

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SORAFENIB L01XE05 (Nexavar®)

Presentata da Commissione Terapeutica Provinciale di Sassari

In data gennaio 2009

Per le seguenti motivazioni:

Sorafenib modifica lo standard terapeutico del carcinoma renale metastatico (MRCC) in considerazione dei dati modesti che si ottengono attualmente con l'immunoterapia.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il **carcinoma renale** è considerato una neoplasia classicamente resistente alla chemioterapia e alla radioterapia. I migliori risultati nella terapia del carcinoma renale vengono ottenuti con i farmaci biologici, come l'interleukina e l'interferone, che comunque danno un tasso di risposte variabili dal 5 al 20%.

La conoscenza dei meccanismi genetici che stanno alla base dell'insorgenza del carcinoma renale ha dato un nuovo impulso verso la ricerca di trattamenti efficaci alternativi alla chemioterapia. Infatti è stata dimostrata, oltre che nelle forme familiari, anche nell'85% delle forme sporadiche, la presenza di una mutazione a carico di un gene oncosoppressore localizzato nel braccio corto del cromosoma 3, nonché altre mutazioni a carico del braccio corto del cromosoma 17 e del gene p53. Queste mutazioni determinano una iperespressione di fattori di crescita cellulari come VEGF, TGF α , l'EGFR.

Anche l'**epatocarcinoma**, come il carcinoma renale è una neoplasia chemioresistente. Tra i farmaci più antichi utilizzati per via sistemica l'adriamicina dà una percentuale di risposte non superiore al 20% e i nuovi farmaci (Tavolo, Oxaliplatino, Gemcitabina) sono risultati ancora meno efficaci. Così come nessuna attività significativa è stata dimostrata con interferone, octreotide o terapia ormonale. Risultati migliori si ottengono con i trattamenti locoregionali come la chemioembolizzazione o la chemioterapia intraarteriosa ma questi sono riservati agli stadi iniziali della malattia e il loro impatto sulla sopravvivenza non è ancora ben definito. Pertanto al momento attuale non esiste una chemioterapia standard di riferimento.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Carcinoma renale

Chemioterapia: da una revisione dei vari studi con vari schemi di chemioterapia sia con farmaci singoli che in associazione, risulta che la percentuale di risposte obiettive è circa del 6%. Anche la durata mediana della risposta è molto breve. Oggi nessun agente chemioterapico può esser considerato standard. I farmaci più utilizzati sono la Vinblastina (risposte obiettive del 5%), la floxuridina in infusione continua o con il 5-fluorouracile

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

(risposte tra il 1 ed il 20%). Anche con i farmaci più recenti come la Gemcitabina e la Capecitabina le risposte obiettive non si discostano da queste percentuali.

Immunoterapia: Interferone e Interleuchina-2 rappresentano attualmente il trattamento di scelta nel carcinoma renale metastatico. Danno una percentuale di risposte obiettive del 15-20%, ma con una durata mediana superiore rispetto alla chemioterapia. Non esiste per questi farmaci una chiara reazione dose-risposta e non è possibile individuare un regime di trattamento che possa essere considerato standard. Per l'Interferone le dosi variano da 20 a 40 MU alla settimana, per l'Interleuchina si va dalle alte dosi e.v. (600.000-720.000 U/Kg per 3 volte al giorno) alle basse dosi s.c. (9 MU/die). L'associazione delle due forme di trattamento è stata valutata in numerosi studi di confronto che hanno dimostrato un miglioramento della percentuale di risposte obiettive, ma un più elevato grado di tossicità e comunque nessun miglioramento in termini di sopravvivenza.

Chemio-immunoterapia: numerosi studi di confronto tra l'associazione chemio-immunoterapia vs chemioterapia da sola o immunoterapia da sola non hanno mostrato alcun vantaggio nella sopravvivenza. Solo in alcuni studi sono stati evidenziati modesti vantaggi in termini di risposta obiettiva. Uno studio recente di confronto tra l'associazione IFN α + Vinblastina vs IFN α + IL2 + 5-Fu +/- acido 13 cis-retinoico ha mostrato un vantaggio di sopravvivenza statisticamente significativo nel braccio comprendente IL2 e 5-Fu.

Ormonoterapia: Medrossiprogesterone acetato e Tamoxifene non hanno dimostrato alcuna attività antitumorale negli studi clinici, nonostante sporadiche segnalazioni di una certa attività.

Epatocarcinoma

Non esiste alcuna terapia standard di riferimento da impiegare per via sistemica o loco-regionale.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni autorizzate

Pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato (RCC), avanzato (stadio IV), dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleukina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia. Trattamento dell'epatocarcinoma.

