



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

ABIRATERONE ACETATO - ZYTIGA®

Indicazione in esame:

é indicato per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel, in associazione a prednisone o prednisolone.

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 8

data di redazione: febbraio 2015

Documento approvato nella seduta del 26 febbraio 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Membri (votanti)

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	Zytiga®
Principio Attivo	Abiraterone acetato
Ditta Produttrice	Janssen Cilag S.p.a.
ATC	L02BX03
Formulazione	Compresse
Dosaggio	250 mg
Categoria Terapeutica	Antagonisti ormonali e sostanze correlate – Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel, in associazione a prednisone o prednisolone.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Innovazione farmacologica potenziale. Tetto di spesa complessivo sull'Ex Factory: € 33 milioni.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Oncologo (RNRL)
Prezzo SSR	120 cps = € 2.744,96*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results entro la fine del 4° mese di terapia per i non responders.
Registro AIFA	SI Il paziente è eleggibile al trattamento con abiraterone: <ul style="list-style-type: none"> • se età \geq 18 anni; • se è stato sottoposto ad almeno 1 precedente linea chemioterapica; • se ha ricevuto almeno un precedente regime chemioterapico a base di docetaxel; almeno tre cicli se il paziente presenta una progressione soltanto biochimica; • se buon grado di funzionalità epatica (Child A); • se non affetto da epatite virale attiva.

*Prezzo SSN al netto degli sconti negoziali e dell'IVA 10%.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel è raccomandabile l'utilizzo di Abiraterone insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: inferiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 10 Moderatamente raccomandato.

Commento: Lo studio registrativo ha utilizzato come endpoint primario di efficacia la sopravvivenza globale, che rappresenta un endpoint importante ed essenziale. Nell'analisi finale (follow up mediano=20.2 mesi) il trattamento con abiraterone ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4.6 mesi rispetto al controllo (15.8 mesi vs 11.2 mesi; HR: 0.74; IC95% 0.64 – 0.86; p< 0.0001) con differenze statisticamente significative a favore di abiraterone anche in relazione altri endpoint di efficacia. Il medicinale presenta un buon profilo di tollerabilità per cui il rapporto beneficio/rischio è favorevole.

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato perché il medicinale è stato confrontato verso placebo pur essendo disponibili, secondo il Panel, delle alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica (mitoxantrone). Infine, il Panel ha riscontrato problemi di trasferibilità nei pazienti con ECOG \geq 2 (i pazienti con ECOG=2 erano una minoranza della popolazione arruolata; i pazienti con ECOG> 2 non erano stati inclusi nello studio clinico).

Le alternative attualmente disponibili (enzalutamide, cabazitaxel) hanno un costo superiore. Inoltre, l'alternativa cabazitaxel ha un profilo di tollerabilità peggiore.

Sintesi delle evidenze disponibili, qualità metodologica degli studi e costi

Abiraterone acetato è un pro-farmaco convertito in vivo in abiraterone, un inibitore della biosintesi di ormoni androgeni. Nello specifico, abiraterone inibisce selettivamente l'enzima CYP17, un enzima normalmente espresso e necessario alla biosintesi degli ormoni androgeni nei tessuti testicolari, surrenali e nei tessuti prostatici neoplastici. CYP17 catalizza la conversione di pregnenolone e di progesterone in precursori del testosterone, rispettivamente DHEA e androstenedione, mediante 17 α -idrossilazione e clivaggio del legame C17,20. L'inibizione del CYP17 provoca anche un aumento della produzione di mineralcorticoidi da parte delle ghiandole surrenali. La dose raccomandata è di 1.000 mg (ovvero quattro compresse da 250 mg) da assumere come singola dose giornaliera e a digiuno perché il cibo ne aumenta l'assorbimento. Il farmaco deve essere assunto con una bassa dose di prednisone o prednisolone.

L'efficacia di abiraterone per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da un RCT in doppio cieco e controllato verso placebo (studio COU-AA-301) condotto su 1.195 pazienti affetti da cancro della prostata resistente a castrazione già sottoposti a una prima linea di trattamento con docetaxel.

In questo studio sono stati inclusi pazienti adulti con diagnosi di carcinoma prostatico confermato istologicamente o citologicamente; progressione del PSA in accordo con i criteri PCWG (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group) o progressione radiografica nei tessuti molli o nell'osso, con o senza progressione del PSA; deprivazione androgenica con un livello sierico di testosterone ≤ 50 ng/dL; punteggio ECOG ≤ 2 .

I principali criteri di esclusione erano:

- a) pazienti con ipertensione incontrollata, cardiopatia clinicamente significativa, evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina grave o instabile, scompenso cardiaco di classe III - IV o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca $< 50\%$;
- b) pazienti con epatite al basale o con significative anomalie dei test di funzionalità epatica (ALT e AST basali $\geq 2,5$ x ULN in assenza di metastasi epatiche e > 5 x ULN in presenza di metastasi epatiche)
- c) pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con ketoconazolo.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere abiraterone 1 g/die o placebo, entrambi in associazione a prednisone per via orale alla dose di 5 mg due volte al giorno. La randomizzazione è stata stratificata in base al performance status ECOG (0-1 vs 2), al punteggio ottenuto nel test di valutazione del dolore da cancro BPI-SF, numero di precedenti regimi chemioterapici (1 vs 2) e tipo di evidenza della progressione. Il trattamento è proseguito fino a progressione, tossicità inaccettabile oppure revoca del consenso da parte del paziente.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione "Intention to treat" (ITT). Nell'analisi ad interim pre-specificata nel protocollo (follow up mediano=20.2 mesi) abiraterone ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4.6 mesi rispetto al controllo (15.8 mesi vs 11.2 mesi; HR: 0.74; IC95% 0.64 - 0.86; $p < 0.001$). Alla luce di questi risultati, dopo l'analisi ad interim è stato deciso di aprire il cieco e di consentire, ai pazienti del gruppo placebo, il cross-over al trattamento attivo.

