

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PACLITAXEL-ALBUMINA ATC L01CD01
(ABRAXANE®)**

Presentata da Dott.ssa M.Teresa Ionta – Oncologia medica P.O. di Monserrato - AOU Cagliari

In data novembre 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

“Le proprietà dell'albumina potenziano la captazione selettiva e l'accumulo di paclitaxel nelle cellule tumorali. Inoltre migliora l'indice terapeutico del paclitaxel convenzionale”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il tumore maligno della mammella in Italia ha un'incidenza di 139/100.000 casi all'anno con una mortalità di 32/100.000 all'anno. L'incidenza è maggiore al nord rispetto che al sud con una % del rischio superiore del 40%. In Europa rappresenta il 28,2% di tutte le diagnosi di tumori femminili nel 2008. Paclitaxel è disponibile come farmaco antitumorale dal 1993. Le formulazioni di paclitaxel tradizionali contengono solventi sintetici che dissolvono il paclitaxel, ma che possono provocare reazioni di ipersensibilità (reazioni allergiche) e neuropatia periferica. Abraxane è formulato senza queste sostanze, ed è legato ad albumina umana in nanoparticelle. Ciò agevola la preparazione della sospensione di paclitaxel per infusione endovenosa. Le nanoparticelle possono anche influenzare la distribuzione del farmaco nel corpo e, pertanto, i relativi benefici e rischi, in relazione ai farmaci tradizionali contenenti paclitaxel.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il tumore metastatico della mammella (MBC) è quasi sempre incurabile ma esistono trattamenti palliativi che hanno l'obiettivo del controllo dei sintomi, il prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita. L'uso in sequenza di diverse chemioterapie con l'associazione delle terapie ormonali hanno questo obiettivo.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

In monoterapia nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata.

E' classificato ai fini della rimborsabilità in classe H.

Somministrazione

La dose raccomandata è di 260 mg per metro quadrato di superficie corporea. Va somministrata per un lasso di tempo di 30 minuti, ogni tre settimane. Si può verificare la necessità di ridurre il dosaggio o di interrompere il trattamento in pazienti che presentano alcuni effetti indesiderati a carico del sangue e dei nervi

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

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

Lo studio clinico di fase III CA012-0, randomizzato e controllato, utilizzato per la registrazione del farmaco, ha dimostrato che il trattamento con il paclitaxel protein-bound determina un tasso di risposta significativamente più elevato rispetto al trattamento con il paclitaxel tradizionale in pazienti con carcinoma mammario metastatico. Il 64% delle pazienti arruolate presentavano un performance status al baseline di 1 o 2, per il 79% avevano metastasi viscerali, e per il 76% avevano più di tre siti di metastasi, nel 59% il farmaco in studio era almeno una seconda linea di trattamento, e nel 77% erano stati precedentemente trattati/esposti a antracicline. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere paclitaxel protein-bound (260 mg/m²) in infusione endovenosa di 30 minuti (n=233) o paclitaxel tradizionale (175 mg/m²) in infusione endovenosa di 3 ore (n=227). Le pazienti del gruppo paclitaxel convenzionale hanno ricevuto una premeditazione standard. I dati sono stati esaminati secondo due dataset principali ovvero quello dei ricercatori e quello di un team di radiologi che ha lavorato in cieco in base alle risposte radiologiche. Attraverso un algoritmo è stato creato un terzo dataset che ha appianato le differenze tra i due dataset precedenti (reconciled). I risultati sono stati analizzati secondo il metodo intention-to-treat (n=229 per la formulazione in studio e n=225 per il trattamento std). Come end-point primario dello studio è stato preso in considerazione il tasso di risposta alle lesioni target reconciled (TLRR) per i primi 6 cicli di terapia.

Il trattamento in studio ha ottenuto un TLRR di 21,5% (95% CI 16.19%-26.73%) mentre il trattamento con paclitaxel convenzionale ha raggiunto un TLRR di 11,1% (95% CI, 6.94%-15.09%) (p=0.003). Per le pazienti che fallivano la chemioterapia di combinazione o che interrompevano entro i 6 mesi di chemioterapia adiuvante è stato registrato un TLRR di 15.5% (95% CI, 9.26%-21.75%) e di 8.4% (3.85%-12.94%) rispettivamente per il gruppo paclitaxel protein-bound (n=129) e il gruppo del paclitaxel convenzionale (n=143).

