

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CABAZITAXEL L01CD04  
(JEVTANA®)**

**Presentata da** Dr Antonio Contu Direttore SC Oncologia medica ASL 1 Sassari

**In data** Febbraio 2012

**Per le seguenti motivazioni:**

*“unico farmaco attualmente indicato per il trattamento in seconda linea del carcinoma prostatico ormonorefrattario”*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il tumore alla prostata è al momento il tumore più frequente tra gli uomini di età superiore ai 50 anni, rappresenta il 20% di tutti i tumori diagnosticati in Italia nel biennio 2005-2007 ed è la terza causa di morte oncologica, ma quasi esclusivamente negli uomini di età superiore a 70 anni.

Nei pazienti con carcinoma localizzato esistono più opzioni di terapia: la sorveglianza attiva, la chirurgia e la radioterapia. Nei pazienti con carcinoma localmente avanzato e con carcinoma metastatico la terapia standard è la deprivazione androgenica che può essere effettuata con la castrazione chirurgica o con un trattamento farmacologico (con antiandrogeni o analoghi del LH-RH).

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Nei pazienti in cui la malattia progredisce nonostante la terapia ormonale il trattamento di scelta è la chemioterapia a base di docetaxel. In questi pazienti sono comuni le metastasi ossee con dolori e invalidità. In caso di progressione durante o dopo il trattamento con docetaxel la sopravvivenza mediana è di circa 12 mesi.

Non esistono al momento trattamenti standard per carcinoma prostatico ormonorefrattario dopo la prima linea con docetaxel. In genere si utilizza il mitoxantrone che non ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza ma ha esclusivamente un effetto antalgico ed è pertanto indicato per il “dolore da cancro della prostata avanzato refrattario al trattamento ormonale, in combinazione con basse dosi di corticosteroidi, qualora il trattamento analgesico attuato sia insufficiente o non appropriato.

**3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

E' classificato in fascia H e sottoposto a Registro AIFA (<http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>) .

**Indicazioni**

In combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel.

**Somministrazione**

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

La dose raccomandata è di 25 mg/m<sup>2</sup> somministrata in forma di infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane in combinazione con prednisone o prednisolone 10 mg per via orale con somministrazione quotidiana durante il periodo di adattamento.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Lo studio TROPIC è uno studio di Fase III, multicentrico, randomizzato in aperto vs mitoxantrone. Sono stati randomizzati 755 pazienti: di questi 377 sono stati assegnati al braccio mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 gg + prednisone per os 10 mg/die, 378 pazienti sono stati assegnati al braccio cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 gg + prednisone 10 mg/die. Sono stati trattati 371 pazienti in ogni braccio per un massimo di dieci cicli (per minimizzare il rischio di cardiotossicità da mitoxantrone). I pazienti del braccio cabazitaxel hanno ricevuto inoltre la premedicazione endovenosa con un antistaminico, un corticosteroide e un anti-H2.

Endpoint primario era la valutazione della sopravvivenza globale (OS) definita come l'intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di morte dovuta a qualsiasi causa; endpoint secondario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) misurata dall'aumento del PSA, dalla progressione del tumore e dall'aumento del dolore. Altri endpoints secondari erano la riduzione del PSA, l'aumento del PSA, la risposta tumorale secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), variazioni dell'intensità del dolore valutata con la scala PPI (Present Pain Intensity) del questionario McGill-Melzack, la variazione del consumo di analgesici, e il tempo alla progressione. I pazienti avevano un performance status ECOG da 0 a 2. Nel braccio cabazitaxel il 28% dei pazienti ha ricevuto tutti i dieci cicli di trattamento, mentre nel braccio mitoxantrone il trattamento è stato completato da 46 pazienti (12%); lo studio è stato interrotto dal 70% dei pazienti nel braccio cabazitaxel vs l'86% nel braccio di confronto: la causa più comune dell'interruzione in entrambi i bracci è stata la progressione della malattia (48% vs 71%).

La sopravvivenza globale è stata di 15,1 mesi (95% CI 14,1-16,3) nel braccio cabazitaxel e di 12,7 mesi (11,6-13,7) nel braccio mitoxantrone con riduzione del rischio relativo di morte del 30% (HR 0,70, 95% CI 0.59-0.83, p<0,0001).

La PFS è stata di 2,8 mesi (95% CI 2,4-3,0) nel braccio sperimentale rispetto a 1,4 mesi nel braccio di confronto (1,4-1,7), HR (95%CI) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

Il tasso di risposta del tumore è stato maggiore nel gruppo sperimentale 14,4% vs 4,4%; così come il tasso di risposta del PSA 39,2% (95% CI 33,9-44,5 p<0,0002) nel gruppo cabazitaxel vs 17,8% (95% CI 13,7-22,0 p<0,0002) nel gruppo mitoxantrone. Il tempo alla progressione è stato di 8,8 mesi vs 5,4 mesi.

Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il dolore e il consumo di analgesici.

Gli effetti avversi più comuni sono stati neutropenia, leucopenia, anemia e diarrea, che sono stati anche quelli di Grado >3 più comuni.

Nel gruppo cabazitaxel sono state segnalate anche aritmie di grado >3 (6 pazienti) e due pazienti sono stati colpiti da infarto (uno è deceduto); altre reazioni avverse riportate durante lo studio sono state quelle a carico dei reni e delle vie urinarie, si sono verificati casi di insufficienza renale acuta e di insufficienza renale di grado >3, che hanno causato la morte di tre pazienti.

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

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non esiste nessun farmaco autorizzato per il trattamento del carcinoma della prostata in progressione dopo trattamento con docetaxel e lo studio registrativo condotto in confronto con il mitoxantrone, che viene utilizzato a scopo palliativo è l'unico studio disponibile.

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

Il cabazitaxel agisce legandosi alla tubulina favorendo la formazione dei microtubuli e impedendone la disaggregazione bloccando così il processo di mitosi cellulare.

Attualmente è l'unico farmaco autorizzato per il trattamento in seconda linea dopo la terapia con docetaxel, e nello studio registrativo si è dimostrato superiore al mitoxantrone, che non ha una specifica indicazione, per quanto riguarda la sopravvivenza globale.

Secondo quanto indicato dal richiedente l'inserimento del farmaco in PTR, si prevede che i pazienti da trattare in Sardegna, siano circa 21/anno.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	COSTO/FL	DOSAGGIO	COSTO SINGLO CICLO (1,6 MQ)	COSTO DIECI CICLI	
Jevtana® (cazitaxel) fl 60 mg	€ 3.971* € 3.176,8 <sup>§</sup>	25 mg/mq ogni 21 gg	€ 3.971 € 3.176,8 <sup>§</sup>	€ 39.710,00 € 31.768,00 <sup>§</sup>	
Mitoxantrone fl (generico)	€ 46,06/fl 10 mg; € 88,32/fl 20 mg	12 mg/mq ogni 21 gg	€ 88,32	€ 883,20	

\*Prezzo ex factory

§ prezzo di cessione al SSN dopo gli sconti concordati

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

### 9. MOTIVAZIONI

Nonostante sia disponibile attualmente solo lo studio registrativo si approva l'inserimento di cabazitaxel in PTR in quanto non vi sono per questa tipologia di pazienti alternative terapeutiche.

**10. BIBLIOGRAFIA**

1. I numeri del cancro in Italia 2011 - AIOM
2. NCCN Prostate Cancer Guideline v. 2.2012
3. Jevtana® EPAR
4. EMA Assessment Report for Jevtana®
5. J.S. De Bono et al – Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment a randomised open-label trial – Lancet 2010 376 1147-54