Anche in relazione agli endpoint secondari, i risultati erano statisticamente significativi a favore di abiraterone rispetto al controllo:

- tempo di progressione del PSA: 8.5 mesi vs 6.6 mesi (HR 0.63, 0.52-0.78; $p < 0.0001$);
- sopravvivenza libera da progressione valutazione radiologica (rPFS): 5.6 mesi vs 3.6 mesi (HR 0.66; 0.58-0.76; $p < 0.0001$);
- tasso di risposta relativo al PSA: 29.5% vs 5.5% ($p < 0.0001$)
- tasso di risposta obiettiva RECIST: 14.8% vs 3.3% ($p < 0.0001$).

La tollerabilità di abiraterone è accettabile. Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è risultato simile tra i due bracci di trattamento (13% vs 18%; $p = ns$). Gli eventi avversi più comuni di grado 3-4 erano fatigue (9% vs 10%), anemia (8% vs 8%), dolore alla schiena (7% vs 10%) e dolore alle ossa (6% vs 8%).

Gli eventi avversi che si sono manifestati con una frequenza maggiore nel braccio trattato con abiraterone erano soprattutto legati all'attività mineralcorticoidica del farmaco. In particolare si sono registrati: ipopotassiemia (17% vs 8%), ipertensione (9% vs 7%) e ritenzione di liquidi (25% vs 17%). Questi effetti sono stati ritenuti correlati al meccanismo d'azione del farmaco. Anche le infezioni del tratto urinario erano più frequenti nel braccio trattato con abiraterone (12% vs 7%). Con abiraterone è stata riscontrata una epatotossicità di grado moderato e sono stati segnalati episodi di aritmie cardiache (7.2% vs 4.6%) e insufficienza cardiaca (1% vs 0.3%).

Il trattamento con abiraterone richiede un attento monitoraggio del paziente. Prima di iniziare la terapia, è necessario misurare i livelli sierici di transaminasi, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e, successivamente, ogni mese. Inoltre, devono essere monitorati ogni mese la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi. I pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente. Va, infine, ricordato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 (isoforma CYP3A4) ed è un potente inibitore dell' isoenzima CYP2D6: esiste pertanto un alto rischio di interazioni multiple sia farmacocinetiche che farmacodinamiche.

La qualità della vita è stata misurata tramite la scala di valutazione Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate FACT-P, specifica per il carcinoma della prostata. Un miglioramento significativo nel punteggio totale è stato riscontrato nel 48% dei pazienti del braccio abiraterone vs il 32% dei pazienti del braccio di controllo ($p < 0.0001$) con tempo al deterioramento del punteggio FACT-P superiore (59.9 settimane vs 36.1 settimane, $p < 0.0001$).

Le evidenze a supporto dell'efficacia di abiraterone provengono da uno studio condotto su una popolazione la cui età mediana era 69 anni (rappresentativa della comune pratica clinica). Il 90% della popolazione reclutata aveva punteggio ECOG 0-1 per cui ci possono essere problemi di trasferibilità nei pazienti con punteggio ECOG superiore. Il medicinale è stato confrontato con placebo e non sono disponibili studi di confronto diretto verso enzalutamide (commercializzata successivamente) né verso mitoxantrone, un trattamento attivo indicato per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico, disponibile già al momento della pianificazione dello studio.

Come indicato nella Tabella 1, il costo di 8 mesi di trattamento con abiraterone è di circa 17.000€, cui va sommato il costo (irrisorio) del corticosteroide di associazione. La ditta ha, infatti, contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio, che prevede un payment by result per i pazienti che interrompono il trattamento per tossicità o non risposta a quattro mesi (30% da studio registrativo).

Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo*#	Durata trattamento	Costo Totale*#	Costo Totale*## al netto di sconti
Abiraterone	1000 mg/die os	€ 2.800	8 mesi	€ 24.000	€ 17.000
Enzalutamide	160 mg/die os	€ 2.700	8.3 mesi	€ 24.00	€ 21.500
Cabazitaxel	25 mg/m ² ogni 21 gg ev	€ 2.700	4.2 mesi	€ 18.000	€ 18.000

*Costo incluso di IVA 10%; #Costo calcolato considerando un individuo con superficie corporea di 1.8 m² e comprensivo del costo di somministrazione, pari a 343€ ciascuna. §: enzalutamide: cost-sharing pari al 30% per le prime 3 confezioni di farmaco; abiraterone: payment by result per i pazienti che interrompono il trattamento per tossicità o non risposta a quattro mesi.

BIBLIOGRAFIA

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2014.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto ZYTIGA®
- Linee guida AIOM. Carcinoma della prostata. Edizione 2014.
- De Bono et al, Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011;364 :1995-2005.
- Fizazi et al; Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study; The Lancet 2012;13 :983-92.
- Harland et al; Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy; European Journal of Cancer. 2013; 49: 3648–3657.
- Assesment Report ZYTIGA, Procedure No.: EMEA/H/C/002321 www.ema.eu
- <http://www.nice.org.uk> (accesso marzo 2013)
- HAS www.has-france.fr Avis 29 febbraio 2012 Zytiga (accesso settembre 2014)
- <http://www.scottishmedicines.org.uk> (accesso settembre 2014)
- Prescrire International 2012; 21: 147.

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA

▪ SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.