RegioneEmilia-Romagna

Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490 dell'11 aprile 2011)

Documento relativo a:

DOCETAXEL

Settembre 2011

Docetaxel

Indicazioni registrate

Il docetaxel ha ricevuto la seguente estensione delle indicazioni terapeutiche: [1]

Tumore della mammella
TAXOTERE in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo. *Nei pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo, il trattamento adiuvante deve essere limitato ai pazienti candidati alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle fasi iniziali.*

Trattamento di riferimento disponibile

La chemioterapia di riferimento utilizzata per il trattamento adiuvante della neoplasia mammaria operata linfonodo negativo (pN-) ad elevato rischio, si basa sulle associazioni tra antracicline ± taxani ± ciclofosfamide. [2-4]

Meccanismo d'azione

L'antineoplastico docetaxel, appartenente alla categoria dei taxani, esercita un'azione citotossica poiché blocca i processi di replicazione cellulare. Infatti, tale principio attivo favorisce l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e ne inibisce la disaggregazione; ciò determina una notevole diminuzione di tubulina libera con conseguente arresto della mitosi cellulare.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto dell'estensione delle indicazioni terapeutiche provengono da uno studio di fase III multicentrico randomizzato non in cieco (studio GEICAM 9805).[1]
Sono state coinvolte 1060 pazienti rispondenti a determinati criteri di inclusione, tra i quali l'assenza di interessamento linfonodale alla diagnosi (pN-) ed elevato rischio di recidiva sulla base dei criteri della *Consensus Conference di St. Gallen 1998*, cioè la presenza di uno o più fattori di alto rischio: [5-6]

- dimensione del tumore > 2 cm;
- *estrogen receptor/ progesterone receptor* (ER/PR) negativo/negativi;
- Grado istologico o nucleare (G) 2-3;
- età < 35 anni.

Le pazienti sono state suddivise in due bracci di trattamento:

- docetaxel 75 mg/m^2 in associazione a doxorubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 (TAC, n= 539);
- 5-fluorouracile 500 mg/m^2 in associazione a doxorubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 (FAC, n= 521).

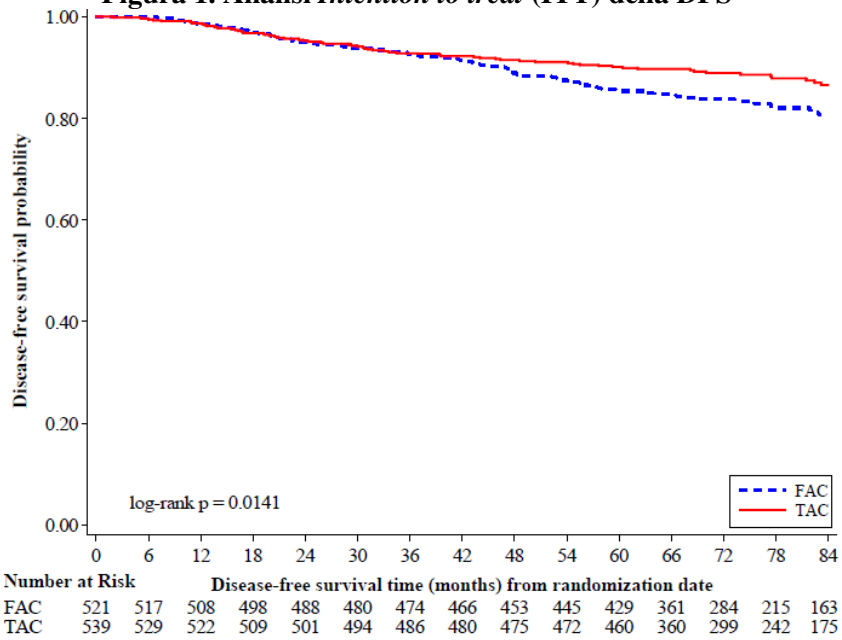
A seguito del trattamento delle prime 230 pazienti, è stata inserita nel protocollo una profilassi obbligatoria per le sole pazienti del braccio TAC, a causa di un aumento importante degli episodi di neutropenia, neutropenia febbrile ed infezione neutropenica G4. La profilassi a base dei Fattori di Stimolazione delle Colonie di Granulociti (G-CSF) ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'incidenza degli episodi di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione in neutropenia G4 (p=0,0001).
Tutte le pazienti sono state osservate per 6 cicli di chemioterapia, seguiti, laddove stabilito in base allo stato recettoriale delle pazienti, da altri 5 anni di trattamento ormonale. Inoltre, qualora indicato, le pazienti sono state trattate con terapia radiante complementare.

