

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TEMOPORFIN ATC L01XD05 (FOSCAN®)

Presentata da Dott. Giorgio Tore, Direttore S.C. Otorino Laringoiatria- P.O. SS. Trinità ASL 8 CAGLIARI

In data febbraio 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“trattamento palliativo di pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata che hanno fallito precedenti terapie e non sono adatti ad un trattamento di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

I tumori di testa e collo comprendono una serie di tumori maligni che originano da cavità orale, faringe e laringe. Si registrano sporadicamente nel mondo occidentale ma sono endemici in alcune parti del sud est asiatico, come in Cina sud e nell'arcipelago indonesiano.

In Italia sono circa il 5% di tutti i tumori maligni e ogni anno si diagnosticano circa 12000 nuovi casi con un tasso di incidenza è di 16 casi ogni 100000 italiani all'anno.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I tumori maligni di testa e collo possono interessare diverse porzioni del tratto digestivo e respiratorio superiore: lingua, ghiandole salivari, gengive, bocca, faringe. La terapia standard allo stadio iniziale prevede l'intervento chirurgico o la radioterapia, a seconda dei casi, se il tumore è esteso si associa la chemioterapia.

In situazioni non più suscettibili di trattamenti con finalità curative le terapie utilizzate hanno l'unico scopo di ottenere una palliazione dei sintomi. La potenziale tossicità dei trattamenti radio-chemioterapici pone l'interrogativo sulla opportunità del loro utilizzo che deve essere ben valutato in relazione alle condizioni cliniche del paziente.

Le linee guida dell'AIOM del 2009 sul trattamento dei tumori testa-collo raccomandano, con forza di raccomandazione A, sulla base di un livello di evidenza Ia, l'associazione di cetuximab alla chemioterapia con cisplatino o carboplatino e 5-fluorouracile (5-FU).

La chemioterapia tradizionale da sola non si è mai dimostrata in grado di aumentare la sopravvivenza globale nei casi di malattia recidivata o metastatica. Lo studio RCT di fase III, pubblicato nel 2008 sul New England Med. J., ha dimostrato che il cetuximab aggiunto alla chemioterapia aumenta significativamente la sopravvivenza mediana, la sopravvivenza libera da malattia e la percentuale di risposte obiettive rispetto alla combinazione cisplatino/5-FU da sola.

Temoporphin è un esempio di terapia fotodinamica (PDT) che viene associato alla chemio/radioterapia. La sua struttura porfirinica deve essere attivata dalla luce con lunghezza d'onda di 652 nm per esercitare l'azione citotossica nelle cellule in cui si trova attraverso la formazione di radicali liberi. La luce deve essere trasmessa

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

all'intera superficie tumorale servendosi dell'apparecchiatura approvata a fibre ottiche con microlente. L'area illuminata deve estendersi oltre il margine del tumore per una distanza di 0,5 cm. L'effetto terapeutico è mediato dalla generazione di specie radicaliche dell'ossigeno, processo che dipende dall'interazione intracellulare della Temoporfin con la luce e l'ossigeno.

Le linee guida dell'AIOM del 2009 sul trattamento dei tumori testa-collo non citano questo agente terapeutico per gli interventi di cura palliativi.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Temoporfin è indicato per il trattamento palliativo di pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata che hanno fallito precedenti terapie e non sono adatti ad un trattamento di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica.

Temoporfin va somministrato alla dose di 0,15 mg/kg di peso corporeo 96 ore prima dell'intervento fotodinamico a 652 nm che attiva il farmaco nell'organismo.

Tutti i pazienti che ricevono il trattamento con Temoporfin vanno incontro ad una temporanea fotosensibilità e devono adottare delle precauzioni per evitare la luce solare e l'illuminazione intensa degli interni. Molti degli effetti tossici associati a questa terapia sono effetti locali transitori che si manifestano nelle regioni sottoposte ad illuminazione ed occasionalmente intorno ai tessuti.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

L'efficacia clinica del farmaco è stata valutata in due studi, uno di fase I-II e uno di fase II, entrambi non controllati, che hanno arruolato pazienti con tumore avanzato non trattabile, i quali potevano ricevere al massimo quattro cicli di temoporfin al dosaggio di 0.15 mg/kg.

Nello studio di fase I-II sono stati valutati i risultati del trattamento di 45 pazienti, e nello studio registrativo di fase II quelli ottenuti in 147 pazienti.

Nello studio di fase I-II l'efficacia del trattamento è stata misurata 4 settimane dopo l'ultima somministrazione della terapia. Il 67% dei pazienti ha ricevuto un solo trattamento, il 22% ne ha ricevuto due, il 9% tre e lo 0,045% (1 paziente) quattro.

