

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PALIFERMIN ATC V03AF08 (KEPIVANCE®)

Presentata da Commissione Prontuario Terapeutico Provinciale Cagliari

In data : Novembre 2008

Per le seguenti motivazioni :

“Palifermin rappresenta una nuova classe di farmaci con meccanismo d'azione innovativo. E' l'unico farmaco attualmente indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosità orale nei pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono terapia mieloablattiva con supporto di cellule staminali emopoietiche autologhe.”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La mucosite è una complicanza che colpisce approssimativamente il 35-40% dei pazienti che ricevono chemio-radioterapia, ma la frequenza può essere più alta nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. Si manifesta, a livello del cavo orale, della gola o dell'intero tratto gastro-intestinale, inizialmente con eritema della mucosa buccale o del palato molle accompagnato da sensazione di bruciore, successivamente i sintomi si possono aggravare, possono causare dolore severo con aumentato utilizzo di analgesici oppioidi e nutrizione parenterale totale, prolungamento dell'ospedalizzazione, riduzione della qualità della vita, infezioni secondarie locali del sangue o in altri organi.

Numerosi fattori influenzano l'estensione e la severità della mucosità: farmaci utilizzati, dosi, modalità, via e frequenza di somministrazione, tollerabilità individuale. I farmaci più frequentemente associati a mucosite sono: citosina arabinoside, doxorubicina, etoposide, 5FU, metotrexate. Anche la *Total Body Irradiation* (TBI) nei regimi di condizionamento pre-trapianto è considerata fattore di rischio.

La severità della mucosite si valuta con vari sistemi di *grading* che considerano sia dati oggettivi che soggettivi: WHO criteria, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, University of Nebraska Oral Assessment Score.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le strategie terapeutiche utilizzate per la profilassi della mucosite orale sono molteplici, ma supportate da evidenze carenti o contraddittorie.

Attualmente la mucosite orale viene trattata con **antibiotici**, **amifostina** ed **enzimi idrolitici** con un'efficacia lieve-moderata in pazienti affetti da cancro della testa e del collo, mentre si usano crioterapia orale o laser e morfina (per il dolore) nei malati di tumore sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e irradiazione totale del corpo.

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

Un'accurata visita del cavo orale è importante prima di qualsiasi trattamento chemioterapico. Sebbene i dati disponibili siano limitati sembra che una cura profilattica orale preventiva diminuisca l'incidenza delle complicanze orali della chemioterapia.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Si tratta di un farmaco di classe H, classificato OSP1, registrato con procedura centralizzata europea, è somministrato per via parenterale.

Indicazioni terapeutiche registrate: Palifermin è indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosite orale in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono una terapia mieloablative associata ad un'alta incidenza di mucosite grave e richiedente supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe.

Modalità di somministrazione: Il trattamento deve essere iniziato da medici che abbiano esperienza nell'utilizzo di farmaci antitumorali. Il dosaggio di Palifermin raccomandato è pari a 60 microgrammi/kg/die, somministrati mediante iniezione endovenosa in bolo per tre giorni consecutivi prima della terapia mieloablative (la terza dose deve essere somministrata 24-48 ore prima della terapia mieloablative) e tre giorni consecutivi dopo di essa, per un totale di sei giorni.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Palifermin è stato autorizzato sulla base di un singolo RCT controllato verso placebo.

Lo studio è uno studio di fase III, dove 212 pazienti con malattie ematologiche sono stati trattati con palifermin 60 mcg/kg/somministrazione secondo lo schema "pre-post" o placebo.

Tutti i pazienti hanno ricevuto filgrastim 5 mcg/kg/die dal giorno dell'autotrapianto fino al recupero di un'adeguata conta neutrofila. La terapia radiante somministrata 3-4 giorni prima della chemioterapia era in totale di 1200 cGy e veniva seguita da etoposide 60 mg/kg 4 giorni prima e ciclofosfamide 100 mg/kg 2 giorni prima del trapianto di cellule staminali.

Obiettivo primario dello studio era la durata della mucosite orale di grado 3 e 4 secondo i criteri WHO. Obiettivi secondari: l'incidenza di mucosite di grado 3 e 4, la durata di mucosite orale di grado 2 o maggiore, la durata e la dose totale di farmaci oppioidi utilizzati, l'incidenza di neutropenia febbrile, infezioni e l'utilizzo di nutrizione parenterale totale. Una mucosite orale di grado 3 o 4 si è manifestata nel 63% dei pazienti del gruppo palifermin e nel 98% dei pazienti del gruppo placebo ($p<0,001$) ed ha presentato una durata significativamente inferiore nei pazienti in trattamento attivo (6 giorni nel gruppo del palifermin vs 9 giorni nel gruppo del placebo).

L'incidenza di mucositi di grado 4 è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con palifermin (20% vs 62%), così come la sua durata media (3 giorni vs 6 giorni). I pazienti trattati con palifermin inoltre hanno fatto registrare una ridotta incidenza di neutropenia febbrile (75% vs 92%; $p<0,001$), di TPN (31% vs 55%; $p<0,001$), un trend verso una minor incidenza di infezioni (15% vs 25%), un ridotto utilizzo di oppioidi ($p<0,001$) ed un miglioramento nelle attività giornaliere ($p<0,001$).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'efficacia del palifermin è stata valutata verso il placebo, anche perché non sono disponibili terapie autorizzate per la prevenzione della mucosite orale grave.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Palifermin è il primo fattore di crescita registrato nella profilassi della mucosite orale indotta da chemioterapia e/o radioterapia, le diverse strategie terapeutiche, utilizzate sino ad oggi, sono prevalentemente cure palliative che hanno permesso di trattare i sintomi o limitare eventuali infezioni secondarie locali o sistemiche legate alla sua insorgenza.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Non esistono comparatori farmacologici ed il trattamento completo comprende 6 somministrazioni di 60 microgrammi /kg/die (pari al costo di una confezione). Il prezzo al pubblico di una confezione è € 7525,85 (Banca Dati Farmadati Gennaio 2009).

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

Per le seguenti motivazioni:

Nonostante le evidenze limitate (un singolo RCT controllato verso placebo che ne ha dimostrato l'efficacia) e il costo notevolmente elevato (7525,85 per confezione) la Commissione approva l'inserimento del farmaco in PTR per garantire ai pazienti con mucosite di grado elevato un'ulteriore opzione terapeutica (il numero di pazienti eleggibili al trattamento è molto limitato).

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kepivance®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
2. European Public Assessment Report (EPAR) –EMA Scientific Discussion
3. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE, Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007 Mar 1;109(5):820-31.
4. Worthington HV et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue4, 2008.

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

5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2008
6. Spielberger R et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 2004;351:2590-8.
7. The Medical Letter 2005;1249-50.
8. Elting LS et al. Economic impact of palifermin on the costs of hospitalization for autologous hematopoietic stem-cell transplant: analysis of phase 3 trial results. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Jul; 13 (7): 806-13.