

MONOGRAFIA

Sintesi

Medicinale PIXUVRI (pixantrone)

Linfomi Non Hodgkin a cellule B aggressivi recidivati o refrattari

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Pixuvri è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfomi non Hodgkin (LNH) a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari. Il beneficio del trattamento con pixantrone non è stato dimostrato quando è usato come chemioterapia in quinta linea o successiva, in pazienti refrattari all'ultima terapia.

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n.151 del 02/07/2018, a partire dal 17/07/2018 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale PIXUVRI per la seguente indicazione terapeutica:

- pazienti adulti affetti da linfomi non Hodgkin (LNH) a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari, non candidabili a trapianto e a quelli con debulking insufficiente in seguito al trattamento in II linea.

SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Lo studio **PIX301** (Pettengell, 2012) multicentrico, randomizzato, open label, di fase III ha valutato il tasso di risposta globale in 140 pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin aggressivo recidivato o refrattario dopo due o più linee di chemioterapia randomizzati a ricevere pixantrone in monoterapia o un singolo agente chemioterapico a scelta del ricercatore (vinorelbina, oxaliplatino, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone o gemcitabina). 68 pazienti hanno ricevuto pixantrone, mentre 67 pazienti hanno ricevuto un chemioterapico tra quelli indicati. 20 pazienti del gruppo pixantrone (29.4%) hanno completato i 6 cicli previsti di trattamento rispetto ai 16 del gruppo controllo (23.9%). Sono state raggiunte le visite di follow-up a 18 mesi come previsto da protocollo da 15 pazienti del gruppo pixantrone e da 11 del gruppo controllo. La motivazione più comune all'uscita dallo studio è stata per entrambi i gruppi la progressione della malattia o la recidiva.

Il 20% (IC95% 11.4-31.3) dei pazienti del gruppo pixantrone ha raggiunto una risposta completa o una risposta completa non confermata rispetto al 5.7% (IC95% 1.6-14.0) del gruppo controllo ($p=0.021$). La durata mediana della risposta completa o completa non confermata è stata di 9,6 mesi (IC 95% 4.0-20.8) nel gruppo pixantrone vs 4,0 mesi (IC95% 1.0-5.1) del gruppo controllo [HR=0.32, IC95% 0.09-1.23, $p=0.081$]. L'ORR è significativamente maggiore nel gruppo pixantrone rispetto al gruppo controllo (26 vs 10, $p=0.003$). I pazienti trattati con pixantrone hanno mostrato un aumento del 40% della PFS rispetto ai pazienti trattati con i chemioterapici di confronto (5,3 mesi vs 2,6 mesi; HR=0,60 IC95%=0.42-0.86, $p=0,005$). Nessun vantaggio significativo sulla sopravvivenza totale dei pazienti trattati con pixuvri.

Questo studio presenta diverse criticità, principalmente legate alla dimensione del campione reclutato. Per testare l'endpoint primario con una potenza dell'80% sarebbe stato necessario reclutare in ciascun gruppo 160 pazienti, ma per difficoltà legate all'arruolamento lo studio è stato interrotto precocemente nel 2007 quando erano stati reclutati solo 140 pazienti (44%). Inoltre solo una percentuale esigua, in entrambi i gruppi, ha potuto completare lo studio, riducendo ulteriormente la qualità dei risultati ottenuti.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NICE (2014) e AWMSG: Pixantrone in monoterapia è raccomandato come opzione di trattamento per pazienti adulti affetti da LNH a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari, che abbiano ricevuto precedentemente rituximab e tre o quattro linee di trattamento. Il Comitato di valutazione ha concluso che le evidenze circa una maggiore efficacia di pixantrone rispetto ai trattamenti correntemente in uso nella pratica clinica sono limitate e non robuste.

SMC (2016): L'uso di pixantrone in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da LNH a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari non è raccomandato nel NHS scozzese in quanto non è stata fatta richiesta di approvazione da parte del produttore.

NCPE (2015): Non è raccomandata una valutazione farmacoeconomica completa.

IQWIG (2013): Non sono disponibili dati comparativi relativi a pixantrone rispetto alla terapia di confronto (trattamenti contenenti bleomicina, ciclofosfamide, etoposide, ifosfamide, metotrexate, mitoxantrone, rituximab, trofosfamide, vinblastina, vincristina, o vindesina). Non c'è nessun gruppo di pazienti per cui si possa evidenziare un beneficio terapeutico aggiuntivo importante.

HAS (2013) : Il beneficio clinico (Service Médical Rendu - SMR) è giudicato debole.

Dato il livello non ottimale delle evidenze di efficacia e considerata l'assenza di validi trattamenti alternativi nella terza e quarta linea di trattamento del LNH a cellule B aggressive, la Commissione ritiene che allo stato attuale dei dati, PIXUVRI non fornisca alcun beneficio clinico aggiuntivo (ASMR: V, inesistente) nella gestione di questa malattia.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con pixuvri per singolo paziente è di circa €22.000, assumendo una PFS mediana di trattamento di 6 mesi. Tenuto conto del parere della Commissione di limitare l'uso di pixuvri a pochi pazienti selezionati (indicativamente 5-10/anno) l'impatto annuale sul budget regionale è stimato di circa €100.000-200.000/anno.

I dati dei costi sono relativi settembre 2018 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

La commissione ha valutato la letteratura disponibile su efficacia e sicurezza di Pixantrone utilizzato nei pazienti con linfoma DLBC recidivati o refrattari dopo almeno due linee precedenti di terapia e, tenendo conto delle alternative disponibili, ha espresso le seguenti valutazioni:

- l'unico studio randomizzato disponibile è stato considerato di qualità molto bassa (per interruzione dovuta a difficoltà di arruolamento, raggiungendo solo il 44% della numerosità prevista; per la scelta della risposta come endpoint primario dello studio, per l'eterogeneità e la parziale inadeguatezza dei trattamenti con agente singolo a scelta del medico usati nel gruppo di controllo, per la bassa proporzione di pazienti inclusi con precedente trattamento con Rituximab o sottoposti a trapianto, nessun vantaggio dimostrato di sopravvivenza o di qualità di vita);
- nella pratica clinica questi pazienti sono trattati con Lenalidomide (soprattutto se classificati come non germinali per cellula di origine), con chemioterapie di combinazione a basse dosi o con palliazione, in base a valutazioni GIC;
- l'impiego di Pixantrone in questa popolazione dovrebbe essere limitato e i casi dovrebbero essere selezionati tenendo conto di eventuali controindicazioni all'impiego del farmaco, del performance status (0-2), preferibilmente con un massimo di 2 precedenti linee di trattamento, di una aspettativa di vita di almeno 6 mesi e preferenzialmente con la possibilità di eventuali ulteriori trattamenti di salvataggio (es. trapianto allogenico, partecipazione a sperimentazioni con CAR-T) in caso di risposta favorevole.

In base a queste valutazioni la commissione ritiene che il numero di pazienti che potrebbero essere trattati con Pixantrone non dovrebbe superare circa i 5-10 pazienti anno in regione.

