



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**ABIRATERONE (ZYTIGA<sup>®</sup>)  
CABAZITAXEL (JEVTANA<sup>®</sup>)  
ENZALUTAMIDE (XTANDI<sup>®</sup>)**

**Trattamento del tumore della prostata metastatico, resistente alla castrazione**

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete  
Oncologica Veneta**

**Raccomandazione n. 23**  
data di redazione: luglio 2016

**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV)**

**Membri (votanti)**

CONTE Pierfranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)  
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 4 Alto Vicentino  
CAVASIN Francesco, Medico di Medicina Generale – SIMG  
COSTA Enrico, UOC Farmacia Ospedaliera – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
DE CHIRICO Cosimo, Coordinatore Nucleo Cure Palliative – Az. ULSS 7 Pieve di Soligo (TV)  
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera – Az. ULSS 18 Rovigo  
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)  
GRION Annamaria, Direttore Dip. Interaziendale Politiche del Farmaco – Az. ULSS 16 di Padova-Azienda Ospedaliera di Padova  
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona  
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre  
MARTELLO Tiziano, Direzione Sanitaria – Az. ULSS 1 Belluno  
PALOZZO Angelo Claudio, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – IOV  
PASINI Felice, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 18 Rovigo  
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona  
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto  
SCROCCARO Giovanna, Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto  
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica dU – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
VICARIO Giovanni, Direttore UOC Oncologia – Az. ULSS 8 Asolo Ospedale di Castelfranco  
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova  
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova  
GIGLI Vincenzo, FederAnziani

**Supporto metodologico**

ANDRETTA Margherita Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

**Segreteria Scientifica**

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta  
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

**Segreteria**

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

---

Il presente documento è stato realizzato dal “Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi” – istituito con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 199 del 12.11.2014 - nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato valutato e licenziato 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](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.fh@regione.veneto.it](mailto:cruf.fh@regione.veneto.it)

## 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: il rapporto benefici/rischi è valutato attraverso l'utilizzo della scala sviluppata dalla *European Society for Medical Oncology* (ESMO) per la valutazione dei farmaci destinati ai tumori solidi. La scala permette la valutazione del rapporto benefici/rischi derivante da studi comparativi [1].

Sulla base del punteggio ottenuto, è quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, stratificato secondo i seguenti livelli:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO

- SFAVOREVOLE

Per tutti i casi non valutabili secondo la scala ESMO (ad es. per l'assenza di studi comparativi) il Gruppo di Lavoro esprime una raccomandazione tenendo in considerazione le alternative terapeutiche disponibili.

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

[1]. Cherny NI et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology* 26: 1547–1573, 2015

## **Indice**

<b>Schede dei farmaci pre-docetaxel</b>	<b>pag. 5</b>
<b>Schede dei farmaci post-docetaxel</b>	<b>pag 6</b>
<b>Sintesi delle raccomandazioni</b>	<b>pag 7</b>
<b>Sintesi delle evidenze disponibili, qualità metodologica degli studi e costi</b>	<b>pag. 10</b>
<b>1. Inquadramento della patologia e trattamenti standard</b>	<b>pag. 10</b>
<b>2. Abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel</b>	<b>pag. 11</b>
2.1 Efficacia di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel	pag. 11
2.2 Sicurezza di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel	pag. 11
2.3 Qualità degli studi su abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel	pag. 12
2.4 Place in therapy di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel	pag. 13
2.5 Costi di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel	pag. 14
<b>3. Abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel</b>	<b>pag. 15</b>
3.1 Efficacia di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel	pag. 15
3.2 Sicurezza di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel	pag. 15
3.3 Qualità degli studi su abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel	pag. 17
3.4 Place in therapy di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel	pag. 18
3.5 Costi di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel	pag. 18
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 20</b>

