

MONOGRAFIA
SINTESI

IBRANCE (palbociclib)
Carcinoma Mammario

A cura della Commissione Terapeutica Oncologica

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Palbociclib è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2):

- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi;
- in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente.

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Lo studio PALOMA 1 (Finn 2015), randomizzato di fase II, in aperto, a gruppi paralleli, ha valutato l'uso di palbociclib in associazione con letrozolo in prima linea in pazienti post-menopausa. Sono state arruolate 165 donne in postmenopausa, randomizzate 1:1 al braccio di palbociclib più letrozolo (84 pz) o al braccio letrozolo da solo (81 pz). Ad un follow di circa 2,5 anni, i risultati in termini di PFS (end point primario) mediana sono: Letrozolo 10.2 mesi (95% IC 5.7–12.6), Palbociclib + Letrozolo 20.2 mesi (95% IC, 13.8–27.5), con un HR di 0.488 (IC 95% 0.319–0.748; $p=0.0004$).

In termini di tossicità, il palbociclib ha causato una maggiore incidenza di neutropenia di grado 3-4 (54% vs 1%) e di astenia (4% vs 1%). L'interruzione del trattamento per tossicità è avvenuta nel 13% delle pazienti del braccio palbociclib/letrozolo e nel 2% delle pazienti del braccio con il solo letrozolo.

Lo studio PALOMA 2 (Finn 2016), multicentrico di fase 3, in doppio cieco, randomizzato 2:1, a gruppi paralleli, controllato, è stato condotto su pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario HR positivo-HER 2 negativo, non pretrattato localmente avanzato, non resecabile o metastatico. In caso di pregressa terapia ormonale adiuvante con inibitori non steroidei dell'aromatasi, la ricaduta metastatica doveva essersi verificata a più di 12 mesi dal termine del trattamento. Le pazienti sono state randomizzate al braccio di palbociclib più letrozolo o al braccio placebo più letrozolo. Sono stati arruolati 666 pazienti randomizzate in 126 centri di 17 paesi. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario nel miglioramento della PFS con un HR di 0,576 (IC 95%: 0,46-0,72) a favore di palbociclib più letrozolo ($p<0,000001$). I risultati sull'overall survival non erano maturi al momento della pubblicazione pertanto non è provato un beneficio.

Lo studio PALOMA 3 (analisi finale Cristofanilli 2016), multicentrico di fase 3, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato 2:1, è stato condotto in donne con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato, non operabile, indipendentemente dal loro stato di menopausa, la cui malattia era progredita durante o entro 12 mesi dal termine di una precedente terapia (neo) adiuvante ormonale o durante o entro 1 mese dal termine di un trattamento per la malattia metastatica. Le pazienti sono state assegnate al gruppo palbociclib+fulvestrant o al gruppo placebo+fulvestrant. Sono state arruolate 521 pazienti in 144 centri di 21 Paesi.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di prolungamento significativo della PFS valutata dallo sperimentatore all'analisi ad interim condotta sull'82% degli eventi di PFS pianificati.

Reazioni avverse di grado 3 o 4 si sono manifestate nel 73% dei pazienti nel gruppo palbociclib vs il 22% del gruppo placebo. Più comuni effetti avversi di grado 3 o 4 sono state neutropenia, anemia e leucopenia.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA

NICE, SMC, AWMSG sono attualmente in valutazione.

NCPE (Luglio 2017): Palbociclib non è considerato costo-efficace e pertanto il suo rimborso non è raccomandato.

Il Cancer Care Ontario (Luglio 2017) ha approvato l'utilizzo in combinazione con fulvestrant per il trattamento di pazienti con HR+ e HER2 negativo con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico in

progressione dopo precedente terapia endocrina, in base alla PFS, mentre il vantaggio in termini di sopravvivenza totale non è stato dimostrato. La somministrazione in associazione a letrozolo per il trattamento post-menopausa di pazienti HR+ e HER2 negativo con tumore avanzato, come terapia endocrina iniziale per la malattia metastatica, è invece stato approvato in via condizionata, in base al beneficio in termini di PFS osservato in un solo studio, in aperto, randomizzato di fase II.

ESTAR (Maggio 2017): la valutazione effettuata dall'ente toscano osserva che ad oggi i dati di OS sono ancora immaturi. Inoltre, non sono state incluse nei trial pazienti con malattia viscerale sintomatica, pertanto non ci sono evidenze di efficacia in questo setting. La terapia di associazione con palbociclib ha mostrato un profilo di sicurezza significativamente peggiore rispetto alla monoterapia ormonale, con un incremento statisticamente significativo della mielosoppressione (in particolare neutropenia), astenia, nausea/vomito, stomatite. Il costo terapia per paziente è molto elevato e il rapporto di costo-efficacia si posiziona molto al di sopra della soglia comunemente accettata a livello internazionale.

