

## Palifermin

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione “Kepivance è indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosite orale in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono una terapia mieloablattiva associata ad un'alta incidenza di mucosite grave e richiedente supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe”

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La mucosite orale rappresenta una complicazione molto frequente della chemioterapia e della radioterapia intensive ed è associata ad una significativa morbidità, compresi dolore, infezioni batteriche, necessità di analgesici oppiacei, nutrizione parenterale e prolungamento dell'ospedalizzazione. Queste manifestazioni compromettono la qualità della vita del paziente e possono interferire con la gestione della malattia primaria. Attualmente, non sono disponibili terapie autorizzate per la prevenzione della mucosite da radio-chemioterapia e il suo trattamento si basa su terapia di supporto volta a limitarne i sintomi (analgesici e nutrizione parenterale) e per la prevenzione delle infezioni (profilassi antibiotica).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Palifermin è il primo fattore di crescita di cheratinociti umani indicato per la riduzione della severità e della durata della mucosite orale nei pazienti con neoplasie ematologiche in trattamento con dosi elevate di antitumorali chemioterapici con o senza radioterapia, dopo il trapianto di cellule progenitrici del sangue (PBPC).

Il farmaco è stato autorizzato sulla base di un singolo RCT controllato verso placebo<sup>1</sup>, condotto su 212 pazienti con neoplasia ematologica. Il farmaco è stato somministrato, alla dose di 60 µg/kg/die per via endovenosa, per tre giorni prima dell'inizio della radioterapia e per altri tre giorni consecutivi dopo il trapianto. L'end point primario è stato la durata delle mucositi orali di grado 3 (incapacità di deglutire cibi solidi) e di grado 4 (nessuna forma possibile di alimentazione orale) secondo la scala del WHO. Le mucositi orali di grado 3 e 4 si sono sviluppate nel 63% dei pazienti trattati con palifermin e nel 98% dei pazienti trattati con placebo. La durata media delle mucositi di grado 3 e 4 è stata di 6 giorni nel gruppo trattato vs 9 giorni nel gruppo di controllo. L'incidenza di mucositi di grado 4 è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato (20% vs 62%), così come la sua durata media (2 giorni vs 6 giorni). Per i dettagli degli altri risultati si veda la Tabella allegata estratta dall'EPAR<sup>2</sup>.

### Conclusioni

L'AIFA ha classificato il farmaco in H/OSP1 con un prezzo di cessione agli ospedali di €3840,00 per 6 flaconcini da 6,25 mg. Alla luce delle evidenze disponibili e in considerazione del costo elevato del farmaco, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR, con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate (prevenzione delle mucositi di grado severo da alte dosi di chemioterapia).

### Bibliografia

1. N Engl J Med. 2004;351:2590-8
2. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/kepivance/kepivance.htm>

	<b>Placebo</b> (N = 106)	<b>Palifermin</b> <b>60 µg/kg/day</b> (N = 106)	<b>p-value<sup>b</sup></b>	<b>95% CI</b>
<b>WHO Grade 3 or 4 - Duration (days)</b>				
mean (SD) - mITT population	10.4 (6.2)	3.7 (4.1)	< 0.001	(5.3, 8.1)
Median (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) - mITT population	9 (6, 13)	3 (0, 6)	<0.001	
WHO Grade 3 or 4 - Incidence - n (%)	104 (98)	67 (63)	< 0.001	(25%, 45%)
WHO Grade 3 and 4 - Duration (days)				
mean (SD) - affected patients	10.6 (6.1)	5.9 (3.6)	< 0.001	
median (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) - affected patients	9 (6, 13)	6 (3, 8)		
<b>WHO Grade 4 - Incidence - n (%)</b>	66 (62)	21 (20)	< 0.001	(30%, 54%)
WHO Grade 4 - Duration (days)				
mean (SD) - mITT population	3.9 (5.0)	0.7 (1.7)	< 0.001	
mean (SD) - affected patients	6.2 (5.2)	3.3 (2.3)		
<b>WHO Grade 2, 3, or 4 - Incidence - n (%)</b>	105 (99)	97 (92)	0.010	(1%, 13%)
WHO Grade 2, 3 or 4 - Duration (days)				
mean (SD) - mITT population	15.7 (7.8)	8.4 (5.8)	< 0.001	(5.4, 9.2)
median (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) - mITT population	14 (11, 19)	8 (4, 12)	<0.001	
mean (SD) - affected patients	15.8 (7.7)	9.1 (5.4)		
<b>Patient-reported mouth and throat soreness</b>				
VDS scale (AUC) <sup>a</sup>				
mean (SD)	52.5 (22.4)	32.6 (20.8)		(14.1, 25.7)
median (Min:Max)	46.8 (0:110)	29.0 (0:98)	< 0.001	
<b>i.v. or t.d. opioid analgesic use<sup>c</sup> - Incidence - n (%)</b>	103(97)	83 (78)	< 0.001	(10%, 28%)
Cumulative dose of opioid analgesics - mITT population				
mean (SD)	1146.5 (1701.5)	699.5 (1747.8)	< 0.001	(-17.6, 911.6)
median (min:max)	534.9 (0:9403)	211.6 (0:9418)		
(25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile)	(269, 1429)	(3, 558)		
Days of opioid analgesic use - mITT population				
mean (SD)	11.8	6.7		
median (min:max)	11 (0:32)	7 (0:28)	< 0.001	
(25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile)	(8, 14)	(1, 10)		
<b>Maximum Severity (Worst WHO Grade)</b>				
mean (SD)	3.6 (0.6)	2.7 (0.9)	<0.001	(0.7, 1.1)
median (min:max)	4.0 (0:4)	3.0 (0:4)		
<b>Supplemental Feeding - Incidence - n (%)</b>	58 (55)	33(31)	< 0.001	(11%, 37%)
<b>Febrile Neutropenia - Incidence - n (%)</b>	97 (92)	79 (75)	< 0.001	(7%, 27%)

**Abbreviations:** VDS = verbal descriptive scale; i.v. = intravenous; t.d. = transdermal; <sup>a</sup> Likert-type scale (0 = no soreness; 4 = extreme soreness); <sup>b</sup> All p-values were calculated for the comparison with placebo using a generalized CMH test based on the standardized mid-ranks (modified Ridit scores) within each stratum. All analyses of incidence used the mITT population, defined as those subjects who received at least one dose of investigational product (1% of subjects randomized did not receive investigational product); <sup>c</sup> morphine mg equivalent.

Documento approvato nella seduta della CRF del 23 novembre2006