

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI EVEROLIMUS ATC L01XE10
(AFINITOR®)**

Presentata da Dott. Andrea Piga- Direttore S.C. Oncologia Medica P.O. Businco ASL 8 Cagliari

In data giugno 2010

Per le seguenti motivazioni:

Everolimus risponde a un bisogno terapeutico dei pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno avuto una progressione della malattia in corso di trattamento o dopo precedente trattamento con farmaci mirati anti VEGF.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il tumore a cellule renali ha diversi isotipi: il più frequente è il carcinoma a cellule chiare (65%), seguito dal carcinoma papillare di tipo I e II (15%) e dal carcinoma dei dotti collettori (10%). Diversa origine hanno, invece, i tumori della pelvi renale, carcinomi a cellule transizionali che possono essere associati ad altri focolai tumorali distribuiti lungo tutto il tratto uroteliale.

Nelle forme familiari e nell'85% circa delle forme sporadiche vi è una mutazione a carico di un gene oncosoppressore localizzato in corrispondenza del braccio corto del cromosoma 3 (gene VHL, coinvolto nella sintesi del fattore di crescita vascolare endoteliale, VEGF).

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le neoplasie del rene sono particolarmente difficili da trattare perchè non rispondono alla chemioterapia e radioterapia tradizionale. Fanno eccezione quelle della pelvi renale, che vengono trattate come tumori delle vie escrettrici. Nel carcinoma a cellule chiare l'asportazione del tumore primitivo migliora la sopravvivenza anche nei pazienti che hanno già metastasi a distanza, la chirurgia può essere più o meno conservativa (chirurgia *nephron-sparing* o nefrectomia radicale) in base alle dimensioni del tumore e alla necessità di preservazione d'organo. La radioterapia viene considerata solo a scopo palliativo.

Le nuove terapie target, come bevacizumab o sunitinib, costituiscono uno strumento per contrastare questa patologia. Se queste molecole non sono efficaci o il paziente non è in grado di tollerarne gli effetti collaterali l'everolimus è la nuova alternativa terapeutica.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Afinitor è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.

Posologia

La dose raccomandata di Afinitor è di 10 mg una volta al giorno. Il trattamento deve proseguire sino a quando il paziente ne trae beneficio o fino a quando non insorgono effetti indesiderati inaccettabili. Il medico può ridurre la

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

dose o sospendere il trattamento per un breve periodo se il paziente presenta effetti indesiderati gravi o intollerabili.

Il farmaco è classificato in classe H.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Lo studio registrativo di fase III è un RCT internazionale, multicentrico, in doppio cieco, in cui l'efficacia di everolimus, al dosaggio di 10 mg/die, è stata confrontata verso placebo.

Sono stati arruolati 416 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico con progressione durante o dopo la terapia con VEGFR-TKIs (inibitori della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare: sunitinib, sorafenib, o entrambi). E' stato possibile arruolare anche chi in precedenza era stato trattato con bevacizumab e interferone-alfa. Sia il gruppo everolimus che il gruppo placebo hanno potuto associare la migliore terapia di supporto al trattamento assegnato. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (PFS) definito come il tempo di progressione documentata della malattia dalla data di randomizzazione o morte nella popolazione intention to treat. Tra gli endpoint secondari si è valutato il profilo di sicurezza, il tasso di risposta tumorale obiettiva, la sopravvivenza complessiva, i sintomi correlati alla malattia e la qualità della vita.

I pazienti sono stati stratificati secondo i criteri prognostici del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (gruppi di rischio favorevole vs. intermedio vs. sfavorevole) e la terapia antitumorale precedente (1 vs. 2 precedenti VEGFR-TKIs). L'analisi dei dati demografici ha dimostrato che erano ben bilanciati (età mediana raggruppata [61 anni; intervallo 27-85], 78% maschi, 88% di razza caucasica, numero di precedenti terapie con VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). La randomizzazione ha suddiviso 277 pazienti nel gruppo Afinitor e 139 nel gruppo placebo. I pazienti del gruppo placebo potevano rimanere nello studio passando al trattamento con everolimus 10mg/die se veniva documentata una progressione radiologica

L'endpoint primario è stato analizzato secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Lo studio è stato interrotto (su raccomandazione dell'*Independent Data Monitoring Committee*) dopo la seconda analisi ad interim poiché l'endpoint primario era stato raggiunto.