Gli end point valutati sono stati:

- l'entità di risposta al trattamento intesa come
 - 1) risposta completa definita la mancata evidenza di malattia,
 - 2) risposta parziale una diminuzione di almeno il 50% del volume della massa tumorale,
 - 3) malattia stabile nessuna variazione apprezzabile della massa tumorale e progressione un aumento di almeno il 25% della massa tumorale.
- la sopravvivenza mediana

Sono stati registrati i seguenti risultati:

| risposta completa | risposta parziale | malattia stabile e progressione |
|-------------------|-------------------|--|
| 20,00% | 54% | 26% (13% in m. stab.e 13% in progress) |

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

La sopravvivenza mediana è stata di 14 mesi (16 per i pazienti con risposta completa o parziale). La sopravvivenza mediana scendeva a soli 2 mesi per i 12 pazienti con malattia stabile o in progressione.

Lo studio multicentrico di fase II non controllato (studio 08b) ha arruolato 147 pazienti con vari tipi di tumore testa-collo (a livello della mucosa buccale, lingua, pavimento della bocca, laringe e tonsilla) in fase avanzata in 4 continenti e più precisamente Asia (India), Europa, nord America (USA) e Africa (Egitto). Potevano essere già stati trattati con chirurgia (71%), radioterapia (90%) e chemioterapia (41%) o potevano essere soggetti non trattabili.

Il dosaggio usato era di 0,15 mg/kg e, da protocollo, potevano essere eseguiti 4 trattamenti al massimo. I parametri di efficacia sono stati valutati per 128 pazienti perché in 19 l'obiettivo principale era la profilassi di complicanze della neoplasia.

L'endpoint primario è stato il beneficio clinico definito come miglioramento di alcuni sintomi chiave (dolore, alimentazione, deglutizione, masticazione, deformazione facciale, difficoltà di linguaggio) misurati secondo i criteri dell'UWHNQ (*University of Washington Head & Neck Questionnaire*) che prevede la valutazione in scala dei seguenti parametri: dolore, capacità di masticazione e deglutizione, difficoltà di linguaggio e deturpazione del volto) o la prevenzione delle complicanze derivanti da forme avanzate di carcinomi a cellule squamose della testa e del collo. L'endpoint secondario è stato definito come risposta oggettiva del tumore (completa e parziale), il miglioramento dei parametri riguardanti la Quality of Life globale, funzionale e sintomatica, il tasso di sopravvivenza ad un anno, l'indice della Performance di Karnofsky, la tollerabilità e la sicurezza.

L'efficacia a breve termine è stata valutata dopo 12/16 settimane: oltre questo periodo tutti i pazienti hanno avuto un follow-up di un anno per beneficio palliativo, risposta del tumore e sopravvivenza.

La risposta ai sintomi è stata in completa in 28 dei 128 pazienti (22%) e si è mantenuta per 44 giorni in media (mediana 21 giorni). La normalizzazione o la riduzione di due punti in ciascuno dei parametri dell'UWHNQ si è avuto nel 50% dei pazienti.

Si è registrata una risposta obiettiva del tumore nel 25% dei pazienti (n=37 su 147pz) dopo un primo ciclo di trattamento, nel 27% (n=10 su 37pz) dopo il secondo ed in nessun paziente al terzo e quarto ciclo. Il follow-up ha permesso di evidenziare una durata di risposta al tumore di 107 giorni in media e di 145 giorni per i pazienti che avevano ottenuto una risposta completa.

Si è verificata la morte di 25 pazienti durante lo studio e per 8 si è avuta una prematura uscita dallo studio alla prima analisi della risposta tumorale.

Lo stesso studio ha dato origine a un'altra pubblicazione relativa ai soli 128 pazienti per i quali è stato possibile analizzare i parametri di efficacia (19 dei 145 arruolati avevano il solo obiettivo di profilassi delle complicanze della neoplasia). In questa pubblicazione l'end point primario di efficacia è stata la risposta obiettiva del tumore secondo i parametri della WHO, definita come risposta completa (scomparsa di tutte le lesioni locali conosciute), risposta complessiva (riduzione del 50% o più della superficie tumorale totale).

In entrambi i casi i parametri sono stati riconfermati almeno dopo 4 settimane, tra i parametri di efficacia secondari sono stati riportati la sopravvivenza e la qualità della vita che è stata misurata secondo i parametri del questionario UWQOL (University of Washington Quality-of-Life).

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

I risultati per la risposta obiettiva sono stati:

| Risposta complessiva | Risposta completa |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 33 pazienti (38%, CI 95% 28%-50%) | 16 pazienti (16%, CI 95% 10%-25%) |

La mediana di durata è stata di 84 giorni (in media 145 giorni).

