

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PAZOPANIB ATC9 L01XE11
(VOTRIENT®)**

Presentata da Dott. Vittorio Trova Responsabile UO Oncologia Medica Ospedale di Alghero ASL 1

In data ottobre 2011

Per le seguenti motivazioni:

“Trattamento in prima linea del carcinoma renale avanzato (RCC) e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata....non porta aumenti della spesa farmaceutica ma in caso di mancata risposta porta vantaggi di indubbio risparmio”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'adenocarcinoma renale (RCC) rappresenta il 2-3% di tutti tumori, e il 90% di quelli del rene. Di questi circa l'85% è a cellule chiare; gli altri sottotipi, meno comuni, sono il tumore a cellule papillari, a cellule cromofobe e il tumore del dotto di Bellini. L'incidenza del carcinoma renale in Europa nei maschi è circa il doppio rispetto alle femmine (13,9 e 7,0 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. 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.

In questo tipo di tumore la chemioterapia ha dato scarsi risultati e negli ultimi 20 anni il trattamento standard era costituito da interleukina-2 e interferone. L'interleukina-2 in bolo ad alte dosi, si è dimostrata in grado di ottenere un 7% di remissioni complete di malattia in pazienti selezionati, l'interferone 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.

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). I farmaci indicati nel trattamento del carcinoma renale sono:

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

- bevacizumab per il trattamento in I linea in associazione con IFN-alfa del carcinoma renale avanzato o metastatico;
- il sunitinib nel trattamento del carcinoma renale avanzato o metastatico in I linea;
- temsirolimus è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici;
- sorafenib in II linea dopo il fallimento della terapia con IFN-alfa e/o IL-2 o nei pazienti non idonei a ricevere questi trattamenti;
- everolimus 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

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

Indicazioni

Trattamento in prima linea del carcinoma renale avanzato (RCC) e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata

Somministrazione

Per via orale, 800 mg una volta al giorno

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Per la registrazione è stato presentato uno studio clinico di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco vs placebo che ha coinvolto 435 pazienti, randomizzati 2:1 a ricevere pazopanib 800 mg/die o placebo. Di questi pazienti 233 erano naive al trattamento, mentre 202 avevano già ricevuto una terapia a base di IL-2 o INF- α .

L'endpoint primario era la valutazione e il confronto tra i due bracci della sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre l'endpoint secondario principale era la sopravvivenza globale (OS); altri endpoint secondari erano il tasso di risposta complessiva e la durata della risposta.

La PFS è stata di 9,2 mesi nel braccio pazopanib rispetto ai 4,2 mesi nel braccio placebo (HR=0,46; 95% CI: 0,34-0,62; $P < 0,0001$); nella popolazione naive al trattamento la PFS mediana è stata di 11,1 mesi vs 2,8 mesi (HR 0,40 95% CI, 0,27-0,60; $P 0,0001$) mentre nei pazienti già trattati con citochine è stata di 7,4 vs 4,2 mesi (HR, 0,54; 95% CI, 0,35-0,84; $P 0,001$). Il tasso di risposta globale è stato del 30% vs 3% nel gruppo pazopanib e placebo, rispettivamente, $p < 0,001$. La durata media della risposta è stata superiore a 1 anno.

La valutazione della sopravvivenza globale è ancora in fase di valutazione, poiché al momento del cut-off il numero degli eventi non era sufficiente a stimare l'OS. Non sono state riscontrate differenze tra i due bracci relativamente alla valutazione della qualità della vita.

Gli effetti avversi più comuni nel braccio pazopanib sono stati diarrea, ipertensione, variazioni del colore dei capelli, nausea, anoressia e vomito. Son state riportate aumenti delle transaminasi sieriche (ALT e AST) e della bilirubina.

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

Le più importanti reazioni avverse gravi, riportate in <1% dei pazienti trattati, sono state attacchi ischemici transitori, ictus ischemico, ischemia miocardica, disfunzione cardiaca, perforazioni e fistole gastrointestinali, prolungamento del QT ed emorragie polmonari, gastrointestinali e cerebrali.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non al momento non sono reperibili risultati di studi condotti verso gli altri farmaci attualmente in uso per il trattamento del RCC. E' in corso uno studio in aperto vs il sunitinib.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il pazopanib è un inibitore multi target della tirosin chinasi (TKI): inibisce il VEGFR 1-2-3 (recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare), i recettori del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGRF) e dei recettori dei fattori delle cellule staminali (c-KIT).

Ha ottenuto dall'EMA l'autorizzazione condizionata ed è soggetto al registro dei farmaci oncologici AIFA.

Da studi condotti in vitro sembra essere un inibitore delle chinasi più selettivo rispetto al sunitinib, ma il significato clinico di questa differenza non è noto. Al momento non vi sono dati di confronto con gli altri farmaci usati per il RCC, pertanto il pazopanib potrebbe essere utile come alternativa terapeutica in caso di intolleranza ai farmaci attualmente in uso che sono gravati da effetti avversi importanti.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tutti i farmaci sono classificati in fascia H, solo l'interferone è classificato A/PT AIFA (ex nota 32).

FARMACO	DOSE	Prezzo ex-factory*	COSTO MENSILE	NOTE
Pazopanib	800 mg una volta al giorno	VOTRIENT 30 cpr 400 mg 1577,63; 30 cpr 200 mg 778,81 ;	Euro 3.155,26	Payment by results
Temsirolimus*	1 fl/settimana sino a progressione o sospensione per tossicità	TORISEL ev fl 25 mg/ml euro 889,87	Euro 3,559,48	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 3MUI x3/settimana + 9 MUI x 3/settimana+ 18 MUI x 3 settimana	AVASTIN fl 400 mg/16 ml euro 1224,55; 100 mg/25 ml euro 305,76;	per un individuo di 60 kg euro 3.672,14	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	SUTENT 30 cps 50 mg euro 5280,17	Euro 5280,17 i	

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

Sorafenib	400 mg due volte 1 giorno	NEXAVAR 112 cp 200 mg euro 3214,71	Euro 3214,71	
IFN alfa 2 a ∞	3MUI x3/settimana + 9 MUI x 3/settimana+ 18 MUI x 3 settimana (per un minimo di 3 mesi a un massimo di 12 mesi)	ROFERON 3 MUI euro 25,21; ; 6 MUI euro 49,46; 9 MUI euro 73,97		

Fonte Dati CFO aggiornamento 2 marzo 2012.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

VALUTAZIONE SOSPESA

MOTIVAZIONI

La valutazione della sopravvivenza globale è ancora in fase di valutazione, in quanto al momento del cut-off il numero degli eventi non era sufficiente a stimare l'OS.

La Commissione viste le limitate evidenze scientifiche disponibili (un solo studio clinico vs placebo), sospende la valutazione fino alla pubblicazione di ulteriori studi clinici che consentano di valutare in maniera approfondita il profilo beneficio/rischio.

9. BIBLIOGRAFIA

1. NCCN Guidelines Version 2.2012 Kidney Cancer
2. Votrient® RCP
3. Votrient CHMP Assessment Report
4. Sternberg CN et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial J Clin Oncol 2010; 28: 1061-8 Sternberg CN et al.. J Clin Oncol 2010;28:1061-68;