L'endpoint primario era rappresentato dal *Disease-free survival* (DFS) definito come l'intervallo di tempo che intercorre dalla data di randomizzazione alla data di recidiva locale, regionale o metastatica, o la data di un secondo tumore primario, o morte per qualsiasi causa (a seconda di quale opzione si è verificata prima);

tra gli endpoint secondari è stato valutato l'*Overall Survival* (OS, intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di morte per qualsiasi causa).

Alla valutazione dell'endpoint primario, la terapia a base di TAC ha registrato una DFS maggiore rispetto a FAC con un OR=0,68 (IC: 0,49 – 0,93; p=0,014; vedere figura 1). D'altra parte, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per l'endpoint secondario, per il quale si è registrato un OR=0,76 (IC: 0,45 – 1,26; p=0,29).

Figura 1. Analisi *Intention to treat* (ITT) della DFS



Da un'analisi per sottogruppi, secondo le raccomandazioni di St.Gallen 2009 relative all'indicazione in esame, si confermano i risultati precedenti:

- il trattamento chemioterapico con TAC risulta più efficace del FAC in modo statisticamente significativo per il DSF con un OR=0,61 (IC: 0,42 – 0,88; p=0,0072);
- i due trattamenti non mostrano alcuna differenza statisticamente significativa per l'OS con un OR=0,73 (IC: 0,41 – 1,29; p=0,2775).

Sicurezza

I dati di sicurezza si riferiscono ai pazienti che hanno concluso lo studio: TAC (n=532) e FAC (n=519).
Si è registrato un maggior numero di persone in terapia con TAC rispetto a FAC che ha manifestato almeno un grave *Treatment-emergent Adverse Event* (TEAE, 22,4% vs 4,2% rispettivamente); così come le interruzioni di trattamento legate ai TEAE sono state più frequenti nel braccio del docetaxel che del 5-fluorouracile (4,7% vs 0,8%).

Per tutti i gradi di severità, i tassi di incidenza delle TEAE sono stati più elevati (≥10%) nel braccio trattato con TAC rispetto al braccio trattato con FAC:

- astenia: 71,4% vs 57,8%
- diarrea: 26,3% vs 12,1%
- mialgia: 19,4% vs 2,1%
- neutropenia febrile: 17,9% vs 4,0%
- artralgia: 16,4% vs 4,2%
- edema periferico: 16,4% vs 2,9%.

Il tasso di incidenza della neuropatia sensoriale periferica è stato più del doppio nel gruppo trattato con il docetaxel che con il 5-fluorouracile (14,7% vs 6,4% rispettivamente).

Infine, l'incidenza media della neutropenia, neutropenia febbrile ed infezione neutropenica G4 resta più elevata nel braccio in trattamento con TAC che con FAC, nonostante la profilassi a base di G-CSF (44,9% vs 13,3%; 9,6% vs 2,3% e 6,6% vs 2,7% rispettivamente).

Costo[*]

La confezione di 20 mg/ml di docetaxel ha un prezzo di 210,96 €. Alla posologia di 75 mg/m^2, per una paziente media (altezza 170 cm e peso 60 kg) sono necessari per una somministrazione 126,75 mg equivalenti a 7 confezioni. Quindi, il prezzo totale giornaliero è di 1476,3 € con uno spreco di 139,79 €, corrispondenti a 13,25 mg.

La confezione di 5 fiale da 500 mg di 5-fluorouracile ha un prezzo di 12,82 €. Alla posologia di 500 mg/m^2, per una paziente media (altezza 170 cm e peso 60 kg) sono necessari per una somministrazione 845 mg equivalenti a 2 fiale. Quindi, il prezzo totale giornaliero è di 5,13 € con uno spreco di 0,80 €, corrispondenti a 155 mg.

Conclusioni

La CRF, pur riconoscendo i limiti dello studio clinico GEICAM 9805 portato a supporto dell'estensione di indicazione, esprime parere favorevole all'inserimento del docetaxel come adiuvante nel trattamento di pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo ad alto rischio di recidiva (St. Gallen 2011) in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide, previa profilassi con il G-CSF dato l'alto rischio di neutropenia febbrile osservato negli studi registrativi.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Taxotere. Procedure Doc.Ref.:EMEA/CHMP/355802/2010.

2. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. *Breast Care* 2011; 6: 136-141.

3. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (accesso del 03.10.2011).

4. AAVV, Linee Guida AIOM. Neoplasia della Mammella. Settembre 2009. http://www.aiom.it/UrlRewriting/RewritingEngine.asp?RWdescrizione=Attivit%c3%a0+Scientifica/Linee+guida/Neoplasie+della+mammella&RWid=350&RWpage=0&RWType=1&RWURL=1 (accesso del 20.09.2011).

5. Goldhirs A. et al. Strategies for subtyper-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 Aug; 22(8):1736-47.

6. Martin M. et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Eng J Med* 2010; 363: 2200-2210.

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 settembre 2011

[*] prezzi al pubblico