

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ERIBULINA ATC L01XX41

(HALAVEN®)

Presentata da Maria Teresa Ionta - Direttore U.O.C. di Oncologia -P.O. Monserrato – AOU CA

In data luglio 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Eribulina ha avuto migliori performance di altri farmaci antitumorali usati nel trattamento del tumore alla mammella metastatico o localmente avanzato.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Anche se trattato attivamente il carcinoma mammario sviluppa la malattia metastatica (MBC) in percentuali che variano dal 20 all'85% a seconda dello stadio della diagnosi, del trattamento ricevuto e delle caratteristiche biologiche del tumore. Inoltre è possibile che il 6-10% delle pazienti abbiano già la malattia metastatica al momento della diagnosi. La percentuale di sopravvivenza globale a 5 anni per le pazienti con MBC è inferiore al 30%, con una durata mediana intorno ai 30 mesi. Inoltre la risposta alla chemioterapia diminuisce nelle linee successive di trattamento.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Nel carcinoma mammario metastatico la sopravvivenza mediana è relativamente lunga (24-36 mesi) ma i trattamenti non possono avere la finalità della guarigione. La ormonoterapia e/o la chemioterapia possono prolungare la sopravvivenza, inducendo una regressione tumorale con riduzione dei sintomi, nonché migliorare la qualità della vita. Tuttavia le risposte anche complete hanno una durata limitata.

La chemioterapia è destinata a pazienti con malattia aggressiva, rapidamente evolutiva e con localizzazioni viscerali (anche al sistema nervoso centrale), indipendentemente dallo stato recettoriale.

L'ormonoterapia è più appropriata nel caso di metastasi solo con localizzazioni ossee o nei 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 se le localizzazioni non siano viscerali.

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.

Se l'età e le condizioni generali e cardiache lo permettono, la prima linea chemioterapica include un'antraciclina (doxorubicina o epidoxorubicina) con ciclofosfamide, con o senza fluorouracile; schemi alternativi sono costituiti dagli schemi tipo CMF (ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile).

La resistenza ad una prima linea di trattamento può avere una regressione con uno schema di seconda linea includente uno o più fra i molti farmaci attivi quali taxolo, alcaloidi della vinca, mitomicina, mitoxantrone.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Eribulina è una molecola derivata dalle halicondrine, sostanze naturali marine con attività antitumorale, isolate

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

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

E' indicata 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

Nell'RCP valido nell'UE, la dose è espressa in modo diverso rispetto ad altri paesi e ad alcune pubblicazioni. In particolare 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 DEL FARMACO

Lo studio registrativo è il trial EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing physician's Choice Versus E7389), un RCT in aperto, di fase III. Sono stati arruolati 762 soggetti con neoplasia mammaria con recidiva locale o metastasi, già trattati con 2-5 linee di chemioterapia. Le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere eribulina mesilato (1.4 mg/m² ev nei giorni 1 e 8 ogni 21 giorni) o altro trattamento deciso dal clinico (treatment of physician's choice -TPC). Nei trattamenti delle linee precedenti dovevano essere presenti

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

antracicline e taxani, salvo controindicazioni per la paziente. Le pazienti sono state stratificate per regione geografica di appartenenza, per la presenza o meno della capecitabina nel precedente trattamento e per recettore EGFR. L'endpoint primario, analizzato nella popolazione ITT, è stato la sopravvivenza ed è stato raggiunto dal farmaco in studio. Infatti l'eribulina ha determinato una migliore performance rispetto al braccio di controllo nella sopravvivenza mediana (13.1 mesi rispetto a 10.6, HR =0.81, 95% CI 0.66-0.99; P=0.041). Anche l'endpoint secondario PFS, analizzato nella popolazione ITT, è stato raggiunto in modo statisticamente significativo per le pazienti trattate con la eribulina (3.6 vs 2.2 mesi, HR 0.76, 95%CI 0.64-0.90; P=0.002). Tuttavia la rivalutazione dei dati del PFS da parte del panel di esperti indipendente ha portato a risultati non significativi seppur confermant la tendenza (3.7 vs 2.2 mesi, HR 0.87; 95%CI 0.71-1.05; P=0.137). L'analisi della PFS nella popolazione per protocol è invece concordante con risultati statisticamente favorevoli per l'eribulina anche per il panel di esperti.

In entrambi i bracci sono stati rilevati astenia (54% con eribulina e 40% nell'altro braccio) e neutropenia, reversibile (tempo medio al recupero 8 gg) e non cumulativa, (52% vs 30%) che se associata a febbre è stata più frequente con eribulina (5% vs 2%). Analoghe percentuali dell'1% di morti correlate ai trattamenti in entrambi i bracci.

La reazione avversa che, più comunemente, ha portato all'interruzione del trattamento con eribulina, è stata la neuropatia periferica. Questo evento avverso si è manifestato mediamente dopo 4 cicli di trattamento (tempo mediano 85 giorni) con severità di grado 2. Lo sviluppo di neuropatia periferica di grado 3 o 4 si è verificato nel 7% dei pazienti con cancro della mammella trattati con eribulina.

