

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ERIBULINA L01XX41 (HALAVEN®)

Presentata da: Antonio Contu, Direttore S.C. di Oncologia Medica p.O. SS. Annunziata – ASL 1 di Sassari

In data febbraio 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Eribulina si è dimostrata più efficace, in termini di sopravvivenza, nel confronto con altri farmaci antitumorali usati nel trattamento del tumore alla mammella metastatico o localmente avanzato”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Un numero significativo di pazienti trattate per cancro mammario sviluppa la malattia metastatica (MBC), in percentuale che varia dal 20 all'85% a seconda dello stadio della diagnosi, del trattamento ricevuto e delle caratteristiche biologiche del tumore. Una percentuale aggiuntiva del 6-10% delle pazienti si presenta già con malattia metastatica alla diagnosi.

La regressione della neoplasia si accompagna generalmente al buon controllo dei sintomi, ma con un prolungamento della sopravvivenza ancora limitato; infatti a 5 anni la percentuale di sopravvivenza globale per le pazienti con malattia metastatica è inferiore al 30%, con una durata mediana intorno ai 30 mesi, e con una risposta alla chemioterapia che va diminuendo attraverso le linee successive di trattamento.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il carcinoma mammario metastatico non può essere trattato con finalità di guarigione, anche se la sopravvivenza mediana è relativamente lunga (24-36 mesi). Le sedi più frequenti di metastasi sono i tessuti molli (linfonodi e cute), lo scheletro, i polmoni ed il fegato.

Si ritiene comunemente che il trattamento antineoplastico con ormonoterapia e/o chemioterapia sia in grado di prolungare la sopravvivenza, indurre una regressione tumorale ed una riduzione dei sintomi nella maggior parte dei casi, nonché migliorare la qualità della vita. Le risposte anche complete hanno comunque una durata limitata. Più linee terapeutiche con farmaci differenti possono essere impiegate in successione, tenendo conto che le probabilità di regressione tumorale e la durata della risposta si riducono con l'evoluzione della malattia.

Devono senz'altro essere trattate con chemioterapia le pazienti con malattia aggressiva, rapidamente evolutiva e con localizzazioni viscerali (anche al sistema nervoso centrale), indipendentemente dallo stato recettoriale. Per quanto riguarda gli altri casi, l'ormonoterapia deve essere considerata per localizzazioni esclusivamente ossee o ai tessuti molli, con lungo intervallo libero e recettori ormonali positivi o sconosciuti. La chemioterapia deve essere considerata in caso di breve intervallo libero e recettori ormonali negativi, anche quando le localizzazioni siano non viscerali.

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

Quando età, condizioni generali e cardiache lo permettono, viene comunemente adottata come prima linea chemioterapica una polichemioterapia includente un'antraciclina (doxorubicina o epidoxorubicina) con ciclofosfamide, con o senza fluorouracile; un'alternativa è costituita dagli schemi tipo CMF. La selezione dello schema è comunque condizionata dal precedente trattamento in fase adiuvante. Regressioni possono essere osservate con lo stesso schema per intervalli di malattia di oltre 12 mesi; per intervalli più brevi è necessario adottare uno schema alternativo.

Pazienti refrattarie o resistenti a una prima linea di chemioterapia possono ancora mostrare regressioni con uno schema di seconda linea includente uno o più fra i molti farmaci attivi quali taxolo, alcaloidi della vinca, mitomicina, mitoxantrone.

Non c'è al momento alcuna dimostrazione che l'aumento delle dosi dei chemioterapici (eventualmente anche a livelli tali da richiedere il supporto di midollo osseo autologo o cellule staminali periferiche) si traduca in un vantaggio per la sopravvivenza; viceversa è sicuramente negativa la riduzione delle dosi al di sotto dei livelli convenzionali.

La durata del trattamento chemioterapico, almeno per quanto concerne la prima linea di trattamento e le pazienti rispondenti, è di almeno 6 cicli: infatti l'ottenimento della risposta è improbabile dopo il sesto ciclo ed il mantenimento della chemioterapia può al più prolungare la sopravvivenza libera da progressione, ma non la sopravvivenza globale.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Eribulina è una molecola derivata dalle halicondrine, sostanze naturali marine con attività antitumorale, isolate per la prima volta nel 1992 dalla spugna giapponese Halichondria okadai. Queste molecole sono potenti inibitori della tubulina e causano un arresto del ciclo cellulare nella fase G2 - M, provocando nel contempo la distruzione del fuso mitotico.

Indicazioni

Eribulina è stata autorizzata, con autorizzazione centralizzata a marzo 2011, in monoterapia per il trattamento di pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno due regimi chemioterapici per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti.

Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di eribulina come soluzione pronta per l'uso è 1,23 mg/m² (equivalente a 1,4 mg/m² di eribulina mesilato), da somministrare per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, i Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.

I pazienti potrebbero manifestare nausea o vomito. Deve essere considerata la profilassi antiemetica, comprendente corticosteroidi.

