

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CARMUSTINA ATC9 L01AD01 (GLIADEL®)

Presentata da Dott Luigino Tosatto – Direttore S.C. Neurochirurgia AO Brotzu Cagliari

In data marzo 2011

Per le seguenti motivazioni:

“per la particolare farmacocinetica e farmacodinamica risulta essere un farmaco unico e infungibile”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

In Europa l'incidenza di tumori primitivi del SNC è stimata intorno a 5-7 nuovi casi/100.000/anno e sono la causa di circa il 2% delle morti da cancro. Negli ultimi tre decenni vi è stata un aumento dell'incidenza di questi tumori, in particolar modo nella fascia di età ≥ 65 anni. I gliomi, tumori che originano dalle cellule gliali, rappresentano più della metà delle neoplasie del SNC; sono classificati a seconda della velocità di crescita, così i gliomi di Grado I sono quelli con la crescita più lenta mentre quelli di Grado IV sono quelli con crescita più rapida. I gliomi di grado III e IV sono considerati tumori ad alto grado di malignità, non curabili e con prognosi infausta. La sopravvivenza media per i pazienti con tumore di Grado III è di 2-3 anni dalla diagnosi, mentre per quelli con gliomi di Grado IV è di 1 anno; solo il 30% dei pazienti con glioblastoma è vivo ad un anno dalla diagnosi.

I glioblastomi sono tumori di Grado IV e rappresentano la forma più comune di glioma maligno negli adulti.

La diagnosi dei gliomi viene effettuata con indagini neuroradiologiche e con l'esame istologico del tessuto asportato. I sintomi più comuni sono mal di testa, nausea, vomito, convulsioni e alterazioni delle funzioni cognitive.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento dei gliomi cerebrali ha principalmente lo scopo di alleviare i sintomi, migliorando la qualità di vita del paziente, e di prolungare la sopravvivenza.

La chirurgia rappresenta un'opzione terapeutica fondamentale, in quanto un'asportazione totale o quasi totale di questi tumori prolunga la sopravvivenza dei pazienti, riducendo la sintomatologia neurologica causata dall'aumento della pressione intracranica o dalla compressione. Inoltre fornisce il materiale biologico necessario a determinare il tipo istologico del tumore. In caso di recidiva, molto frequente nei gliomi maligni, l'intervento chirurgico deve essere riservato a un gruppo ristretto di pazienti.

La radioterapia associata alla resezione chirurgica rappresenta lo standard terapeutico, avendo dimostrato un aumento della sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia.

La chemioterapia sistemica ha sempre avuto un ruolo controverso nel trattamento dei gliomi maligni: uno studio clinico randomizzato non ha evidenziato nessun aumento della sopravvivenza in pazienti affetti da gliomi ad alto grado trattati con PCV (CCNU + procarbazine + vincristina) dopo la radioterapia. Invece due metanalisi hanno

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

evidenziato un aumento della sopravvivenza ad un anno (46% vs 40% dei pazienti) e un prolungamento della sopravvivenza media di circa due mesi nei pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica.

La temozolomide, un agente alchilante somministrato per via orale, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con glioblastoma multiforme in prima linea in concomitanza e successivamente alla radioterapia, e nelle recidive di gliomi maligni in caso di recidiva o progressione dopo trattamento standard.

Nello studio sui pazienti affetti da glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la sopravvivenza mediana era di 14,6 mesi nei pazienti trattati con Temozolomide e radioterapia rispetto ai 12,1 mesi nei pazienti trattati solo con radioterapia; la sopravvivenza ad 1 anno era del 61,1% nel gruppo temozolomide vs 50,6% nel gruppo solo radioterapia. La sopravvivenza a due anni era del 26,5% e 10,4% rispettivamente.

Nello studio comparativo in pazienti con glioblastoma multiforme che è ricomparso o si è aggravato in seguito a un precedente trattamento, il peggioramento del tumore avveniva in media dopo 2,9 mesi nei pazienti che assumevano Temozolomide rispetto ai 1,9 mesi dei pazienti trattati con procarbazine. La sopravvivenza a 2 anni era maggiore nei pazienti trattati anche con temozolomide rispetto a quelli trattati solo con RT (26.5% versus 10.4%). Il vantaggio sulla sopravvivenza è stato confermato anche a 5 anni (10% vs 2%). La temozolomide risulta essere efficace nei pazienti che presentano il gene MGMT (che codifica per un'enzima in grado di riparare il danno prodotto da alchilanti) metilato ossia inattivo.

