



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

ENZALUTAMIDE - XTANDI®

Indicazione in esame:

è indicato per il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

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

Raccomandazione n. 9

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

SCHEDA DEL FARMACO

Nome Commerciale	Xtandi®
Principio Attivo	Enzalutamide
Ditta Produttrice	Astellas Pharma Europe B.V
ATC	L02BB04
Formulazione	Capsule molli
Dosaggio	40 mg
Categoria Terapeutica	Antagonisti ormonali e sostanze correlate
Indicazioni oggetto di valutazione	Xtandi è indicato per il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H Ai fini delle prescrizioni a carico del S.S.N., i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito http://monitoraggiofarmaci.agenziafarmaco.it , categoria antineoplastici.
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	112 cps = € 2.451,69*
Ulteriori condizioni negoziali	Cost sharing
Registro AIFA	SI Il paziente è eleggibile al trattamento con enzalutamide: <ul style="list-style-type: none"> • Se età \geq 18 anni; • se livello di testosterone sierico $<$ 50 ng/dL; • se recidiva di tipo M1; • se ha ricevuto uno o più precedenti trattamenti per malattia resistente alla castrazione, purché non sia stato già trattato con enzalutamide; • se progredito durante o dopo terapia con docetaxel; • assenza di compromissione epatica Child-Pugh C; • assenza di problemi ereditari di intolleranza al fruttosio.

*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 Enzalutamide?

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 ad abiraterone

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): 8 Raccomandato in casi selezionati, 2 Non raccomandato.

Commento: Le evidenze a supporto dell'impiego di enzalutamide per l'indicazione in esame provengono da un unico RCT in doppio cieco sponsorizzato. Lo studio ha utilizzato come endpoint primario di efficacia la sopravvivenza globale, che rappresenta un endpoint importante ed essenziale. Nell'analisi ad interim pre-specificata nel protocollo (follow up mediano=14.4 mesi) enzalutamide ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4.8 mesi rispetto al controllo (18.4 mesi vs 13.6 mesi; HR=0.63; p<0.001) con differenze statisticamente significative a favore di enzalutamide 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 dal Panel di grado moderato perché il medicinale è stato confrontato verso placebo pur essendo disponibili al momento della progettazione dello studio, delle alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica (mitoxantrone). 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).

Rispetto al comparator diretto (abiraterone) enzalutamide presenta un costo superiore. L'altra molecola con la medesima indicazione terapeutica (cabazitaxel) viene somministrata per infusione endovenosa e presenta, comunque, un profilo di tollerabilità decisamente peggiore.

Quesito clinico N. 2

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione pretrattati con un regime chemioterapico a base di docetaxel e già trattati con abiraterone è raccomandabile l'utilizzo di Enzalutamide in III° linea?

Raccomandazione RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: non valutabile

evidenze considerate di qualità: molto bassa

alternative terapeutiche: assenti

costo rispetto alle alternative: -

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): 7 Raccomandato in casi selezionati, 3 Non raccomandato.

Commento: L'efficacia è stata valutata in studi non controllati, di bassa numerosità, con follow up breve, alcuni dei quali condotti utilizzando endpoint non essenziali per cui le evidenze sono state ritenute di qualità molto bassa. Dopo discussione tra i presenti, la raccomandazione è stata formulata sulla base dell'assenza di alternative per questo specifico setting di pazienti.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Enzalutamide è un potente inibitore competitivo del segnale del recettore degli androgeni che blocca diversi passaggi della cascata di tale segnale. Enzalutamide inibisce la traslocazione nucleare dei recettori attivati e l'associazione del recettore degli androgeni attivato con il DNA anche in situazione di sovraespressione dei recettori degli androgeni e nelle cellule del cancro della prostata resistenti agli anti-androgeni. Il trattamento con enzalutamide riduce la crescita delle cellule del cancro della prostata e può indurre la morte delle cellule cancerose e la regressione del tumore. La dose raccomandata è 160 mg (ovvero 4 capsule da 40 mg) da assumersi in singola dose orale giornaliera. A differenza di abiraterone, l'altro medicinale orale utilizzato per la medesima indicazione, enzalutamide può essere assunta indipendentemente dal cibo e senza corticosteroidi.

L'efficacia di enzalutamide nei pazienti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel è supportata da un RCT in doppio-cieco e controllato verso placebo (studio AFFIRM) condotto su 1.199 pazienti affetti da carcinoma prostatico, precedentemente trattati con uno o più regimi chemioterapici, di cui almeno uno contenente docetaxel. In questo studio sono stati inclusi pazienti con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione (testosterone sierico <50ng/dL) già sottoposti a una prima linea di trattamento con docetaxel e malattia in progressione secondo quanto stabilito dai criteri del Prostate Cancer Working Group (PCWG2).

Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche che potevano predisporli alle convulsioni e l'assunzione di medicinali che riducono la soglia convulsiva nonché i pazienti affetti da patologie cardiovascolari clinicamente significative, quali ipertensione non controllata, anamnesi recente positiva per infarto del miocardio o angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV NYHA (eccetto i casi con frazione di eiezione $\geq 45\%$), aritmie ventricolari clinicamente significative o blocco AV (senza pacemaker permanente).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere enzalutamide 160 mg os o placebo. Il 45.6% dei pazienti del braccio trattato con enzalutamide ha ricevuto anche un corticosteroide (massima dose giornaliera consentita pari a 10 mg di prednisone o equivalente). La randomizzazione era stratificata in base al performance status ECOG (0-1 o 2) e al punteggio ottenuto nel test di valutazione del dolore da cancro BPI.

