



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

CABAZITAXEL - JEVTANA®

Indicazione in esame:

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.

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 10

data di redazione: febbraio 2015

Documento approvato nella seduta del 26 febbraio 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Membri (votanti)

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEDA DEL FARMACO

Nome Commerciale	JEVTANA ®
Principio Attivo	Cabazitaxel
Ditta Produttrice	Sanofi-Aventis spa
ATC	L01CD04
Formulazione	Concentrato e solvente per soluzione per infusione
Dosaggio	60 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici - Alcaloidi derivati da piante ed altri prodotti naturali - Taxani
Indicazioni oggetto di valutazione	JEVTANA® 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.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it , categoria Antineoplastici.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Prezzo SSR	1 flacone da 60 mg = € 3.176,8*
Registro AIFA	SI Il paziente è eleggibile al trattamento con cabazitaxel: <ul style="list-style-type: none"> • se età \geq 18 anni; • se diagnosi di carcinoma prostatico metastatico ormono-refrattario; • se ECOG performance status 0-2; • se ha ricevuto almeno una precedente linea di chemioterapia; • se ha ricevuto precedente trattamento con docetaxel; • se ha ricevuto almeno tre precedenti cicli con docetaxel nel caso in cui il fallimento della terapia con docetaxel sia stato definito solo sulla base della progressione biochimica.

*Prezzo SSN al netto degli sconti negoziali e dell'IVA 10%.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel è raccomandabile l'utilizzo di cabazitaxel insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione: NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo inferiore al 10% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 2 Raccomandato in casi selezionati, 8 Non raccomandato.

Commento: Gli sperimentatori erano in aperto circa l'assegnazione del trattamento, mentre risultavano in cieco per l'analisi dei dati di efficacia. Lo studio ha utilizzato come endpoint primario di efficacia la sopravvivenza globale, che rappresenta un endpoint importante ed essenziale.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione "Intention to treat" (ITT). Nell'analisi finale (follow up mediano=12.8 mesi) cabazitaxel ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 2.4 mesi rispetto al controllo (15.1 mesi vs 12.7 mesi; HR: 0.70; IC95% 0.59 – 0.83 p <0.0001). Anche in relazione agli endpoint secondari, nell'analisi finale i risultati erano statisticamente significativi a favore di cabazitaxel rispetto al controllo.

Il profilo di sicurezza è stato ritenuto dal Panel scarso data l'elevata percentuale di eventi avversi, anche gravi, riscontrati nello studio registrativo.

La qualità è stata giudicata dal panel moderata per il rischio di bias legato alla conduzione in aperto dello studio. Il Panel segnala problemi di trasferibilità nei pazienti con ECOG \geq 2 (i pazienti con ECOG=2 erano una minoranza della popolazione arruolata mentre i pazienti con ECOG > 2 non erano stati inclusi nello studio clinico).

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Cabazitaxel è un taxano strettamente correlato a docetaxel e paclitaxel, si lega alla tubulina e ne favorisce l'assemblaggio per formare i microtubuli, inibendone al tempo stesso il disassemblaggio. In questo modo si ottiene la stabilizzazione dei microtubuli che determina l'inibizione delle funzioni di mitosi e di interfase della cellula.

La dose raccomandata è di 25 mg/m² somministrata sottoforma di infusione endovenosa di un'ora ogni 3 settimane in combinazione con prednisione o prednisolone 10 mg/die per via orale.

L'efficacia di cabazitaxel per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da un RCT in aperto (studio TROPIC) condotto su 755 pazienti adulti affetti da carcinoma alla prostata metastatico, ormono-refrattario, in progressione di malattia durante o dopo il completamento di un trattamento con docetaxel. In questo studio sono stati inclusi pazienti con adeguata funzionalità epatica, renale, ematologica e cardiaca e con punteggio ECOG Performance Status da 0 a 2. I pazienti con malattia misurabile dovevano avere progressione di malattia secondo i criteri RECIST con almeno una lesione viscerale o dei tessuti molli; quelli con malattia non misurabile dovevano avere innalzamento dei livelli di PSA o presenza di una nuova lesione visibile radiograficamente. Sono stati esclusi pazienti sottoposti a precedente trattamento con mitoxantrone.

Tutti i pazienti hanno ricevuto 10 mg/die di prednisione e sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere 25 mg/m² di cabazitaxel ev o mitoxantrone 12 mg/m² ev ogni 3 settimane per un massimo di 10 cicli. L'interruzione del trattamento era prevista in caso di evidenze di progressione della malattia, eventi avversi, mancanza di compliance, ritiro volontario del paziente.

La randomizzazione era stratificata in base al performance status ECOG (0-1 vs 2) e alla presenza di malattia misurabile o non misurabile. Gli sperimentatori erano in aperto circa l'assegnazione del trattamento, mentre risultavano in cieco per l'analisi dei dati di efficacia.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione "Intention to treat" (ITT). Nell'analisi finale (follow up mediano=12.8 mesi) cabazitaxel ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 2.4 mesi rispetto al controllo (15.1 mesi vs 12.7 mesi; HR: 0.70; IC95% 0.59 – 0.83 p <0.0001). Anche in relazione agli endpoint secondari, nell'analisi finale i risultati erano statisticamente significativi a favore di cabazitaxel rispetto al controllo:

- sopravvivenza libera da progressione (mediana): 2.8 mesi vs 1.4 mesi (p<0.0001);
- tasso di risposta tumorale sulla base dei criteri RECIST: 14.4% vs 4.4% (p=0.0005);
- tempo di progressione del PSA (mediana): 6.4 mesi vs 3.1 mesi (p<0.001);
- riduzione dei livelli di PSA: 39.2% vs 17.8% (p<0.0002);
- risposta per il dolore: 9.2% vs 7.7% (p=0.63).

