



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 asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.

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

Raccomandazione n. 7

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	Zytiga® è indicato per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, all'indirizzo: https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/ . Innovazione farmacologica potenziale. Tetto di spesa complessivo sull'ex factory: € 90 milioni / anno per tutte le indicazioni.
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, urologo (RNRL).
Prezzo SSR	120 cps = € 2.744,96*
Ulteriori condizioni negoziali	Cost sharing pari al 40% per i primi sette mesi di terapia
Registro AIFA	SI. Il paziente è eleggibile al trattamento con abiraterone: <ul style="list-style-type: none"> • se età \geq 18 anni; • se livello di testosterone sierico minore di 50 ng/dL; • se ha una recidiva di tipo M1; • se ha ricevuto uno o più precedenti trattamenti per malattia resistente alla castrazione (purché non sia stato già trattato con abiraterone); • se progredito durante o dopo terapia di deprivazione androgenica; • se non castrato chirurgicamente proseguirà il trattamento con analoghi di LHRH; • se presenta un punteggio \leq 3 misurato con la domanda 3 del Brief Pain Inventory – Short Form; • se non ha metastasi viscerali e se non è clinicamente indicata la chemioterapia; • se non ha compromissione epatica grado Child – Pugh C; • se non ha epatite virale attiva; • se non affetto da intolleranza a galattosio, deficit di LAPP lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

*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, asintomatici o lievemente sintomatici, dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente, è raccomandabile l'utilizzo di Abiraterone insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (10 votanti presenti): 1 Raccomandato, 9 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: La terapia di elezione dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica è rappresentata dalla chemioterapia, con la quale si possono ottenere benefici clinicamente significativi. In particolare, nel recente studio E3805-CHAARTED l'associazione di docetaxel alla terapia di soppressione androgenica ha comportato un miglioramento della sopravvivenza mediana di 13.6 mesi rispetto al controllo (ADT+docetaxel vs ADT: 57.6 mesi vs 44 mesi). Il Panel evidenzia che è molto difficile individuare con certezza la popolazione che, seppur metastatica, non necessita di chemioterapia.

Gli endpoint coprimari di efficacia nello studio registrativo erano la PFS radiografica (rPFS) determinata da un radiologo esterno in cieco e la sopravvivenza globale (OS): questi endpoint sono stati ritenuti dal Panel importanti ed essenziali. Nell'analisi finale (follow up mediano=49.2 mesi) abiraterone ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4.4 mesi rispetto al controllo (34.7 mesi vs 30.3 mesi; HR=0.81; IC95% 0.70 – 0.93 p<0.0033). La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel moderata per l'utilizzo di un comparator non adeguato e per un rilevante risk of bias riscontrato nella conduzione dello studio (apertura del cieco dopo la seconda analisi ad interim pur non essendo stato raggiunto il livello di significatività definito per la OS). Il Panel ha, infine, riscontrato problemi di trasferibilità nei pazienti con ECOG \geq 2, che non erano stati inclusi nello studio clinico.

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-302) condotto su 1.088 pazienti affetti da cancro della prostata resistente a castrazione che non avevano ricevuto alcun precedente trattamento chemioterapico. In questo studio sono stati inclusi pazienti adulti con diagnosi di adenocarcinoma prostatico confermato istologicamente o citologicamente; progressione del PSA in accordo con i criteri PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) 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 tra 0 e 1; nessun sintomo (0-1) o sintomi moderati (2-3) definiti in accordo con BPI-SF.

I principali criteri di esclusione erano: pazienti con metastasi viscerali o che abbiano ricevuto un precedente trattamento con ketoconazolo di durata > 7 gg. Sono stati, inoltre, esclusi:

- 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 II - 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 \geq 2,5 x ULN basali), pazienti con metastasi epatiche.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 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 vs 1). Il trattamento è proseguito fino a progressione, tossicità inaccettabile oppure revoca del consenso da parte del paziente.

Gli endpoint coprimari di efficacia erano la PFS radiografica (rPFS) determinata da un radiologo esterno in cieco e la OS valutate sulla popolazione ITT.

Alla seconda analisi ad interim (follow up mediano=22.2 mesi) la mediana della rPFS era di 16.5 mesi nel gruppo abiraterone vs 8.3 mesi nel gruppo di controllo (HR 0.53; IC 95%, 0.45-0.62; p<0.001).

Nel braccio trattato con abiraterone è stata riscontrata una riduzione del 25% del rischio di morte (HR 0.75; IC 95%, 0.61-0.93; p=0.01) anche se il limite di significatività prefissato non è stato raggiunto con il numero di eventi osservati.