Per il trattamento dei gliomi di III grado gli studi clinici non hanno evidenziato una differenza nella sopravvivenza o nel tempo di progressione tra i diversi trattamenti (RT, schema PCV, temozolomide).

Nel caso di recidiva, molto frequenti, i trattamenti di seconda linea utilizzati oltre alla temozolomide e alle nitrosouree, vengono usati ciclofosfamide, irinotecan, regimi a base di platino; irinotecan e etoposide nei gliomi di III grado.

3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

L'uso di Carmustina Impianto è indicato nei pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia.

L'uso di Carmustina Impianto è indicato come aggiunta all'intervento chirurgico nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme con recidive comprovate mediante esami istologici, per i quali è indicata la resezione chirurgica.

Somministrazione

Per somministrazione intralesionale solo per pazienti adulti.

Ciascun GLIADEL Impianto contiene 7,7 mg di carmustina, con una dose totale di 61,6 mg quando otto impianti vengono posizionati nella cavità di resezione del tumore.

Se la dimensione e la morfologia della cavità di resezione lo consentono, si raccomanda di posizionare un massimo di otto impianti.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

I principali dati relativi all'uso di impianti biodegradabili di carmustina provengono da tre studi randomizzati controllati verso placebo in pazienti con glioma maligno primario o recidivante.

Il primo è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco verso placebo, che ha arruolato 222 pazienti con glioma maligno recidivante e candidati alla resezione chirurgica: la sopravvivenza (end point primario) è risultata superiore nel gruppo trattato con carmustina rispetto al gruppo placebo (31 vs 23 settimane; $p=NS$).

Dopo sei mesi dall'impianto il 53% dei pazienti del gruppo placebo erano morti, rispetto al 40% dei pazienti trattati con carmustina impianto ($p=0.061$). Nei pazienti con glioblastoma la mortalità a 6 mesi è stata del 64% nel gruppo placebo rispetto al 44% nel gruppo trattato. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa per quanto concerne gli effetti avversi tra i due gruppi.

Il secondo studio, di Fase III randomizzato, in doppio cieco, è stato condotto su un numero molto ridotto di pazienti (32) affetti da glioma di grado III e IV, randomizzati a ricevere carmustina impianto o placebo. Lo studio prevedeva l'arruolamento di 100 pazienti ma è stato terminato prima del previsto poiché il farmaco era temporaneamente non disponibile. A tutti i pazienti arruolati, tranne uno del braccio di trattamento, è stata praticata anche la radioterapia.

L'end-point primario era il tempo trascorso tra l'intervento chirurgico e la morte: il tempo di sopravvivenza medio è stato di 14 mesi vs 10 mesi ($p=0,012$), a favore del braccio trattato. Al termine dello studio (2 anni) erano ancora vivi 6 pazienti, 5 dei quali appartenevano al braccio carmustina impianto. Un'analisi è stata condotta sul sotto gruppo di pazienti con glioma di grado IV (27): il tempo di sopravvivenza medio è stato di 13 mesi vs 10 mesi a favore del braccio di trattamento ($p= 0,008$).

A tre anni dalla chiusura dello studio erano vivi 5 pazienti, di cui 4 appartenevano al braccio trattato con carmustina impianto.

Il terzo studio, sempre di fase III in doppio cieco, multicentrico, è stato condotto su 240 pazienti randomizzati a ricevere, durante l'intervento chirurgico, fino ad 8 impianti di carmustina oppure di placebo.

L'end-point primario era la sopravvivenza globale; il tempo alla progressione, end-point secondario, è stato valutato in tre modi differenti: tempo al peggioramento del Karnofsky performance status (KPS), tempo alla progressione neurologica, parametri clinici e radiologici. In questo studio, il gruppo trattato con carmustina ha riportato una sopravvivenza mediana di 13,9 mesi rispetto agli 11,6 del gruppo placebo ($p = 0,03$), mentre la sopravvivenza ad un anno è stata del 59,2% e del 49,6% rispettivamente. La riduzione del rischio di morte era del 29% (95% CI, 4%–48%) nel braccio trattato rispetto al braccio placebo. Effettuando un'analisi aggiustata per i fattori prognostici (KPS al basale, diagnosi istologica, numero di wafers impiantati, età) la sopravvivenza globale risultava significativamente superiore nel braccio di trattamento con una riduzione del rischio di morte per il gruppo trattato del 28% (95% CI, 2%–47%).

Non è stata dimostrata nessuna differenza nel tempo libero da progressione (5,9 mesi in entrambi i gruppi).