**SCHEDA DEI FARMACI PRE-DOCETAXEL**

<b>Nome Commerciale</b>	<b>ZYTIGA®</b>	<b>XTANDI®</b>
<b>Principio Attivo</b>	<b>ABIRATERONE ACETATO§</b>	<b>ENZALUTAMIDE§§</b>
<b>Ditta Produttrice</b>	Janssen Cilag S.p.a.	Astellas Pharma Europe B.V.
<b>ATC</b>	L02BX03	L02BB04
<b>Formulazione</b>	Compresse	Capsule molli
<b>Dosaggio</b>	250 mg	40 mg
<b>Categoria Terapeutica</b>	Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	Antiandrogeni
<b>Innovazione terapeutica</b>	No°	No°
<b>Indicazioni oggetto di valutazione</b>	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 (in associazione a prednisone o prednisolone)	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.
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	H - Registro AIFA – Centri individuati dalle Regioni.	H - Registro AIFA – Centri individuati dalle Regioni
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, urologo (RNRL)	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, urologo (RNRL).
<b>Prezzo SSR</b>	120 compresse da 250 mg = € 3.850,00*	112 capsule da 40 mg – € 3.773,00*
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Tetto di spesa complessivo sul prezzo Ex factory: € 90 milioni/anno per tutte le indicazioni Cost-sharing	Tetto di spesa complessivo sul prezzo ex factory: € 90 milioni/anno
<b>Registro AIFA</b>	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Età &gt;18 anni (solo uomini);</li> <li>-Livello di testosterone sierico &lt;50 ng/dl;</li> <li>-Progressione durante o dopo terapia di deprivazione androgenica;</li> <li>-Prosecuzione del trattamento con analoghi di LHRH, se paziente non castrato chirurgicamente</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Solo recidiva biochimica</li> <li>-Precedente trattamento con abiraterone</li> <li>-Francamente sintomatico (punteggio ≥4 secondo Brief Pain Inventory – Short Form)</li> <li>-Chemioterapia clinicamente indicata</li> <li>-Compromissione epatica di grado Child Pugh C</li> <li>-Epatite virale attiva</li> <li>-Intolleranza a galattosio, deficit di Lapp lattamasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.</li> </ul>	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Età &gt;18 anni (solo uomini);</li> <li>-Livello di testosterone sierico &lt;50 ng/dl;</li> <li>-Progressione durante o dopo terapia di deprivazione androgenica;</li> <li>-Prosecuzione del trattamento con analoghi di LHRH, se paziente non castrato chirurgicamente.</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Solo recidiva biochimica</li> <li>-Precedente trattamento con enzalutamide</li> <li>-Francamente sintomatico (punteggio ≥4 secondo Brief Pain Inventory – Short Form)</li> <li>-Compromissione epatica di grado Child Pugh C</li> <li>-Intolleranza al fruttosio.</li> </ul>

\*Prezzo ex-factory al netto dell'IVA al 10%. °AIFA Elenco dei farmaci innovativi aggiornato al 23 giugno 2016. §Gazzetta n. 214 del 15 settembre 2014. §§Gazzetta n. 81 del 7 aprile 2016

**SCHEDA DEI FARMACI POST-DOCETAXEL**

Nome Commerciale	ZYTIGA®	XTANDI®	JEVTANA®
Principio Attivo	ABIRATERONE ACETATO§	ENZALUTAMIDE§§	CABAZITAXEL§§§
Ditta Produttrice	Janssen Cilag S.p.a.	Astellas Pharma Europe B.V.	Sanofi-Aventis spa
ATC	L02BX03	L02BB04	L01CD04
Formulazione	Compresse	Capsule molli	Concentrato e solvente per soluzione per infusione
Dosaggio	250 mg	40 mg	60 mg
Categoria Terapeutica	Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	Antiandrogeni	Taxani
Innovazione terapeutica	No°	No°	No
Indicazioni oggetto di valutazione	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	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	Carcinoma metastatico della prostata, ormono-refrattario, trattato in precedenza con un regime contenente docetaxel (in associazione a prednisone o prednisolone)
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - Registro AIFA - Centri individuati dalle Regioni.	H - Registro AIFA - Centri individuati dalle Regioni	H - Registro AIFA - Centri individuati dalle Regioni
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, urologo (RNRL)	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, urologo (RNRL).	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Prezzo SSR	120 compresse da 250 mg = €3.850,00*	112 capsule da 40 mg – €3.773,00*	1 flacone da 60 mg = €4.400,00*
Ulteriori condizioni negoziali	Tetto di spesa complessivo sul prezzo ex factory: € 90 milioni/anno Payment by results	Tetto di spesa complessivo sul prezzo ex factory: € 90 milioni/anno	Tetto di spesa: € 15 milioni sul prezzo ex factory
Registro AIFA	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età &gt;18 anni (solo uomini);</li> <li>- Trattamento precedente con un regime chemioterapico a base di docetaxel</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Compromissione epatica di grado Child Pugh B-C</li> <li>-Epatite virale attiva</li> </ul>	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Età &gt;18 anni (solo uomini);</li> <li>-Livello di testosterone sierico &lt;50 ng/dl;</li> <li>- Progredito durante o dopo terapia con docetaxel</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Solo recidiva biochimica</li> <li>-Precedente trattamento con enzalutamide</li> <li>-Compromissione epatica di grado Child Pugh C</li> <li>-Intolleranza al fruttosio.</li> </ul>	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-età &gt;18 anni (solo uomini);</li> <li>-diagnosi di carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario;</li> <li>-ECOG performance status 0-2</li> <li>-almeno una precedente linea di chemioterapia, contenente docetaxel;</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 3 cicli con docetaxel nel caso in cui il fallimento della terapia con docetaxel sia stato definito solo sulla base della progressione biochimica.</li> </ul>