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

- tempo mediano di progressione del PSA: 11.1 mesi vs 5.6 mesi (p<0.0001);
- tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica: 25.2 mesi vs 16.8 mesi (p<0.0001);
- tempo mediano al peggioramento \geq 1 punto del punteggio ECOG: 12.3 mesi vs 10.9 mesi (p=0.005).

Sulla base dei dati della seconda analisi ad interim, la commissione di sicurezza ha consentito l'apertura del cieco e ai pazienti del braccio di controllo è stata offerta la possibilità di ricevere il trattamento sperimentale.

Nell'analisi finale (follow up mediano=49.2 mesi) abiraterone ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4.4 mesi rispetto al controllo (34.7 mesi vs 30.3 mesi; HR=0.81; IC95% 0.70 - 0.93; p< 0.0033). 238 pazienti del gruppo di controllo (44%) hanno ricevuto abiraterone in seguito al cross over (n=93) o come terapia successiva (n=145). Il tempo mediano all'uso di analgesici oppiacei per il dolore correlato era 33.4 mesi vs 23.4 mesi (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 10%).

Tra gli eventi avversi di grado 1-2 che si sono manifestati con una frequenza maggiore nel braccio trattato con abiraterone molti erano legati all'attività mineralcorticoide del farmaco: edema/ritenzione di liquidi (30% vs 23%), ipopotassiemia (16 % vs 11%), ipertensione (19% vs 11%), disordini cardiaci (15 % vs 14%), fibrillazione atriale (4% vs 4%), aumento di ALT/AST (16% vs 8 %).

Il trattamento con abiraterone è associato a una moderata epatotossicità e 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.

Negli studi registrativi sono stati segnalati episodi di aritmie cardiache e insufficienza cardiaca. 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. Il tempo mediano al deterioramento del punteggio FACT-P era significativamente maggiore nel braccio trattato con abiraterone rispetto al controllo: 12.7 mesi vs 8.3 mesi, $p=0.003$.

Lo studio presenta importanti limiti metodologici. Innanzi tutto, il comparator utilizzato non era adeguato: abiraterone è stato confrontato con placebo pur essendo disponibili, al momento della pianificazione dello studio, trattamenti alternativi considerata la difficoltà di individuare con certezza la popolazione che, seppur metastatica, non necessita di chemioterapia. In particolare, nello studio E3805-CHAARTED l'associazione di docetaxel alla terapia di soppressione androgenica ha comportato un miglioramento della sopravvivenza mediana di 13.6 mesi (ADT+docetaxel vs ADT: 57.6 mesi vs 44 mesi). Inoltre, lo studio COU-AA-302 presenta un importante rischio di bias in quanto dopo la seconda analisi ad interim pre-specificata (per la quale non era stato raggiunto il livello di significatività definito) è stata stabilita l'apertura del cieco e alcuni pazienti del braccio placebo sono passati al trattamento con abiraterone o hanno assunto abiraterone successivamente. Vi sono, infine, problemi di trasferibilità nei pazienti con ECOG \geq 2, non inclusi nello studio clinico.

Come indicato nella Tabella 1, il costo della terapia con abiraterone è di circa 33.250 €€, cui va sommato il costo (irrisorio) del corticosteroide di associazione. La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio, che prevede un cost-sharing pari al 40% per i primi 7 mesi di terapia.

Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, asintomatici o lievemente sintomatici, dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo* [#]	Durata trattamento	Costo Totale* [#]	Costo Totale* ^{#§} al netto di sconti
Abiraterone	1000 mg/die os	€ 2.800	13,8 mesi	€ 42.000	€ 33.000
Docetaxel	75 mg/m ² ev	€ 360	6,6 mesi	€ 3.600	€ 3.600

*Costo incluso di IVA 10% e calcolato per il docetaxel su una superficie corporea di 1,8 m².

#Costo comprensivo del costo di somministrazione, pari a 343€ ciascuna.

§ Cost sharing pari al 40% per i primi sette mesi di terapia

BIBLIOGRAFIA

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2014.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto ZYTIGA®
- Linee guida AIOM. Carcinoma della prostata. Edizione 2014.
- Ryan et al; Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy; N Engl J Med 2013;368:138-48.
- Rathkopf et al; Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302); EUROPEAN UROLOGY 66 (2014) 815 – 825
- Ryan et al; Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302):final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study; JAN 2015 S1470-2045(14)71205-7
- Assesment Report ZYTIGA, Procedure No.: EMEA/H/C/002321/II/0004/G www.ema.eu
- <http://www.nice.org.uk> (accesso ottobre 2014)
- HAS www.has-france.fr Avis 12 June 2013 Zytiga (accesso settembre 2014)
- <http://www.scottishmedicines.org.uk> (accesso ottobre 2014)

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.