Il follow up a 2 anni ha rilevato come la sopravvivenza nel braccio carmustina fosse del 15,8% vs 8,3% nel braccio placebo; a 3 anni erano ancora vivi il 9,2% dei pazienti del braccio carmustina vs il 1,7% del braccio placebo ($p=0,01$).

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

L'aumento di sopravvivenza media era maggiore nel sottogruppo di pazienti con glioma ad alto grado che aveva subito una resezione del 90% o più del tumore (guadagno della sopravvivenza totale pari a 4,2 mesi rispetto al placebo); non è stata dimostrata nessuna differenza nel gruppo di pazienti che non aveva effettuato una resezione estesa.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non vi sono dati di confronto vs temozolomide o altri agenti antineoplastici comunemente utilizzati per questa patologia.

Effettuando una comparazione indiretta con la temozolomide, la sopravvivenza percentuale a due anni risulta essere superiore nei pazienti trattati con temozolomide: però come viene riportato nella valutazione HTA del PenTAG (Peninsula Medical School – University of Exeter & Plymouth) i trials clinici effettuati con entrambi i farmaci non hanno una validità intrinseca tale da permettere una comparazione indiretta valida. Anche le differenze tra la popolazione di pazienti reclutata (proporzioni diverse di pazienti con tipi diversi di tumore, il grado di resezione chirurgica, tempi diversi di arruolamento rispetto all'intervento chirurgico) rendono poco affidabile una comparazione indiretta.

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

La carmustina impianto, in seguito alla degradazione del copolimero, rilascia quantità di carmustina sufficienti a svolgere attività antitumorale, ed è l'unico trattamento "locale" al momento disponibile.

Alcune review evidenziano come dal punto di vista degli effetti collaterali non vi siano differenze significative rispetto al placebo o alla sola chirurgia.

La review della Cochrane evidenzia come la maggior efficacia rispetto al placebo sia stata stabilita solo negli studi condotti su pazienti con nuova diagnosi, mentre nelle ricadute non vi è nessun beneficio riguardo alla sopravvivenza.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	DOSE	COSTO/UT	COSTO TERAPIA
Gliadel [®] , (7 impianti da 7,7)	Max 8 impianti	€ 1.134,58*	€ 9.076,57
Temodal [®] (vari dosaggi)	75 mg/m ² per 42 giorni in concomitanza a RT; poi un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m ² una volta al giorno per 5 giorni All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m ²	Temodal cp 100 mg: € 57,4 [∞] Temodal cp 20 mg: € 11,48 [∞]	€ 8170,00 (Paziente con superficie corporea pari a 1,6 m ²)
Temozolomide generico cps (vari dosaggi)	75 mg/m ² per 42 giorni in concomitanza a RT; poi un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m ² una volta al giorno per 5 giorni All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m ²	Temozolomide 100 mg: € 32,14 [∞] Temozolomide cp 20 mg: € 6,43 [∞]	€ 4576,90 (Paziente con superficie corporea pari a 1,6 m ²)

* Prezzo massimo di cessione al SSN (Farmadati maggio 2011)

[∞] Prezzo al pubblico IVA esclusa (Farmadati maggio 2011) scontato del 50%

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

Dagli studi al momento disponibili non emergono evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento in esame, in uno studio carmustina impianto non ha raggiunto la significatività statistica verso placebo.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Bonadonna G. Medicina Oncologica. VII ed; Masson Ed
2. Gliadel® RCP
3. Westphal M, et al. Neuro-Oncology 2003; 5: 79-88.
4. Westphal M, et al. Acta Neurochir 2006; 148: 269-75
5. Brem H, et al. Lancet 1995; 345: 1008-12
6. Valtonen et al., 1997 Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: A randomized double-blind study. Neurosurgery 41, 44–49.
7. J. Perry et al. Gliadel wafers in the treatment of malignant glioma: a systematic review - Curr Oncol. 2007 October; 14(5): 189–194
8. Michael Sabel and Alf Giese - Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience - CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION_ 0300-7995 VOL. 24, NO. 11, 2008, 3239–3257
9. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007294. DOI: 10.1002/14651858.CD007294.pub2
10. Linee Guida dell'Oncologia Italiana AIOM 2009
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System Cancers - version 2.2011
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) -Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-gradeglioma – Giugno 2007
13. Therapy Perspectives – Come ottimizzare le terapie orali in neuroncologia - Anno XIII, N. 7, giugno 2010
14. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) – “The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high grade glioma: a systematic review and economic evaluation” - 27 settembre 2005