabile alla pratica clinica quanto riportato tra i risultati. In primo luogo la popolazione selezionata non ha un'uniformità di trattamenti precedenti e il performance status dei pazienti poteva essere solo 0 o 1 e pertanto l'efficacia del trattamento in pazienti con performance status diverso non è nota. I pazienti reclutati avevano una componente istologica prevalente di cellule chiare 1 e pertanto l'efficacia del trattamento in pazienti con carcinoma renale con componente istologica differente non è nota. Sono inoltre stati esclusi dallo studio i pazienti con metastasi nel sistema nervoso centrale

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo e Specialità medicinale	Prezzo massimo di acquisto SSN (confezione)	Prezzo massimo di acquisto SSN (unità posologica)	Costo die*	Costo annuale del trattamento*
AXITINIB 5mg orally twice daily (INLYTA 56cp 5mg)	€ 3.014,45 (56cp)	€ 53,83	€ 107,66	€ 39.295,51
SUNITINIB 50mg orally daily for 4 weeks and then 2 week rest (6-week cycle) (SUTENT 30cp) I° LINEA	€ 5.100,64 (30cp)	€ 170,02	€ 170,02	€ 85.690,75
SORAFENIB 400mg /2cp orally twice daily (NEXAVAR)	€ 3.214,71 (112cp)	€ 28,70	€ 114,81	€ 41.906,04
EVEROLIMUS 10mg orally daily (AFINITOR)	€ 3.465,6 (30cp)	€ 115,50	€ 115,50	€ 42.164,80
PAZOPANIB 800mg /2cp orally daily (VOTRIENT) I° LINEA	€ 1.639,61 (30cp)	€ 54,65	€ 109,31	€ 39.897,18

* calcolato sul prezzo massimo di acquisto SSN (Fonte AIFA)

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Axitinib è una opzione terapeutica di seconda linea per i pazienti con malattia avanzata con un buon performance status ed ha un costo inferiore rispetto ai competitor.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; DOI:10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
3. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:552-62.
4. Cella D, Escudier B, Rini B et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. British Journal Cancer 2013;108:1571-8.
5. European Medicines Agency European Public Assessment Report (EPAR) for Inlyta® EMEA/H/C/002406 www.ema.europa.eu [accessed 7 November 2012]
6. Ljungberg B, Bensalah K, Bex et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma (2013). Available from www.uroweb.org [Accessed 10 June 2013]
7. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 (suppl 7):vii65-vii71.
8. National Institute for Health & Clinical Excellence. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 178. August 2009.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-34.
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009; DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449-56.
12. -. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2010;116:4256-65.