Afinitor è risultato superiore al placebo rispetto all'endpoint primario della PFS, con una riduzione statisticamente significativa del 67% del rischio di progressione o morte. Inoltre il tasso di PFS a 6 mesi era del 36% per Afinitor mentre si è attestato al 9% per placebo. I pazienti che hanno assunto Afinitor hanno vissuto in media 4,9 mesi senza peggioramento della malattia, rispetto agli 1,9 mesi per i pazienti trattati con placebo.

Il 2% dei pazienti, trattati con Afinitor, (5 pazienti) ha riportato risposte tumorali obiettive, mentre nessuna risposta è stata osservata nei pazienti trattati con placebo. Pertanto, il vantaggio in sopravvivenza libera da progressione riflette principalmente la popolazione con stabilizzazione della malattia (corrispondente al 67% del gruppo di trattamento con Afinitor).

Non è stata raggiunta la significatività statistica relativamente alla sopravvivenza complessiva (hazard ratio 0,87; intervallo di confidenza: 0,65-1,17; p=0,177).

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

Il passaggio al trattamento in aperto con Afinitor dei pazienti assegnati a placebo, a seguito della progressione della malattia, ha influenzato la determinazione di ogni differenza correlata al trattamento in relazione alla sopravvivenza complessiva.

Gli effetti indesiderati più comuni registrati con Afinitor (>10%) sono infezioni, livelli bassi di linfociti e neutrofili, emoglobina e piastrine, livelli aumentati di glucosio, colesterolo e trigliceridi e fosfato, perdita dell'appetito, gusto anormale, polmonite, dispnea, epistassi, tosse, stomatite, diarrea, infiammazione delle mucose, vomito, nausea, aumento dei livelli dei parametri di funzionalità epatica (alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi), eruzioni cutanee, secchezza della pelle, prurito, aumento dei livelli di creatinina, affaticamento, astenia ed edema periferico.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

L'Everolimus si propone come una terapia orale di seconda-linea nel carcinoma renale metastatico con un profilo di eventi avversi relativamente favorevole, sebbene a causa delle sue proprietà immunosoppressive sia richiesta una vigilanza per segni e sintomi di infezioni e per interazioni farmacologiche. Non ci sono dati di efficacia e sicurezza comparativa con altri agenti usati per trattare il carcinoma renale.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Everolimus rappresenta una ulteriore opzione terapeutica nei pazienti con carcinoma renale avanzato che presentano progressione della malattia dopo trattamento con i farmaci di prima linea.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo di un mese di trattamento è quello della confezione da 10 mg del farmaco. Nel caso di non tollerabilità di alti dosaggi il medico può ridurre la dose e quindi un mese di trattamento ha il costo della confezione da 5 mg.

- a. AFINITOR 10MG 30CP prezzo EX FACTORY EURO 3465,60
- b. AFINITOR 5MG 30CP prezzo EX FACTORY EURO 2436,75