Una maggiore percentuale di risposta si è ottenuta nel caso di lesioni meno profonde e totalmente illuminate. Si è registrata una riduzione del 100% della massa tumorale delle 102 lesioni valutabili in almeno una volta dopo il trattamento nel 43% dei casi e del 50% o più nel 58% dei casi.

La mediana di sopravvivenza per i 128 pazienti arruolati è stata di 246 giorni (CI 95%, 211-337) e la percentuale di sopravvivenza ad un anno è stata del 37%. I pazienti con risposta completa (n=16) hanno avuto una mediana di sopravvivenza migliore (73%). L'analisi della QoL ha dimostrato che nel 53% (64 dei 122 pz inclusi) si è avuto un miglioramento o normalizzazione di due punti in ciascuno dei parametri del questionario UWQOL.

La Scientific Discussion per la valutazione registrativa cita tre ulteriori studi effettuati su carcinoma primitivo oro-faringeo, carcinoma primitivo oro-faringeo recidivante o secondo tumore primitivo in pazienti con carcinomi facilmente misurabili e trattabili localmente. Tuttavia il disegno degli studi non è stato giudicato adeguato e pertanto, non potendo definire l'efficacia in questa più ampia tipologia di pazienti, tali indicazioni non sono state registrate.

Sicurezza

Il farmaco è risultato generalmente ben tollerato e gli eventi avversi riportati negli studi sono stati di intensità lieve o moderata. Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente in tutti gli studi effettuati sono stati: dolore facciale, dolore e necrosi della bocca. Nello studio registrativo 08b si è rilevato maggiormente il dolore nel sito dell'iniezione, emorragia e disfagia. Altri eventi avversi verificati con frequenza sono quelli registrati durante o dopo l'illuminazione che si sono presentati con intensità media o moderata. L'incidenza di reazioni da fotosensibilità appare massima in prossimità del giorno dell'illuminazione: il 57% degli eventi si è verificato nei primi 15 giorni, l'11% nella settimana seguente ed il 13% nella successiva. Tutti i pazienti per la temporanea fotosensibilità hanno dovuto evitare l'esposizione diretta al sole per un certo periodo: primo giorno al chiuso con lampadine non superiori a 60W, prima settimana ambienti interni, seconda settimana esposizione a luce ombreggiata in ambienti esterni. Si è potuta registrare una neutrocitosi transitoria dovuta alla necrosi tumorale ed alla risposta infiammatoria acuta e una diminuzione clinicamente irrilevante della concentrazione di emoglobina che può persistere per tre mesi.

Sono state effettuate 176 segnalazioni di reazioni avverse in 170 pazienti, di cui 19 sono state severe. Complessivamente si sono verificati 229 eventi avversi gravi non fatali di cui 71 attribuibili al trattamento. Le morti correlate al trattamento sono state molto rare (<1%).

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

La Temoporfina è un agente oncolitico diretto al trattamento fotodinamico palliativo di lesioni da carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata in cui precedenti terapie hanno fallito e non sono

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

possibili trattamenti di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica. Per questo motivo i pazienti candidabili al trattamento con l'agente in studio appartengono a una categoria non trattabile con l'agente cetuximab, indicato nelle linee guida AIOM 2009, poiché tale agente anti-EGFR può essere usato solo in associazione con agenti chemioterapici sistemici.

La non-randomizzazione degli studi registrativi della temoporfin, la cui efficacia non è stata confrontata con alcun gruppo di controllo, non permette di dimostrare un valore aggiunto rispetto ad altri trattamenti i cui benefici clinici sono stati valutati con RCT.

VALUTAZIONE DEI COSTI:

Il costo del trattamento con Foscan® ev 1f 4mg/ml 5ml è di € 5.743,51 (prezzo ex factory) per ciclo. Sono possibili fino a 4 cicli terapeutici e pertanto è possibile sostenere una spesa di circa 23.000 euro in totale, al costo del farmaco va aggiunto il costo del trattamento radiante senza il quale il farmaco non è attivo.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Temoporfin rappresenta pertanto un'ultima possibilità terapeutica, palliativa, che allevia i sintomi a livello della mucosa buccale, lingua, pavimento della bocca, laringe e tonsilla nei tumori testa-collo non trattabili.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Bernier, et al. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006; 6: 1539-52.
2. Allison R.R., et al. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2005;2:205-222.
3. D'Cruz A. K., et al. *Head & Neck.* 2004: 232-240.
4. SCIENTIFIC DISCUSSION TEMOPORFIN
5. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/foscan/273801en6.pdf> - Foscan®. European Public Assessment Report (EPAR)-EMA.
6. Foscan® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
7. Lou P-J. *Br J Cancer* 2004; 91 (3): 441-446.
8. Karakullukcu et al *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 February; 268(2): 281–288.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108.
10. Linee Guida AIOM « TUMORI TESTA-COLLO » 2009.