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=14.4 mesi) enzalutamide ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4.8 mesi rispetto al controllo (18.4 mesi vs 13.6 mesi; HR=0.63; $p<0.001$). Alla luce di questi risultati, dopo l'analisi ad interim è stato deciso di aprire il cieco e di consentire il cross-over al trattamento attivo per i pazienti del gruppo placebo.

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

- tempo mediano di progressione del PSA: 8.3 mesi nel gruppo sperimentale vs 3.0 mesi nel gruppo di controllo ($p<0.001$);
- sopravvivenza libera da progressione radiografica (mediana): 8.3 mesi vs 2.9 mesi ($p<0.001$);
- tempo mediano all'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico (definito come radioterapia o intervento chirurgico alle ossa, frattura ossea patologica, compressione del midollo spinale o variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo): 16.7 mesi vs 13.3 mesi ($p<0.001$);
- pazienti con declino $\geq 50\%$ dei valori di PSA rispetto al basale: 54.0 % vs 1.5% ($p<0.001$)
- pazienti con declino $\geq 90\%$ dei valori di PSA rispetto al basale: 24.8% vs 0.9% ($p<0.001$).

Il profilo di tollerabilità di enzalutamide è accettabile, con pochi eventi avversi, per lo più di grado lieve o moderato. La frequenza di eventi avversi è stata simile nei due bracci di trattamento (98% rispettivamente) mentre l'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 era minore nel braccio trattato con enzalutamide rispetto al placebo (45% verso 53%).

Gli eventi avversi più comuni nel gruppo con enzalutamide, con almeno una differenza assoluta del 2% rispetto al gruppo con placebo, erano: fatigue (34% vs 29%), diarrea (21% vs 18%), vampate di calore (20% vs 10%), dolori muscoloscheletrici (14% vs 10%) e cefalea (12% vs 6%). Molti eventi avversi sono tipici degli antagonisti degli androgeni. Alterazioni della funzione epatica (inclusa l'iperbilirubinemia e l'aumento delle transaminasi) sono state osservate nell'1% dei pazienti trattati con enzalutamide (vs 2% controllo); soltanto in tre casi (<1%) in entrambi i bracci sono state di grado 3 o 4. Eventi avversi cardiaci si sono manifestati nel 6% del braccio enzalutamide vs 8% del controllo (di grado 3-4: 1% vs 2%).

Enzalutamide può causare crisi epilettiche e disordini neuropsichiatrici: sei pazienti (0,8%) degli 800 trattati con enzalutamide hanno manifestato crisi epilettiche mentre nessun caso è stato riportato nel gruppo di controllo. Il farmaco deve essere usato con cautela in pazienti con pregressi episodi convulsivi o altri fattori predisponenti, compresi, ma non limitati, a danni cerebrali sottostanti, ictus, tumori cerebrali primari o metastasi cerebrali, o alcolismo. Il rischio di convulsioni può essere inoltre incrementato in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che abbassano la soglia convulsiva. Va, infine, ricordato che enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4 e un modesto induttore di CYP2C9 e CYP2C19 per cui l'uso concomitante di farmaci attivati o metabolizzati dal CYP2C9 o con farmaci inibitori potenti e induttori del CYP3A4 dovrebbe essere evitato.

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. Erano disponibili valutazioni post-basale per l'81% dei pazienti del braccio sperimentale e per il 64% del braccio di controllo: un miglioramento della qualità della vita è stato riscontrato, rispettivamente, nel 43% vs 18% dei pazienti, con una differenza statisticamente significativa tra i due bracci ($p < 0.001$).

Per quanto riguarda la qualità delle evidenze, l'efficacia e la sicurezza nei pazienti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel sono state studiate in un RCT in doppio cieco, condotto su una popolazione la cui età mediana era 69 anni (rappresentativa della comune pratica clinica). Il 91.5% della popolazione reclutata aveva punteggio ECOG 0-1 per cui ci possono essere problemi di trasferibilità nei pazienti con punteggio superiore. Il medicinale è stato confrontato con placebo e non sono disponibili studi di confronto diretto verso abiraterone (migliore alternativa attualmente disponibile) 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).

Le evidenze a supporto dell'impiego di enzalutamide nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con abiraterone provengono da studi non comparativi, di piccole dimensioni, di follow up breve, alcuni dei quali non hanno usato endpoint rilevanti quali la sopravvivenza globale o la sopravvivenza libera da progressione. Non sono disponibili studi randomizzati controllati ad hoc.

Come indicato nella Tabella 1, il costo della terapia con enzalutamide è di circa 21.500 €. La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio, che prevede un cost-sharing pari al 30% per le prime 3 confezioni di farmaco impiegate.

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
Enzalutamide	160 mg/die os	€ 2.700	8.3 mesi	€ 24.00	€ 21.500
Abiraterone	1000 mg/die os	€ 2.800	8 mesi	€ 24.000	€ 17.000
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 XTANDI®
- Linee guida AIOM. Carcinoma della prostata. Edizione 2014
- Scher et al; Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy; N Engl J Med 2012;367:1187-97.
- Assesment Report XTANDI, Procedure No.: EMEA/H/C/002639 www.ema.eu
- <http://www.nice.org.uk> (accesso Gennaio 2015)
- HAS www.has-france.fr Avis 20 Novembre 2013 Xtandi (accesso Gennaio 2015)
- <http://www.scottishmedicines.org.uk> (accesso Gennaio 2015)

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.