Dosaggio e modalità di somministrazione

La dose raccomandata di Nexavar negli adulti è di 400 mg (due compresse da 200 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose totale giornaliera di 800 mg). Sorafenib deve essere somministrato lontano dai pasti o con un pasto a basso o moderato contenuto lipidico.

Il trattamento deve continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico, o finché non compaiono tossicità inaccettabili. La gestione di sospette reazioni avverse al farmaco può richiedere l'interruzione temporanea o la riduzione del dosaggio nella terapia con Nexavar, quando si rende necessaria una riduzione della dose, la dose di nexavar deve essere ridotta a due compresse da 200 mg una volta al giorno.

Pazienti in età pediatrica: La sicurezza e l'efficacia in bambini e adolescenti (< 18 anni) non sono state studiate. L'uso non è raccomandato in bambini o adolescenti per la mancanza di dati di sicurezza e di efficacia.

Nexavar è inserito nell'elenco di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse di cui alla determinazione AIFA del 21.11.2003, pubblicata nel S.O. della G.U. del 1.12.03, e successivi aggiornamenti.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Carcinoma renale

La tollerabilità e l'efficacia nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) sono state studiate in due studi clinici.

Il primo studio è uno studio di fase II multicentrico, randomizzato, controllato con placebo con randomizzazione effettuata dopo un trattamento iniziale praticato in tutti i pazienti con Sorafenib 800 mg/die per 12 settimane. Sono stati arruolati 202 pazienti con carcinoma renale avanzato provenienti da 5 centri diversi, in parte pretrattati con immunoterapia. Al termine delle 12 settimane di induzione i pazienti in progressione sono usciti dallo studio, mentre quelli con remissione della malattia (4%) e con malattia stabile (34%) sono stati randomizzati verso placebo o verso la continuazione della terapia con Nexavar. Il PFS in pazienti con RCC è risultato significativamente maggiore (163 giorni) per i pazienti trattati con Nexavar rispetto a quello osservato nei pazienti che avevano ricevuto placebo (41 giorni) ($p=0,0001$, $HR=0,29$).

Nello studio sono stati arruolati sia pazienti mai trattati che pazienti che avevano praticato trattamenti precedenti con immuno e/o chemioterapia, l'efficacia del nexavar è risultata sovrapponibile.

Il secondo studio è uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo e condotto in 903 pazienti. Sono stati arruolati da novembre 2003 a marzo 2005 solo pazienti con tumori renali a cellule chiare resistenti a precedenti trattamenti e con fattore di rischio basso o medio secondo MSKCC. L'endpoint primario era la sopravvivenza complessiva (OS, Overall Survival), gli endpoints secondari la sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS, Progression Free Survival, le risposte obiettive e la qualità della vita.

Per circa la metà dei pazienti le condizioni generali corrispondevano allo = nella scala ECOG del performance status, e la metà dei pazienti apparteneva al gruppo prognostico medio o basso rischio secondo la classificazione MSKCC)

Il valore mediano di PFS è risultato di 167 giorni nei pazienti trattati con nexavar rispetto agli 84 giorni nei pazienti che avevano ricevuto placebo ($HR=0,44$, $p< 0,000001$). La significatività statistica si è mantenuta nei diversi sottogruppi (età, classificazione MSKCC, scala ECOG e terapia precedente). Questi risultati favorevoli hanno indotto la FDA a richiedere una modificazione del protocollo per consentire, nell'aprile 2005, ai pazienti trattati con placebo, di passare al trattamento con sorafenib. Per quanto riguarda l'endpoint primario, la sopravvivenza complessiva (*overall survival*) la seconda analisi ad interim effettuata nel novembre 2005, sei mesi dopo che i pazienti erano passati dal placebo al sorafenib, ha mostrato una sopravvivenza mediana di 19,3 mesi nei pazienti trattati con nexavar, in confronto a 15,9 mesi nei pazienti randomizzati a placebo ($HR=0,77$, $p=0,02$). In questo studio non è stata raggiunta la significatività statistica secondo i limiti O'Brien-Fleming.

Epatocarcinoma

La tollerabilità e l'efficacia di nexavar nel trattamento dell'epatocarcinoma sono state studiate in due studi clinici.

Il primo studio è uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo e condotto in 602 pazienti.

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

Il sorafenib è stato somministrato oralmente alla dose di 400 mg (2 cp da 200 mg) due volte al giorno, allo stesso modo sono state somministrate le dosi di placebo. Erano previste due riduzioni di dose predeterminate per effetti collaterali connessi al trattamento. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi erano omogenee sia in base alla classificazione ECOG che al TNM e alla classificazione BCLC.

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS) e tempo alla progressione sintomatica (TTSP), l'endpoint secondario: tempo alla progressione (TTP), tasso di controllo della malattia, rapporto risposta/funzionalità epatobiliare.