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Everolimus è un ulteriore opzione terapeutica, di seconda-linea, nel carcinoma renale avanzato, con un profilo di eventi avversi relativamente favorevole.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Anon: Everolimus comparable to MMF in renal transplantation. Inpharma 2001; 1292:9.
2. Anon: SDZ RAD Rapamycin SDZ. Drugs 1999; 1(1):97-99.
3. Appel Dingemanse S, Wong R, Dou L, et al: First pharmacokinetic study with SDZ RAD in stable lung transplant recipients (abstract). Transplantation 1998; 65(suppl):S188.
4. Billaud EM, Antoine C, Berge M, et al: Management of metabolic cytochrome P450 3A4 drug-drug interaction between everolimus and azole antifungals in a renal transplant patient. Clin Drug Investig 2009; 29(7):481-486.
5. Bohler T, Waiser J, Budde K, et al: The in vivo effect of rapamycin derivative SDZ RAD on lymphocyte proliferation. Transplant Proc 1998; 30:2195-2197.
6. Doyle R, Wong R, Newmark R et al: Safety and tolerability of two different single doses of SDZ RAD in lung transplant recipients. Abstracts of the 17th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians (abstract volume 65, number 12. May 9-13, 1998; p S158, May 9-13, 1998.
7. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. New Engl J Med 2003; 349(9):847-858.
8. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, et al: Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010; 28(13):2131-2136.
9. Hausen B, Boeke K, Berry GJ, et al: Coadministration of neoral and the novel rapamycin analog, SDZ RAD, to rat lung allograft recipients. Transplantation 1999; 67(7):956-962.
10. Kahan BD, Kaplan B, Lorber MI, et al: RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. Transplantation 2001; 71(10):1400-1406.
11. Kahan BD, Kaplan B, Lorber MI, et al: RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. Transplantation 2001a; 71(10):1400-1406.
12. Kahan BD, Wong RL, Carter C, et al: A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. Transplantation 1999; 68(8):1100-1106.
13. Kahan BD, Wong RL, Carter C, et al: A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. Transplantation 1999a; 68(8):1100-1106.
14. Kirchner GI, Winkler M, Mueller L, et al: Pharmacokinetics of SDZ RAD and cyclosporin including their metabolites in seven kidney graft patients after the first dose of SDZ RAD. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:449-454.
15. Kovarik JM, Noe A, Berthier S, et al: Clinical development of an everolimus pediatric formulation: relative bioavailability, food effect, and steady-state pharmacokinetics. J Clin Pharmacol 2003; 43(2):141-147.
16. Kovarik JM, Sabia HD, Figueiredo J, et al: Influence of hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: implications for dose adjustment. Clin Pharmacol Ther 2001; 70(5):425-430.
17. Levy GA, Grant D, Paradis K, et al: Pharmacokinetics and tolerability of 40-O-(2-hydroxyethyl) rapamycin in de novo liver transplant recipients. Transplantation 2001; 71(1):160-163.

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

18. Levy GA, Grant D, Paradis K, et al: Pharmacokinetics and tolerability of 40-O-(2-hydroxyethyl) rapamycin in de novo liver transplant recipients. *Transplantation* 2001a; 71(1):160-163.
19. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, et al: Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005; 80(2):244-252.
20. 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(9637):449-456.
21. Neumayer HH, Paradis K, Korn A, et al: Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:694-703.
22. Neumayer HH, Paradis K, Korn A, et al: Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999a; 48:694-703.
23. Pea F, Baccarani U, Tavio M, et al: Pharmacokinetic interaction between everolimus and antifungal triazoles in a liver transplant patient. *Ann Pharmacother* 2008; 42(11):1711-1716.
24. Product Information: AFINITOR(R) oral tablets, everolimus oral tablets. Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland, 2009a.
25. Product Information: AFINITOR(R) oral tablets, everolimus oral tablets. Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover, NJ, 2009.
26. Product Information: NOXAFIL(R) oral suspension, posaconazole oral suspension. Schering Corporation, Kenilworth, NJ, 2008.
27. Product Information: Zortress(R) oral tablets, everolimus oral tablets. Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland, 2010.
28. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, et al: SDZ RAD, a new rapamycin derivative. *Transplantation* 1997; 64(1):36-42.
29. Schuurman H-J, Cottens S, Fuchs S, et al: SDZ RAD, a new rapamycin derivative. *Transplantation* 1997; 64(1):32-35.
30. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al: Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78(10):1532-1540.
31. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al: Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5(10):2521-2530.