Gli end point secondari sono stati i seguenti:

- il tasso di risposta complessivo in seconda linea è risultato maggiore (34,1 % vs 18,3%) nel gruppo paclitaxel protein-bound
- il tempo alla progressione del tumore (PFS) differisce di solo 0.9 settimane a favore del paclitaxel protein-bound (dati riconciliati 16,6 vs 15,4 settimane P=0.016).
- la sopravvivenza complessiva è stata statisticamente diversa tra i due gruppi solo per le pazienti trattate in seconda linea o oltre e differisce di meno di tre mesi ovvero 9,6 settimane (56,4 vs 46,7 settimane; HR =0,726; p=0.02).

Lo studio clinico ha analizzato anche la sicurezza del trattamento. Gli eventi avversi registrati sono stati qualitativamente diversi rispetto alle formulazioni tradizionali del paclitaxel. In particolare è stata rilevata un'incidenza di neuropatia periferica maggiore con la formulazione in studio. Inoltre la comparsa di questo evento avverso si è verificata più velocemente (22 giorni vs 79 giorni) ma non sono state registrate neuropatie di grado 4. Inoltre sono stati registrati maggiore incidenza di eventi avversi di tipo ematologico (neutropenia), gastrointestinale (nausea, diarrea, vomiti), ma non dermatologici (flushing cutanei) che sono maggiormente presenti nel trattamento con la formulazione di paclitaxel tradizionale.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

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

Rispetto alle formulazioni tradizionali di paclitaxel sembrano esserci vantaggi molto relativi: il TLRR riconciliato è a favore della formulazione in studio, il tasso di risposta complessivo in seconda linea è risultato maggiore (34,1 % vs 18,3%) nel gruppo paclitaxel albumina, tuttavia il tempo alla progressione del tumore differisce di solo 0.9 settimane a favore del paclitaxel albumina (dati riconciliati 16,6 vs 15,4 settimane P=0.016).

La sopravvivenza complessiva è stata statisticamente diversa tra i due gruppi solo per le pazienti trattate in seconda linea o oltre e differisce di meno di tre mesi ovvero 9,6 settimane (56,4 vs 46,7 settimane; HR =0,726; p=0.02).

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'aggiunta di albumina a paclitaxel determina modesti benefici dal punto di vista clinico e un aumento dei costi rispetto alla formulazione standard già in commercio da anni.

Tuttavia nel caso in cui la terapia contenente antracicline abbia fallito o per le pazienti nelle quali sia controindicata o sia impossibile l'uso della formulazione convenzionale potrebbe essere preso in considerazione. Il trattamento con la nuova formulazione, deve essere vincolato a una prescrizione in seconda linea con compilazione di una Richiesta Motivata Personalizzata (RMP)

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Per ottenere un confronto dei costi rispetto al paclitaxel convenzionale sono stati presi in considerazione i dati dello studio registrativo di fase III. Le pazienti (superficie corporea media 1,7 m²) hanno ricevuto in media sei cicli ogni tre settimane del farmaco in formulazione convenzionale (175mg/m²) o in formulazione con albumina (260mg/ m²). Il costo di paclitaxel albumina (prezzo ex factory-5% -5%) come da sconti negoziali € 221,11 + IVA, paclitaxel convenzionale (prezzo applicato in gara area vasta nord, con il prezzo registrativo (senza nessuna offerta da gara) può raggiungere circa 1300 euro) € 20,77 + IVA.

Il costo per ciclo per paziente con superficie corporea media 1,7 m²) è il seguente:

-paclitaxel albumina € 977,31(6 cicli € 5.863,34) +IVA;

-paclitaxel tradizionale € 61,97 (6 cicli €137,85)+ IVA.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e dietro presentazione di RMP**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta**

“esclusivamente in caso di fallimento terapeutico con antracicline o in quelle pazienti nelle quali non può essere utilizzata la formulazione tradizionale di paclitaxel”.

MOTIVAZIONI

La formulazione con di paclitaxel legata ad albumina determina modesti benefici dal punto di vista clinico ma un rilevante aumento dei costi rispetto alla formulazione standard di paclitaxel già in commercio da anni,

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

rappresenta però un'opzione terapeutica nelle pazienti nelle quali non può essere utilizzata la formulazione tradizionale di paclitaxel.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Product Information: ABRAXANE(R) intravenous suspension, paclitaxel protein-bound particles intravenous suspension. Abraxis Oncology, Los Angeles, CA, 2009.
2. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(31):7794-7803.
3. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al: Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(25):6019-6026.
4. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al: A randomized phase 2 trial of qw or q3w ABI-007 (ABX) vs. q3w solvent-based docetaxel (TXT) as first-line therapy in metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. Breast Cancer Res Treat 2006; 100(Suppl 1):[46]-.
5. EPAR ABRAXANE(R)