

**MONOGRAFIA
SINTESI**

**Medicinale CABOMETYX
(cabozantinib)**

Carcinoma renale metastatico in progressione dopo somministrazione di anti VEGF

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Cabozantinib (CABOMETYX) è indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato o metastatico recidivato/refrattario negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF).

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Lo studio METEOR (Choueiri, 2015), multicentrico randomizzato di fase III e in aperto, ha valutato l'efficacia di cabozantinib (60 mg/die per via orale) verso everolimus (10 mg/die per via orale) in pazienti con carcinoma renale avanzato o metastatico con componente a cellule chiare e malattia misurabile, precedentemente trattati con almeno uno degli inibitori TKI verso VEGFR (sorafenib, sunitinib, abitinib, pazopanib) e che hanno avuto progressione radiografica durante o entro i 6 mesi dal trattamento. Sono stati arruolati 658 pazienti, stratificati per numero di trattamenti precedenti (uno vs \geq due) e categoria prognostica MSKCC (favorevole, intermedio e sfavorevole) e randomizzati 1:1 al braccio cabozantinib (330 pazienti) o al braccio everolimus (328 pazienti). Per l'endpoint primario (PFS) era stato ipotizzato un vantaggio minimo in termini di HR di 0.667 e per l'OS un vantaggio minimo di 0.75. Per quanto riguarda le caratteristiche al baseline: l'età mediana è di 62 anni (range 32-86 anni) e circa il 40% dei pazienti ha età \geq 65 anni. Circa il 45% ha uno score MSKCC favorevole ed un 42% score intermedio. Con un follow up mediano di 11 mesi, la PFS mediana è stata di 7.4 mesi (95% CI 5.6-9.1) con cabozantinib e di 3.8 mesi (95% CI 3.7-5.4) con everolimus, con un HR pari 0.58 (95% CI 0.45-0.75, $p < 0.001$). Le analisi di sottogruppo evidenziano un HR 0.84 (95%CI 0.46-1.53) nel sottogruppo con MSKCC sfavorevole.

L'analisi finale (Choueiri, 2016) per Overall Survival mediana è stata di 21.4 mesi (95% CI 18.7-NE) con cabozantinib e di 16.5 mesi (95% CI 14.7-18.8) con everolimus, con un HR pari 0.66 (95% CI 0.53-0.83, $p = 0.00026$). La discontinuazione del trattamento a causa di un evento avverso non correlato alla progressione è stata registrata in 40 pazienti (12%) dei trattati con cabozantinib e in 34 (11%) dei trattati con everolimus.

Sono stati registrati eventi avversi di grado 3 e 4 in 235 (71%) pazienti trattati con cabozantinib ed in 193 (63%) trattati con everolimus; tra gli eventi avversi di grado 3 e 4 i più frequenti: ipertensione (15% per cabozantinib vs 4% per everolimus), diarrea (13% vs 2%), stanchezza (11% vs 7%), eritrodissiestesia palmo-plantare (8% vs 1%), anemia (6% vs 17%), ipomagnesemia (3% vs 0%). Decessi durante evento avverso si sono verificati in 26 (8%) pazienti trattati con cabozantinib e in 25 (8%) dei trattati con everolimus.

Nelle revisioni sistematiche/metanalisi di Amzal (2017) e di Edwards (2018), i risultati mostrano per cabozantinib una PFS più lunga di everolimus (HR 0.51; 95% CI 0.41-0.63) ed entrambi i trattamenti sono migliori della BSC. In base a confronti indiretti (network meta-analisi) sia il cabozantinib (HR 0.66, 95% CI 0.53-0.82) che nivolumab (HR 0,73; 95% CI 0.60-0.89) hanno una migliore OS rispetto ad everolimus.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

NICE (UK, 2017), **Scottish Medicine Consortium** (Scozia, 2017) e **AWMSG** (Galles, 2016) raccomandano l'utilizzo di cabozantinib, nell'ambito della sua autorizzazione d'uso, come opzione di trattamento dei pazienti adulti con carcinoma renale avanzato o metastatico che abbiano ricevuto un precedente trattamento con farmaci contro il fattore di crescita dell'endotelio (VEGF), solo se l'azienda rende disponibile il farmaco con lo sconto concordato nel Patient Access Scheme (PAS).