L'HAS (Aprile 2017) ritiene che palbociclib apporta un beneficio clinico nella pratica assistenziale minore (ASMR pari a IV) rispetto a letrozolo e a fulvestrant, per le donne in menopausa e senza interessamento viscerale sintomatico. Il ruolo di palbociclib è invece considerato insufficiente per le donne non in menopausa e con interessamento viscerale sintomatico che comprometta la prognosi a breve termine.

IQWIG (Febbraio 2017) sottolinea che per l'utilizzo in prima linea nelle donne in post-menopausa non sia stato dimostrato un vantaggio di palbociclib in termini di sopravvivenza. Per l'utilizzo nelle donne in post-menopausa in progressione dopo terapia endocrina il comitato di valutazione ritiene che lo studio Paloma 3 non sia in grado di produrre evidenze utili a stabilire un vantaggio clinico di palbociclib poiché il comparatore utilizzato (fulvestrant) non corrisponde alla terapia identificata come appropriata. Pertanto, non ci sono evidenze all'uso di palbociclib per tale indicazione.

IQWIG (Febbraio 2017) ha ritenuto che per l'utilizzo in prima linea nelle donne in post-menopausa non abbia provato un vantaggio di palbociclib in associazione con letrozolo in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Per l'utilizzo nelle donne in post-menopausa in progressione dopo terapia endocrina il comparatore usato dal PALOMA 3 (Fulvestrant) non è stato ritenuto idoneo.

Il LBI-HTA (Gennaio 2017) osserva che l'uso di palbociclib in combinazione con fulvestrant per il trattamento del tumore della mammella metastatico HR+, HER2- ha incrementato la PFS mediana di 4.9 mesi; tuttavia questo endpoint non è attualmente supportato da dati di OS o da differenze clinicamente rilevanti nella qualità di vita.

CADTH (Maggio 2016): valutazione finale sospesa per rivalutare i risultati del PALOMA 2.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con Palbociclib in associazione a Fulvestrant o in associazione a Letrozolo per singolo paziente affetto carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) è rispettivamente di circa €32.400,00 per la prima associazione e di circa € 29.700,00 per la seconda associazione, assumendo una durata mediana di trattamento di un anno.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di Palbociclib in associazione a Fulvestrant, si stima in Regione un totale massimo di circa 350 pazienti l'anno; con questa assunzione l'impatto annuale sul budget regionale è di circa - €3.500.000 rispetto a Everolimus+ Exemestane e di circa € 9.000.000 rispetto alla sola monoterapia di Fulvestrant. L'impatto sul budget regionale di Palbociclib in associazione a Letrozolo tenuto conto di 350 pazienti/anno è di circa € 9.000.000 rispetto alla sola monoterapia con Letrozolo.

*I dati dei costi sono a giugno 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 dei dati disponibili, tenuto conto sia dell'efficacia sia dell'atteso alto costo, si propone l'utilizzo di palbociclib per le pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico HR+ e HER2- secondo la seguente indicazione:

- In prima linea in associazione ad un inibitore dell'aromatasi, per il trattamento in post-menopausa di pazienti fit, senza interessamento viscerale sintomatico che comprometta la prognosi a breve termine e metastasi cerebrali sintomatiche. Non è raccomandato il trattamento di pazienti precedentemente trattate con letrozolo o anastrozolo con ricaduta entro i 12 mesi dal completamento del trattamento. L'utilizzo deve essere limitato alle pazienti di nuova diagnosi, evitando lo shift di pazienti rispondenti ad altro trattamento in atto.
- Nella malattia ormonoresistente in associazione con fulvestrant, indipendentemente dalla condizione di menopausa, considerando tale scelta terapeutica solo dopo attenta valutazione della tossicità e del carico organizzativo derivante dalla maggiore frequenza di contatti richiesti con le strutture eroganti. E' opportuno inoltre considerare che i criteri di inclusione adottati nello studio prevedevano: 1) progressione durante o entro i 12 mesi dal termine di un'eventuale trattamento ormonale adiuvante oppure 2) progressione durante o entro 1 mese dal termine di un trattamento ormonale per la malattia metastatica. Per le donne in post-menopausa il pregresso trattamento doveva includere un inibitore dell'aromatasi. Inoltre era ammesso un solo trattamento ormonale pregresso per la malattia metastatica. In relazione a questo ultimo punto, in considerazione della riduzione di efficacia all'aumentare delle linee di trattamento, è preferibile limitarsi alla sola II linea in caso di malattia metastatica pretrattata con endocrinoterapia.