

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TEMSIROLIMUS ATC L01XE09
(TORISEL®)**

Presentata da Prof A. Piga - Direttore S.C. Oncologia Medica – P.O. Businco Cagliari

In data Dicembre 2010

Per le seguenti motivazioni:

“Trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'adenocarcinoma renale (RCC) rappresenta il 2% di tutti tumori, e il 90% di quelli del rene. Di questi circa il 75% è a cellule chiare; gli altri sottotipi, meno comuni, sono l'oncocitico, il cromofobico e il cromofilico.

L'incidenza del carcinoma renale in Europa nei maschi è circa il doppio rispetto alle femmine (11.4 e 5.04 su 100.000 rispettivamente) e anche la mortalità è circa il doppio nei maschi (5.4 e 2.4 su 100.000 rispettivamente).

I pazienti che si presentano alla diagnosi con una malattia limitata al rene, e pertanto operabili radicalmente, hanno una sopravvivenza a 5 anni dell'85%. Nei pazienti con malattia metastatica o che sono andati incontro a recidiva dopo nefrectomia, la speranza di vita a 5 anni non supera il 10%.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento è dipendente dallo stadio della malattia al momento della diagnosi. In stadio I-III la procedura standard è la resezione chirurgica.

In stadio IV la resezione chirurgica è riservata ad un gruppo ristretto di pazienti, compresi quelli con metastasi isolate. Comunque dopo la resezione chirurgica la malattia spesso si ripresenta, anche in caso di resezione totale.

In assenza di trattamento nei pazienti con RCC avanzato la sopravvivenza media è di circa 1 anno e a 5 anni è <10%. La radioterapia può essere utile per dare sollievo in caso di metastasi dolorose.

La chemioterapia ha dato scarsi risultati in questo tipo di tumore e negli ultimi 20 anni il trattamento standard era costituito da interleukina-2 e interferone. La prima, in bolo ad alte dosi, si è dimostrata in grado di ottenere un 7% di remissioni complete di malattia in pazienti selezionati, ed il secondo ha dimostrato una risposta obiettiva (ORR) del 14% in una metanalisi degli studi clinici effettuati. Entrambe le terapie erano comunque accompagnate da importanti effetti collaterali.

Nella scheda tecnica dell'IL-2 (Proleukin®) viene precisato che il farmaco non deve essere utilizzato nei pazienti che presentano almeno 3 dei fattori di rischio prognostici.

Negli ultimi anni sono state individuate alcune vie di crescita del mRCC: il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEFG) e il target della rapamicina nei mammiferi (mTOR); portando così allo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento di questo tipo di tumore: bevacizumab, sorafenib, sunitinib (pathway del VEFG), everolimus e temsirolimus (pathway mTOR).

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

Il bevacizumab è indicato per il trattamento in I linea in associazione con IFN-alfa del ca renale avanzato o metastatico, il sunitinib è indicato nel trattamento del ca renale avanzato o metastatico in I linea; il sorafenib è usato in II linea dopo il fallimento della terapia con IFN-alfa e/o IL-2 o nei pazienti non idonei a ricevere questi trattamenti; l'everolimus è indicato in seconda linea nei pazienti che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Temsirolimus è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici

Somministrazione

Temsirolimus deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nell'utilizzo di medicinali antineoplastici.

Il volume totale (1,2 ml) di un flaconcino di TORISEL 25 mg/ml concentrato deve essere diluito con 1,8 ml del diluente prelevato per ottenere una concentrazione di temsirolimus pari a 10 mg/ml. Prelevare la quantità richiesta della miscela di temsirolimus 10 mg/ml ed iniettarla poi rapidamente nella soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione.

Posologia

I pazienti devono essere trattati con 25-50 mg di difenidramina (o simile antistaminico) per via endovenosa circa 30 minuti prima dell'inizio di ciascuna dose di temsirolimus.

Il trattamento con TORISEL deve continuare fino a quando il paziente non stia più traendo beneficio clinico dalla terapia, o fino alla comparsa di tossicità non tollerabile. Non è richiesta alcuna particolare modifica della dose per le popolazioni che sono state oggetto di studio (es.: uomini/donne, anziani).