Questo studio è stato chiuso dopo che una pianificata interim analisi di sopravvivenza complessiva (OS) ha mostrato un aumento di OS mediana statisticamente significativo per i pazienti trattati con il farmaco rispetto ai pazienti trattati con placebo: 10,7 mesi vs 7,9 (HR: 0,69, $p=0,00058$). Nei fattori di stratificazione predefiniti (classificazione ECOG, presenza o assenza di invasione vascolare macroscopica e/o diffusione extraepatica del tumore) l'indice di rischio era consistentemente in favore di nexavar rispetto al placebo.

L'analisi descrittiva dei sottogruppi suggeriva un effetto del trattamento potenzialmente meno pronunciato per il sottogruppo di pazienti sotto i 65 anni di età e per quelli con malattia metastatica. In questo studio i dati in pazienti con compromissione della funzionalità epatica Child Pugh B sono limitati, e solo un paziente con Child Pugh C è stato incluso.

Il secondo studio è uno studio clinico "di supporto" di fase II, internazionale, non controllato, a braccio singolo che ha arruolato pazienti con malattia avanzata misurabile non trattati precedentemente (esclusa la terapia ormonale). Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con sottotipi rari come la variante fibrolamellare, e il carcinoma misto colangio-epatocarcinoma. Era permessa terapia chirurgica precedente o terapia loco regionale, sono stati inclusi pazienti con funzionalità epatica in classe A e B Child-Plough. Sono stati arruolati 98 pazienti in classe A, 38 pazienti in classe B e nessun paziente in classe C. L'endpoint primario era il tasso di risposte obiettive, l'endpoint secondario era la determinazione della chinasi fosforilata segnale extracellulare correlata in biopsie pretrattamento e correlazione con la risposta.

Su 137 pazienti valutabili 8 (3) hanno mostrato una risposta parziale (PR) e 6 (8) una risposta minima (MR), 72 (46) malattia stabile (SD) e 32 progressione di malattia (PD). La mediana del tempo alla progressione (TPP) è stata di 18,4 settimane (4,2 mesi), la mediana di sopravvivenza globale (OS) è stata di 39,4 settimane (9,2 mesi).

Questi risultati sono considerati incoraggianti se confrontati con i controlli storici dove la mediana di sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma epatocellulare avanzato, non trattati, è in letteratura inferiore a 6 mesi.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Per l'indicazione carcinoma renale è possibile il confronto solo con il Sunitinib (Sutent[®]) dal momento che è l'unico altro farmaco autorizzato in seconda linea per tale terapia.

Per l'indicazione epatocarcinoma non è possibile alcun confronto perché non esistono attualmente altri trattamenti sistemici efficaci per questa patologia.

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

Nexavar potrà modificare lo standard terapeutico del carcinoma renale metastatico, visti i risultati assolutamente modesti ottenuti con l'immunoterapia e l'alta significatività raggiunta nei due studi in termini di risposte obiettive e di tempo alla progressione rispetto a questi trattamenti. Inoltre questo trattamento sembra in grado, anche se in misura modesta, di migliorare la sopravvivenza di questi pazienti.

Dal momento che non esiste nessuna terapia efficace dell'epatocarcinoma avanzato Nexavar si presenta come il primo standard terapeutico in grado di modificare la prognosi di questi pazienti.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo (ex factory IVA esclusa) del Sorafenib, confezione da 200 mg 112 compresse è 3562,00 euro, sconto obbligatorio alle forniture cedute alle strutture pubbliche del SSN secondo le condizioni stabilite nella procedura negoziale: sconto del 50% per i primi 3 mesi di terapia.

Il costo della terapia con sorafenib per un anno è di 34.195,20 euro mentre il costo della terapia con Sunitinib per un anno è 37.429,33.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

9. MOTIVAZIONI

E' l'unico trattamento sistemico efficace per epatocarcinoma mentre per il carcinoma renale avanzato, dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleukina-2 o per pazienti che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia, è paragonabile al sunitinib il cui costo è superiore.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Mark J. Ratain et al. – Phase II Placebo- Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma – J. Of Clinical Oncology. Vol. 24, N. 16 (june 1), 2006: pp 2505-2512;
2. Bernard Escudier et al. – Sorafenib in Advanced Clear- Cell Renal-Cell Carcinoma – N. Engl. Journal Med. Vol. 356, 2 pp 125-134, January 11, 2007;
3. Llovet JM et al. – Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma – N. Engl. J. Med 2008, Jul 24, 359 (4), pp. 378-90;
4. Abou-Alfa GK et al. – Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma – J. Clin. Oncol. 2006 Sep. 10, 24 (26), pp 4293-4300.