ICQWIG (Germania, 2017) raccomanda l'utilizzo di cabozantinib in pazienti con carcinoma renale avanzato o metastatico precedentemente trattati con inibitori VEGFR, segnalando l'impossibilità di quantificare il beneficio clinico aggiuntivo da parte della terapia rispetto ad everolimus a causa della mancanza di dati rispetto alla morbilità, alla qualità di vita e agli effetti collaterali.

Haute Autorité de Santé (Francia, 2017) ha giudicato il beneficio clinico (Service Médical Rendu - SMR) importante unicamente nel trattamento del carcinoma a cellule chiare dopo trattamento con anti VEGF. Inoltre, tenuto conto:

- della superiorità di cabozantinib verso everolimus in termini di PFS ed OS;
- del suo impiego nella popolazione di pazienti con carcinoma renale a cellule chiare (o con predominanza di cellule chiare);
- della natura aperta dello studio che non consente in particolare di apprezzare la qualità della vita,

Cabozantinib fornisce un beneficio clinico aggiuntivo moderato (Amélioration du service médical rendu – ASMR: III) rispetto a everolimus, egualmente a nivolumab (OPDIVO).

Cabozantinib è un trattamento di seconda linea per il carcinoma delle cellule renali chiare nella fase avanzata dopo fallimento del precedente trattamento inibitore tirosina chinasi anti-VEGF. La sua superiorità è stata stabilita nei confronti dell'alternativa disponibile (everolimus) in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Infine in assenza di dati comparativi con nivolumab, non è possibile stabilire l'ordine di trattamento preferenziale.

In **Regione Veneto** (DDR 142-2017) è stato effettuato esclusivamente un aggiornamento dei centri autorizzati alla prescrizione del farmaco; in **Regione Emilia Romagna** (2017) a seguito della pubblicazione nella G.U. n.270 del 18/11/2017 della determina relativa alla classificazione, il farmaco cabozantinib viene inserito in PTR. L'utilizzo deve avvenire in accordo con le raccomandazioni elaborate dal Panel GReFO nell'ambito della valutazione di tutti i farmaci considerati nel tumore renale avanzato. Nello specifico, il panel ha espresso una raccomandazione positiva forte all'uso nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato, in seconda linea, in progressione dopo terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) cabozantinib in monoterapia. Nei pazienti adulti con carcinoma renale avanzato, in terza linea, secondo il panel cabozantinib potrebbe essere utilizzato in pazienti selezionati, ben informati e motivati.

CADTH (Canada) e **NCPE**(Irlanda) sono in fase di valutazione.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con cabozantinib per singolo paziente è di circa € 24.000, assumendo una durata mediana di trattamento di 7,4 mesi. (PFS)

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di cabozantinib, si stima in Piemonte un totale massimo di circa 30 pazienti l'anno. L'impatto annuale sul budget regionale rispetto all'uso di nivolumab (32.000€ per paziente/anno) è pertanto stimato in un risparmio di circa 240.000 €.

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

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza di cabozantinib ad oggi disponibili (studio di fase III), e tenendo in considerazione le LG europee ed internazionali, unitamente a report di HTA e al parere degli esperti, la Commissione propone:

- di considerare cabozantinib come possibile opzione alternativa, rispetto a nivolumab, per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma renale avanzato o metastatico che abbiano ricevuto un precedente trattamento con farmaci contro il fattore di crescita dell'endotelio (VEGF) fino a quando non si osservi una progressione della malattia o il farmaco non sia più tollerato dal paziente;

- l'utilizzo di cabozantinib potrebbe in particolare essere preferito a nivolumab nei pazienti sintomatici per i quali sia necessaria una rapida risposta clinica;
- di considerare un trattamento con nivolumab nei pazienti classificati come "poor risk" secondo MSKCC score (evidenza molto debole, basata su analisi di sottogruppo)
- di evitare l'uso di cabozantinib nei pazienti con pregressa tossicità significativa da TKI o nei quali le tossicità di questo farmaco siano considerate poco tollerabili;
- di effettuare un attento monitoraggio del paziente, vista l'elevata tossicità del trattamento.