Lo studio di fase III 301, non ancora pubblicato su riviste scientifiche internazionali, ma presentato al San Antonio Breast Cancer Symposium, ha ridimensionato la migliore performance del farmaco in termini di sopravvivenza globale. Lo studio era stato disegnato per dimostrare la superiorità statistica dell'Eribulina e ha valutato come endpoint primario la sopravvivenza globale mediana (OS) e come endpoints secondari la PFS. Sono stati arruolati 1102 pazienti con carcinoma mammario metastatico che sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere eribulina o capecitabina come prima seconda o terza linea di trattamento. La OS è stata di 115,9 mesi con eribulina e di 15,5 mesi con il trattamento di confronto ma non si è dimostrata la significatività statistica (p=0,056). La PFS è stata di 4,1 mesi con eribulina e di 4,2 con capecitabina (p=0,035).

L'analisi per sottogruppi ha dimostrato che nelle pazienti HER2(-) l'eribulina ha migliori performance in termini di OS (15,9 mesi) rispetto a capecitabina (13,5 mesi) (p=0,030).

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

Nello studio registrativo di fase III EMBRACE l'Eribulina ha dimostrato una maggiore efficacia, in termini di OS e di PFS, nel confronto con altri farmaci antitumorali usati nel trattamento del tumore alla mammella metastatico o localmente avanzato. Tuttavia in un successivo ampio studio di fase III, presentato nella richiesta al fine di procedere al riesame della valutazione, non ancora pubblicato, la più alta performance dell'eribulina nei confronti di capecitabina, in termini di sopravvivenza, è stata dimostrata solo nelle pazienti HER-2(-), ma non è stata raggiunta la significatività, sia sul parametro OS che PFS, con tutti i sottogruppi partecipanti allo studio.

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

6. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il profilo di efficacia clinica è abbastanza favorevole anche se risultati contrastanti emergono dallo studio di fase III 301, non ancora pubblicato su riviste internazionali. Inoltre gli eventi avversi descritti nei trattati con eribulina rendono critico il suo profilo di sicurezza.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

Nella **valutazione dei costi** della terapia sono stati utilizzati alcuni dati riportati nello studio di Cortes et al. 2011. Si è considerato lo stesso schema posologico dello studio di Cortes et al (2011) tarato su un individuo con superficie corporea di 1,7m².

m2	dose/m2	Dose (mg) tot per ciclo
1,70	1,40	4,76

Come descritto nella tabella seguente il numero di confezioni di farmaco necessarie per ogni ciclo corrisponde a 5,4; ma in assenza di un laboratorio di galenica specializzata che abbia l'opportunità di ottimizzare l'utilizzo degli sfridi il numero di confezioni necessarie per ogni ciclo non può essere che 6.

mg/confezione	Dose mg tot per ciclo	conf/ciclo 21 gg
0,88	4,760	5,409
		6,000

Per una maggiore completezza del dato è stato effettuato il calcolo del costo della terapia ricorrendo sia al prezzo ex-factory, sia al prezzo ex factory al netto degli sconti obbligatori di legge per le strutture sanitarie.

conf/ciclo 21 gg	Costo ciclo+IVA (euro 360/conf)	Costo ciclo+IVA (euro 348,32/conf)
5,409	2142,000	2072,504
6,000	2376,000	2298,912

La valutazione economica del costo di un ciclo di terapia è basata sul prezzo ex-factory del farmaco di 360 euro. Inoltre si è considerato una durata mediana del trattamento di 117 giorni ovvero 5,57 cicli di terapia e se ne è valutato il costo.

n. mediana cicli	n. flaconi per tot cicli	Prezzo 360 +IVA	Prezzo 348,32 +IVA
5,570	33,420	13234,320	12804,940

Anche in questo caso la valutazione economica del costo di una mediana di cicli di terapia è basata sul prezzo ex-factory del farmaco di 360 euro.

Sono confermate rispetto alla versione precedente della scheda di valutazione del farmaco le considerazioni riguardo al maggior costo del farmaco in confronto ai competitor vinorelbina e capecitabina.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Nello studio EMBRACE l'eribulina ha dimostrato una maggiore efficacia, in termini di OS e di PFS, nel confronto con altri farmaci antitumorali usati nel trattamento del tumore alla mammella metastatico o localmente avanzato. Tuttavia in un successivo ampio studio di fase III, allegato alla richiesta e non ancora pubblicato, la più alta performance dell'eribulina nei confronti di capecitabina, in termini di sopravvivenza, è stata dimostrata solo nelle pazienti HER-2(-), ma non è stata raggiunta la significatività, sia sul parametro OS che PFS, con tutti i sottogruppi partecipanti allo studio.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Cortes J. 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
3. Kaufman PA et al *A phase III openlabel randomized multicenter study of erybuline mesilate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes* -abstract in 35 th annual CTPC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium- Carcer Res vol 72, issues 74, 2012.