NOTA AIFA DEL 29 FEBBRAIO 2012

Questa nota ha lo scopo di informare i medici prescrittori dell'esistenza di un rischio di errore nella

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

somministrazione di eribulina, perché nell'Unione Europea la dose è espressa in modo diverso rispetto ad altri paesi e ad alcune pubblicazioni.

Infatti nell'RCP valido nell'UE, la dose completa di 1,23 mg/m² e le dosi ridotte di 0,97 mg/m² e 0,62 mg/m² si riferiscono all'eribulina, la parte attiva del principio, e non a eribulina mesilato, ossia il sale. Nello studio cardine di fase 3 EMBRACE e nella relativa pubblicazione, le dosi citate si riferiscono a eribulina come sale mesilato. Anche le informazioni di prescrizione in altri paesi, ad esempio Stati Uniti e Svizzera, si riferiscono a dosi di eribulina come sale mesilato.

In sintesi:

- I medici prescrittori e i farmacisti devono assicurarsi di prescrivere e dispensare Halaven in conformità alle informazioni sul medicinale valide nell'UE, presentate per il medicinale immesso in commercio nell'UE.
- La dose raccomandata di Halaven nelle informazioni sul medicinale valide nell'UE è 1,23 mg/m² e si riferisce alla base del principio attivo eribulina.
- Nello studio cardine EMBRACE e in alcuni altri paesi (ad es. negli Stati Uniti e in Svizzera), la dose raccomandata si basa sul sale mesilato di eribulina e ciò può generare confusione.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia di eribulina nel cancro della mammella è supportata da due studi di Fase 2 a braccio singolo e da uno studio comparativo di Fase 3 randomizzato.

I 762 pazienti nello studio cardine di fase 3 EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing physician's Choice Versus E7389), presentavano cancro della mammella metastatico o localmente ricorrente ed erano stati sottoposti in precedenza ad almeno due e fino a un massimo di cinque regimi di chemioterapia, comprendenti un'antraciclina e un taxano (se non controindicato). I pazienti dovevano avere registrato una progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultimo regime chemioterapico. Sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento con eribulina alla dose di 1,23 mg/m² (equivalente a 1,4 mg/m² di eribulina mesilato) i giorni 1 e 8, in un ciclo di 21 giorni, somministrati per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, oppure al trattamento scelto dal medico (TPC), definito come qualsiasi monochemioterapia, trattamento ormonale o terapia biologica approvati per il trattamento oncologico; o trattamento palliativo o radioterapia, secondo la pratica locale. Il braccio TPC era composto per il 97% da chemioterapia (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% altra chemioterapia) o per il 3% da terapia ormonale.

Lo studio ha soddisfatto il suo endpoint primario, con un risultato di sopravvivenza complessiva migliore in misura statisticamente significativa nel gruppo eribulina rispetto al gruppo TPC, al 55% degli eventi. La sopravvivenza mediana del gruppo eribulina (mediana: 399 giorni/13,1 mesi), rispetto al gruppo TPC (mediana: 324 giorni/10,6 mesi), è risultata migliorata di 75 giorni/2,5 mesi (HR [Rapporto di rischio] 0,809, IC al 95%: 0,660, 0,991, p=0,041).

Questo risultato è stato confermato con un'analisi aggiornata della sopravvivenza complessiva, eseguita al 77% degli eventi, in cui la sopravvivenza mediana del gruppo eribulina (mediana: 403 giorni/13,2 mesi), rispetto al gruppo TPC (mediana: 321 giorni/10,5 mesi) è migliorata di 82 giorni/2,7 mesi (HR 0,805, IC al 95%: 0,677, 0,958, valore p nominale=0,014).

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

La differenza nella sopravvivenza tra i due gruppi in studio si è mantenuta invariata anche dopo la suddivisione delle pazienti per sottogruppi in base alla positività o negatività per il recettore HER2 o per ormoni.

In pazienti valutabili per la risposta trattati con eribulina, il tasso di risposta obiettiva secondo i criteri RECIST è stato del 12,2% (IC al 95%: 9,4%, 15,5%) secondo revisione indipendente, e del 13,2% (IC al 95%: 10,3%, 16,7%), secondo revisione dello sperimentatore. La durata della risposta mediana in questa popolazione, secondo revisione indipendente, è stata di 128 giorni (IC al 95%: 116, 152 giorni) (4,2 mesi).

L'effetto positivo su sopravvivenza complessiva (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stato osservato nei gruppi di pazienti sia refrattari ai taxani che non refrattari. Nell'aggiornamento sulla OS, l'HR per eribulina rispetto a TPC era 0,90 (IC al 95% 0,71, 1,14) a favore di eribulina per i pazienti refrattari ai taxani e 0,73 (IC al 95% 0,56, 0,96) per i pazienti non refrattari ai taxani.