\*Prezzo ex-factory al netto dell'IVA al 10%. °AIFA Elenco dei farmaci innovativi aggiornato al 23 giugno 2016. § Gazzetta n. 69 del 22 marzo 2013. §§Gazzetta n. 286 del 10 dicembre 2014; §§§Gazzetta n. 285 del 7 dicembre 2011

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### Quesito clinico N. 1

E' raccomandato l'utilizzo di **abiraterone acetato**, in associazione a prednisone/prednisolone, o di **enzalutamide** in pazienti con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, **nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata**? Con quali criteri vengono scelti i due farmaci?

### **Raccomandazione: RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** favorevole

**evidenze considerate di qualità:** alta

**alternative terapeutiche:** assenti

**costo rispetto alle alternative:** -

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo di abiraterone acetato o di enzalutamide superiore al 60% dei pazienti con malattia metastatica, resistente alla castrazione, asintomatica o lievemente sintomatica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata. Il Panel, pur in assenza di definizione precisa negli studi clinici, ritiene che i pazienti non candidabili a chemioterapia siano pazienti con una o più delle seguenti caratteristiche:

- lunga durata di risposta alla terapia di deprivazione androgenica (> 12 mesi);
- elevato tempo di raddoppiamento del PSA (> 6 mesi);
- assenza di lesioni viscerali.

Criteri di scelta dei due farmaci: (i) abiraterone acetato non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con: scompenso cardiaco e ridotta funzionalità cardiaca; ipertensione non controllata, ipokaliemia e condizioni che causano ritenzione di liquidi; diabete non controllato; compromissione epatica severa; (ii) enzalutamide non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con predisposizione a crisi epilettiche o storia di crisi epilettiche oppure con sindrome da encefalopatia posteriore reversibile; (iii) sia abiraterone acetato che enzalutamide dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con insufficienza renale severa e con recenti patologie cardiache serie in quanto non esistono evidenze in tali pazienti; (iv) qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i farmaci, deve essere privilegiato quello a minor costo. A fronte del calcolo dei costi al netto degli accordi negoziali di abiraterone acetato, quest'ultimo, allo stato attuale, risulta essere il farmaco economicamente più vantaggioso.

Votazione del Gruppo di Lavoro (15 votanti presenti): 15 "Raccomandato".

**Rapporto benefici/rischi:** abiraterone e enzalutamide hanno dimostrato di essere superiori a placebo in termini sia di sopravvivenza globale (abiraterone: 34,7 vs 30,3 mesi, HR 0,81, p<0,0033; enzalutamide: 32,4 vs 30,2 mesi, HR 0,71, p<0,0001) sia di sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS), endpoint co-primari dei rispettivi studi. Enzalutamide ha migliorato la qualità della vita e abiraterone ha ritardato il tempo al peggioramento della qualità della vita, valutata in entrambi i casi con il questionario FACT-P.

**Qualità delle evidenze:** considerando le terapie ormonali di nuova generazione nel loro insieme, la qualità delle evidenze a supporto è stata definita alta in virtù della coerenza tra i risultati degli studi, randomizzati e controllati, condotti sui due farmaci in questione.

**Alternative terapeutiche:** assenti (considerando che si tratta di pazienti in cui la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata)

**Costo rispetto alle alternative:** -

## **Quesito clinico N. 2**

E' raccomandato l'utilizzo di **abiraterone acetato**, in associazione a prednisone/prednisolone, o **enzalutamide** in pazienti adulti maschi con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel? Con quali criteri vengono scelti i due farmaci?