Il Torisel® è classificato dall'EMA come farmaco orfano; per la prescrizione è previsto l'inserimento sul registro AIFA dei farmaci oncologici.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Studi registrativi

Uno degli studi registrativi è un RCT di fase III in aperto condotto su pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato metastatico (stadio IV) confermato istologicamente non trattati in precedenza e a prognosi sfavorevole.

I pazienti inclusi presentavano almeno tre dei seguenti sei fattori predittivi di prognosi sfavorevole: lattato deidrogenasi superiore di 1,5 volte al limite superiore del range di normalità, livello di emoglobina inferiore al limite inferiore del range di normalità, calcio sierico corretto maggiore di 10 mg/dl (2,5 mmol/l), tempo dalla diagnosi iniziale di RCC alla randomizzazione inferiore ad 1 anno, performance status di Karnofsky di 60 o 70, metastasi a livello di organi multipli. Due terzi dei pazienti erano stati precedentemente sottoposti a nefrectomia e >80% presentava carcinoma renale prevalentemente di tipo a cellule chiare. L'80% dei pazienti presentava un

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

Karnofsky performance status di 60-70 (ECOG 2).

In questo studio 626 pazienti sono stati randomizzati a ricevere temsirolimus per via endovenosa 25 mg una volta a settimana in monoterapia (n=209), interferone alfa fino a 18 MUI (partendo dalla dose iniziale di 3 MUI tre volte a settimana e incrementando a 9 MUI e 18 MUI rispettivamente la seconda e la terza settimana) per via sottocutanea tre volte a settimana in monoterapia (n=207) oppure la terapia combinata costituita da temsirolimus 15 mg una volta a settimana e interferone alfa 6 MUI tre volte a settimana (partendo dalla dose iniziale di 3 MUI tre volte a settimana) (n=210). In trattamento è proseguito sino a progressione di malattia, deterioramento sintomatico o eventi avversi non tollerabili.

Il comparator utilizzato è stato ritenuto adeguato in quanto al momento della progettazione dello studio IFN alfa 2a era considerato una terapia di riferimento e non vi erano altre terapie in grado di portare un beneficio nella sopravvivenza in pazienti con carcinoma renale in seconda linea.

La randomizzazione è stata stratificata a seconda dello stato di nefrectomia (noto fattore prognostico) e della località geografica (per evitare eventuali sbilanciamenti tra i bracci di trattamento dovuti a differenze regionali).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale, mentre endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione (valutazione dell'investigatore e valutazione indipendente), il tasso di risposta oggettiva, il tempo di fallimento al trattamento e la percentuale di beneficio clinico (risposte obiettive o malattia stabile per almeno 24 settimane).

In questo studio, i pazienti che hanno ricevuto temsirolimus in monoterapia hanno presentato una sopravvivenza globale superiore (10,9 mesi vs 7,3 mesi) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto solo interferone, con una differenza statisticamente significativa e clinicamente rilevante tra i due bracci di trattamento (hazard ratio per la mortalità, HR=0.73; p=0,008). I benefici apportati dal trattamento con temsirolimus rispetto a IFN sono stati riscontrati in tutti i sottogruppi considerati (stratificazione per 3 regioni geografiche e pazienti con o senza nefrectomia). La robustezza dei risultati ottenuti è stata confermata da parecchie analisi di sensibilità.

Non è stata, invece, riscontrata, nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti sottoposti a terapia combinata e i pazienti trattati con il solo interferone alfa (8,4 vs 7,3 mesi; hazard ratio per la mortalità HR=0.96; p=0.70).

Nel braccio temsirolimus in monoterapia è stato riscontrato anche un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione rispetto a interferone sia nella valutazione dello sperimentatore [3.8 (95% CI 3.6–5.2) vs 1.9 (1.9–2.2) mesi] sia nella valutazione indipendente [5.5 (3.9–7.0) vs 3.1 (2.2–3.8) mesi]. La differenza tra i risultati ottenuti nelle due diverse valutazioni è probabilmente da imputare all'elevato numero di valutazioni post-basale perse, alle diverse metodiche utilizzate per la classificazione della progressione tumorale e a problemi sistematici che si verificano nel corso di una valutazione indipendente.