Nell'analisi della PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore (sulla base del cut-off dei dati originale), l'HR era 0,77 (IC al 95% 0,61, 0,97) per i pazienti refrattari ai taxani e 0,76 (IC al 95% 0,58, 0,99) per i pazienti non refrattari ai taxani.

L'effetto positivo sulla OS era stato osservato sia nei gruppi di pazienti mai sottoposti a trattamento con capecitabina che in quelli pre-trattati con capecitabina. L'analisi della OS aggiornata ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per il gruppo eribulina rispetto al TPC, sia nei pazienti pretrattati con capecitabina, con un HR di 0,787 (IC al 95% 0,645, 0,961), che nei pazienti mai sottoposti a trattamento con capecitabina, con un corrispondente HR di 0,865 (IC al 95% 0,606, 1,233). Anche l'analisi della PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore (sulla base del cut-off dei dati originale) ha evidenziato un effetto positivo nel gruppo pre-trattato con capecitabina, con un HR di 0,68 (0,56, 0,83). Per il gruppo mai trattato con capecitabina, l'HR corrispondente era 1,03 (0,73, 1,45).

Tollerabilità

L'evento avverso più comune per entrambi gruppi era l'astenia che si è presentata nel 54% delle pazienti assegnate a eribulina e nel 40% per il gruppo di controllo. La neutropenia si è presentata nel 52% del gruppo assegnato a eribulina e nel 30% delle pazienti del gruppo di controllo. La neutropenia osservata è stata reversibile e non cumulativa; il tempo medio al nadir è stato di 13 giorni, mentre il tempo medio al recupero da neutropenia grave è stato di 8 giorni. La neutropenia ha comportato l'interruzione del trattamento in < 1% dei pazienti in terapia con eribulina.

La reazione avversa più comune, che ha comportato l'interruzione del trattamento con eribulina, è stata la neuropatia periferica. Il tempo mediano alla neuropatia periferica di grado 2 è stato di 85 giorni (dopo 4 cicli).

Lo sviluppo di neuropatia periferica di grado 3 o 4 si è verificato nel 7% dei pazienti con cancro della mammella trattati con eribulina.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Relativamente al profilo di efficacia clinica, dallo studio di Cortes et al. emerge che eribulina nel confronto con la terapia di riferimento produce un guadagno di sopravvivenza di 2,5 mesi per paziente (ossia 0,21 anni). Tuttavia, un aspetto sfavorevole del trattamento con eribulina è il profilo di tossicità superiore a quello dei trattamenti di riferimento.

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

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Eribulina è significativamente più efficace, in termini di sopravvivenza, nel confronto con altri farmaci antitumorali usati nel trattamento del tumore alla mammella metastatico o localmente avanzato.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo terapia per paziente è stato calcolato sulla base dei dati che derivano dalla posologia del farmaco come da scheda tecnica e dei risultati dello studio di Cortes et al.

Dose totale per ciclo, 4,896 mg (considerando un individuo con superficie corporea di 1,7m²);

Numero di flaconcini per ciclo, 5,56 (corrispondente a una confezione da 6 flaconi);

Spesa per paziente per ciclo, 2.400 euro (corrispondente ad una confezione da 6 flaconcini);

Numero di cicli per paziente, 5,57 (calcolato considerando una durata mediana di trattamento di 3,9 mesi ossia 117 giorni).

Sulla base dello schema posologico e della somministrazione di 5,57 cicli per paziente la spesa per paziente è di 13.368 Euro.

Riguardo il costo della terapia, eribulina determina un costo incrementale di 12.640 euro, di 12.620 euro o di 10.470 euro a seconda che si consideri il costo del trattamento con vinorelbina, congemcitabina o capecitabina, rispettivamente.

A questo proposito, nell'aprile 2012, il National Institute for Health and Clinical Excellence ha stabilito che eribulina non debba essere rimborsato dal NHS, il servizio sanitario britannico, per la terapia del cancro al seno localmente avanzato o metastatico in pazienti che siano peggiorati nonostante due o più cicli di chemioterapia. La decisione dell'Agenzia, che conferma un precedente diniego, trae origine da un rapporto costo efficacia giudicato dal Nice non soddisfacente ed è stata presa nonostante dall'azienda produttrice fosse stato proposto uno sconto sul costo del farmaco.

Il Nice ha riconosciuto che il farmaco possa essere di utilità a una parte dei pazienti affetti dalla malattia ma ne mette in luce anche i possibili effetti collaterali e ritiene che l'effetto sulla qualità di vita dei malati non sia stato indagato in maniera approfondita.

ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Profilo di sicurezza problematico rispetto a farmaci terapeuticamente sovrapponibili e costo elevato della terapia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Halaven Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_
3. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat L et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377:914-23
4. NICE. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. Indirizzo web:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13238/57079/57079.pdf>, ultimo accesso: 23 gennaio2012.
5. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2009 20;27(18):2954-61.
6. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2010 Sep 1;28(25):3922-8. Eribulina, scheda farmaco <http://www.osservatorioinnovazione.net/schede/sch2643.pdf>