Nello studio registrativo, il 4.9% dei pazienti trattati con cabazitaxel è deceduto entro 30 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco (vs 1.9% del braccio di controllo). I ricercatori non hanno attribuito questi decessi alla progressione della malattia ma a infezioni, insufficienza renale, disordini cardiaci e complicanze della neutropenia.

Il 18.3% dei pazienti trattati con cabazitaxel ha interrotto lo studio clinico per l'insorgenza di eventi avversi, i più frequenti dei quali erano rappresentati da neutropenia, infezioni e insufficienza renale (vs l'8.4% del braccio di controllo).

Va, inoltre, segnalato che:

- l'81,7% dei pazienti trattati con cabazitaxel ha manifestato neutropenia di grado severo (vs il 58% del braccio di controllo); neutropenia febbrile si è manifestata nel 7.3% dei pazienti del braccio sperimentale (vs 1.3% del controllo).
- Il 13.5% dei pazienti trattati con cabazitaxel ha manifestato neuropatia periferica (vs il 3.2% del braccio di controllo); neutropenia febbrile si è manifestata nel 7.3% dei pazienti del braccio sperimentale (vs 1.3% del controllo).
- nel braccio trattato con cabazitaxel è stata riscontrata una incidenza superiore di disturbi gastrointestinali: diarrea (46.6% vs 10.5%; di grado severo nel 6.2% vs 1% dei pazienti), nausea (34.2% vs 22.9%), vomito (22.4% vs 10.2%) e dolore addominale (17.3% vs 6.2%).
- 15 pazienti trattati con cabazitaxel hanno manifestato insufficienza renale, che è risultata fatale in 4 casi e severa in 8 casi (vs nessun caso del braccio di controllo).

- 4 pazienti trattati con cabazitaxel sono deceduti per disordini cardiaci (fibrillazione ventricolare, scompenso cardiaco, arresto cardiaco) (vs nessun caso del braccio di controllo). Nel braccio trattato con cabazitaxel è stata riscontrata una incidenza superiore di aritmie (4.9% vs 1.6%) e inferiore di disordini del ventricolo sinistro (<1% vs 1.6%) e riduzione della frazione di eiezione (<1% vs 2.4%).

Il trattamento con cabazitaxel richiede un attento monitoraggio del paziente. Dal momento che l'evento avverso più comune correlato all'impiego di questo farmaco è la neutropenia, è essenziale un monitoraggio dell'esame emocromocitometrico completo su base settimanale durante il 1° ciclo e prima di ogni ciclo di trattamento successivo per poter aggiustare la dose, se necessario. Oltre il 95% della dose di cabazitaxel viene metabolizzata a livello epatico, in particolare dall'isoenzima CYP 3A4/5 del citocromo P450 e, in misura minore, dal CYP 2C8. Questo determina un alto potenziale di interazioni farmacologiche.

Lo studio TROPIC non ha valutato la qualità della vita.

Le evidenze a supporto dell'efficacia di cabazitaxel provengono da un RCT su una popolazione la cui età mediana era 68 anni (rappresentativa della comune pratica clinica). Il 93% della popolazione reclutata aveva punteggio ECOG 0-1 per cui ci possono essere problemi di trasferibilità nei pazienti con punteggio ECOG superiore. Il medicinale è stato confrontato con un comparator adeguato al momento della progettazione dello studio– mitoxantrone - indicato per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico. Gli sperimentatori erano in aperto circa l'assegnazione del trattamento, mentre risultavano in cieco per l'analisi dei dati di efficacia: la sopravvivenza globale non risente della conduzione in aperto ma sussiste, tuttavia, un rischio di sovrastima dell'effetto per quanto riguarda gli altri endpoint.

Come indicato nella Tabella 1, il costo di un trattamento con cabazitaxel è di circa € 18.000€, cui va sommato il costo (irrisorio) del corticosteroide di associazione. Non sono previsti meccanismi di condivisione del rischio.

Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo*#	Durata trattamento	Costo Totale*#	Costo Totale*##\$ al netto di sconti
Abiraterone	1000 mg/die os	€ 2.800	8 mesi	€ 24.000	€ 17.000
Enzalutamide	160 mg/die os	€ 2.700	8.3 mesi	€ 24.00	€ 21.500
Cabazitaxel	25 mg/m ² ogni 21 gg ev	€ 2.700	4.2 mesi	€ 18.000	€ 18.000

*Costo incluso di IVA 10%; #Costo calcolato considerando un individuo con superficie corporea di 1.8 m² e comprensivo del costo di somministrazione, pari a 343€ ciascuna. §: enzalutamide: cost-sharing pari al 30% per le prime 3 confezioni di farmaco; abiraterone: payment by result per i pazienti che interrompono il trattamento per tossicità o non risposta a quattro mesi.

BIBLIOGRAFIA

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2014.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto JEV TANA®
- Linee guida AIOM. Carcinoma della prostata. Edizione 2014.
- De Bono; 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
- Assesment Report JEV TANA, Procedure No.: EMEA/H/C/002018 www.ema.eu
- <http://www.nice.org.uk> (accesso Gennaio 2015)
- HAS www.has-france.fr Avis 17 Ottobre 2012 (accesso Gennaio 2015)
- <http://www.scottishmedicines.org.uk> (accesso Gennaio 2015)
- Prescrire International 2012; 21: 5-7

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA

▪ SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.