### **Raccomandazione: RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** molto favorevole

**evidenze considerate di qualità:** alta

**alternative terapeutiche:** disponibili ma meno soddisfacenti (cabazitaxel)

**costo rispetto alle alternative:** superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo di abiraterone acetato o enzalutamide superiore al 60% dei pazienti adulti maschi con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

Criteri di scelta dei due farmaci: (i) abiraterone non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con: scompenso cardiaco; ridotta funzionalità cardiaca; ipertensione non controllata, ipokaliemia e condizioni che causano ritenzione di liquidi; diabete non controllato; compromissione epatica severa; (ii) enzalutamide non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con predisposizione a crisi epilettiche o storia di crisi epilettiche oppure con sindrome da encefalopatia posteriore reversibile; (iii) sia abiraterone che enzalutamide dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con insufficienza renale severa e con recenti patologie cardiache serie in quanto non esistono evidenze in tali pazienti; (iv) nei pazienti già trattati con abiraterone acetato o enzalutamide nel setting pre-docetaxel, in caso di progressione durante o dopo docetaxel potrebbe essere utilizzato il farmaco (abiraterone acetato o enzalutamide) non somministrato in precedenza, tenendo in considerazione la durata di risposta raggiunta con quello precedente. Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i farmaci, deve essere privilegiato quello a minor costo.

Votazione del Gruppo di Lavoro (15 votanti presenti): 11 "Raccomandato"; 4 "Moderatamente raccomandato".

**Rapporto benefici/rischi:** abiraterone ed enzalutamide hanno dimostrato di essere superiori vs placebo in termini di sopravvivenza globale (abiraterone 15,8 vs 11,2 mesi, HR 0,74,  $p < 0,0001$ ; enzalutamide 18,4 vs 13,6 mesi, HR 0,63,  $p < 0,001$ ), endpoint primario dei rispettivi studi clinici. La qualità della vita è risultata migliorata nell'intera popolazione in studio con enzalutamide e solamente in un sottogruppo selezionato di pazienti con abiraterone.

**Qualità delle evidenze:** considerando le terapie ormonali di nuova generazione nel loro insieme, la qualità delle evidenze a supporto è stata definita alta in virtù della coerenza tra i risultati degli studi, randomizzati e controllati, condotti sui due farmaci in questione.

**Alternative terapeutiche:** cabazitaxel è l'unica alternativa che abbia dimostrato di prolungare la sopravvivenza globale in questo setting di pazienti, a fronte però di una tossicità soprattutto ematologica importante.

**Costo rispetto alle alternative:** superiore



### **Quesito clinico N. 3**

E' raccomandato l'utilizzo di **cabazitaxel**, in associazione a prednisone/prednisolone, in pazienti adulti maschi con cancro della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime di docetaxel? Quali sono i criteri di scelta di cabazitaxel rispetto ad abiraterone ed enzalutamide?

### **Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** incerto

**evidenze considerate di qualità:** alta

**alternative terapeutiche:** disponibili (abiraterone, enzalutamide)

**costo rispetto alle alternative:** inferiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e il 30% dei pazienti maschi adulti con cancro della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime a base di docetaxel.

Criteri di scelta di cabazitaxel: cabazitaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con: performance status  $\geq 2$  o con ridotta riserva ematologica.

Votazione del Gruppo di Lavoro (15 votanti presenti): 12 "Raccomandato in casi selezionati"; 3 "Moderatamente raccomandato".

**Rapporto benefici/rischi:** cabazitaxel ha dimostrato di prolungare in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale (endpoint primario) vs mitoxantrone (15,1 vs 12,7 mesi, HR 0,70,  $p < 0,0001$ ). Gli eventi avversi più frequenti (cabazitaxel vs mitoxantrone) sono principalmente di natura ematologica, quali anemia (97% vs 81%), leucopenia (96% vs 92%), neutropenia (94% vs 88%) e trombocitopenia (47% vs 43%). Non c'è stata valutazione della qualità della vita.

**Qualità delle evidenze:** l'unica criticità riscontrata è la conduzione in aperto. La sopravvivenza globale, endpoint primario forte e oggettivo, non risente di questa scelta; sussiste invece un rischio di sovrastima dell'effetto per quanto riguarda gli altri endpoint basati su variabili cliniche.

**Alternative terapeutiche:** abiraterone ed enzalutamide, entrambi con un migliore profilo di tossicità.

**Costo rispetto alle alternative:** inferiore.

## SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

### 1. Inquadramento della patologia e trattamenti standard

In Italia il carcinoma prostatico è la neoplasia più frequente a partire dai 50 anni di età, rappresentando più del 20% di tutti i tumori diagnosticati nei maschi. La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è stimata al 91% a 5 anni dalla diagnosi ed è in costante e sensibile crescita<sup>1</sup>. Si stima che in Italia circa 398.000 uomini abbiano ricevuto una pregressa diagnosi di carcinoma prostatico e l'incidenza stimata per il 2015 era pari a 35.000 nuovi casi/anno<sup>2</sup>.