Lo studio di fase II è stato condotto su 111 pazienti per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di tre diversi dosaggi di temsirolimus (25, 75 o 250 mg una volta a settimana).

Endpoint primario di efficacia era la percentuale di risposta obiettiva (somma risposte complete e risposte parziali) mentre tempo alla progressione, sopravvivenza e tollerabilità erano endpoint secondari. In questo studio il 7% della popolazione totale ha raggiunto una risposta obiettiva. Un solo paziente con metastasi polmonari

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

diffuse e trattato con 250 mg/settimana ha raggiunto una risposta completa ed è rimasto libero da malattia al terzo anno dall'inizio del trattamento). Risposte minori sono state osservate nel 26% dei pazienti.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Non esistono allo stato attuale studi di confronto con i nuovi farmaci in uso per le stesse indicazioni.

Lo studio registrativo di Fase III è comunque l'unico, tra gli studi condotti con i nuovi farmaci a bersaglio mirato, a dimostrare un beneficio di sopravvivenza con l'analisi intention to treat.

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

Temsirolimus è un inibitore selettivo del mTOR (target della rapamicina nei mammiferi); si lega ad una proteina intracellulare (FKBP-12), ed il complesso proteina-temsirolimus lega ed inibisce l'attività del mTOR che controlla la divisione cellulare. Le linee guida del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) v. 1.2011, consigliano l'uso del Temsirolimus nel trattamento dei pazienti con mRCC che presentino almeno 3 dei 6 fattori di rischio prognostici.

Una valutazione HTA effettuata dal NIHR a gennaio 2010 conclude che temsirolimus è più efficace dell'IFN-alfa e associato a un numero minore di effetti collaterali ma risulta non essere costo-efficace secondo i valori di rimborso per QALY previsti dal NICE.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

| FARMACO | DOSE | COSTO/FL | COSTO ANNUO | NOTE |
|---|--|--|----------------------|---|
| Temsirolimus* | 1 fl/settimana sino a progressione o sospensione per tossicità | € 889,87 | € 46.273,24 | Payment by Results a 2 mesi (8 confezioni a carico dell'azienda) per i NON responders |
| Bevacizumab*+ IFN alfa 2 a [∞] | Bevacizumab: 10 mg/kg ogni 2 settimane + IFN alfa 2 a 3 MUI x3/settimana + 9 MUI x 3/settimana+ 18 MUI x 3 settimana | Avastin fl 400 mg: € 1.224,55; 100 mg : € 305,76 Roferon 3 MUI: € 11,46; 6 MUI € 22,48; 9 MUI: € 33,63 | € 65.911,85 | Risk Share : dispensazioni effettuate entro le 8 settimane dall'inizio della terapia Payback : vengono considerate a rimborso le dispensazioni oltre i 11000 mg e non oltre i 12 mesi dall'inizio della terapia, quindi dalla prima richiesta farmaco |
| Sunitinib* | 50 mg/die per 4 settimane, pausa di due settimane | € 176,01 | € 49.281,59 | |
| IFN alfa 2 a [∞] | 3 MUI x3/settimana + 9 MUI x 3/settimana+ 18 MUI x 3 settimana (per un minimo di 3 mesi a un massimo di 12 mesi) | 3 MUI: € 11,46; 6 MUI € 22,48; 9 MUI: € 33,63 | € 2.153,07-10.224,27 | |

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

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

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

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

Temsirolimus è più efficace dell'IFN-alfa ed inoltre è associato a un numero minore di effetti collaterali. Il trattamento con bevacizumab e sunitinib è risultato più costoso.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Torisel® Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. EMEA. Scientific Discussion Torisel® (temsirolimus);
3. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinantinterleukine-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-96;
4. Hudes G, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-81;
5. Atkins MB, et al. *J Clin Oncol.* 2004 ;22:909-18;
6. J Thompson Coon, M Hoyle, C Green, Z Liu, K Welch, T Moxham and K Stein - Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14: No. 2;
7. R.M. Bukowski – Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in treatment naïve patient: a risk-based approach – *Expert Opinion Pharmacother.* (2010) 11(14): 2351-2362.