La deprivazione androgenica (riduzione dei livelli circolanti di testosterone <50 ng/dL, definita soglia di castrazione) è il trattamento di prima linea della malattia metastatica e può essere ottenuta farmacologicamente mediante la somministrazione di analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH), chirurgicamente o con l'orchietomia bilaterale. L'iniziale terapia androgeno-deprivativa con analoghi dell'LHRH può essere convertita in blocco androgenico totale (BAT) con la castrazione medica o chirurgica.

Lo stato di malattia resistente alla castrazione (CRPC) è definito come progressione di malattia, in presenza di valori di testosterone da castrazione, dopo che la terapia androgeno-deprivativa con LHRH analoghi sia stata convertita in BAT con insuccesso, o dopo che il BAT sia stato convertito in monoterapia androgeno-deprivativa per sospensione degli antiandrogeni (withdrawal)<sup>1</sup>.

In caso di carcinoma alla prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), il trattamento standard di prima linea tradizionalmente è stato docetaxel, farmaco di riferimento da prendere in considerazione per ogni paziente, da asintomatico a sintomatico<sup>1</sup>.

Negli ultimi anni sono stati introdotti sul mercato i seguenti nuovi farmaci:

#### •Terapie ormonali di seconda generazione

Abiraterone acetato (AA) e enzalutamide (ENZA) sono due terapie ormonali di seconda generazione indicate nel trattamento del mCRPC, sia in pazienti non ancora candidabili a docetaxel, sia in pazienti in progressione dopo aver ricevuto docetaxel.

AA è un pro-farmaco convertito in vivo in abiraterone, un inibitore del citocromo P (CYP) 17, enzima chiave della biosintesi degli ormoni androgeni.

*Posologia: 1.000 mg (quattro compresse da 250 mg)/die, orale. Il farmaco deve essere assunto con una bassa dose di prednisone o prednisolone<sup>3</sup>.*

ENZA è un potente inibitore del recettore degli androgeni.

*Posologia: 160 mg (4 capsule da 40 mg)/die, orale. Le capsule devono essere deglutite intere con acqua e possono essere assunte con o senza cibo<sup>4</sup>.*

#### Cabazitaxel

Cabazitaxel (CABA) è un taxano strettamente correlato a docetaxel e paclitaxel, con azione antimitotica.

*Posologia: 25 mg/m<sup>2</sup>, infusione endovenosa di un'ora ogni 3 settimane in combinazione con prednisone o prednisolone 10 mg/die per via orale<sup>5</sup>.*

## 2 Abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel

### 2.1 Efficacia di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel

Ciascuno dei due farmaci è stato studiato in uno studio randomizzato e controllato (RCT) di fase III condotto in doppio cieco in pazienti adulti maschi con mCRPC in progressione, asintomatici o paucisintomatici<sup>a</sup>, naive alla chemioterapia e con ECOG performance status (PS) 0-1 (Tabella 1).

Gli endpoint coprimari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)<sup>b</sup> e la sopravvivenza globale (OS), entrambe valutate nella popolazione intention-to-treat (ITT).

**Abiraterone acetato (studio COU-AA-302).** Nello studio, AA e placebo sono stati somministrati in associazione a prednisone. Dopo la seconda analisi ad interim (follow-up mediano di 22,2 mesi; 43% degli eventi) sono stati consentiti l'apertura del cieco e il cross-over dei pazienti da AA a placebo<sup>6</sup>. Nell'analisi finale, dopo un follow-up mediano di 49,2 mesi, AA ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4,4 vs placebo (34,7 mesi vs 30,3 mesi; HR 0,81,  $p < 0,0033$ )<sup>7</sup>. La durata mediana di trattamento è stata di 13,8 mesi nel braccio AA vs 8,3 mesi in quello placebo.

AA ha aumentato il tempo al deterioramento della qualità della vita, definito come riduzione di 10 punti sulla scala FACT-P rispetto al basale<sup>c</sup>, (12,7 mesi vs 8,3 mesi,  $p = 0,003$ )<sup>8</sup>.

**Enzalutamide (studio PREVAIL).** All'analisi ad interim pre-pianificata (follow-up mediano di circa 22 mesi), la OS mediana stimata è stata di 32,4 vs 30,2 mesi (ENZA vs placebo: HR 0,71;  $p < 0,0001$ ). Dopo questa analisi, è stato permesso il cross-over da placebo a ENZA. La durata mediana del trattamento è stata di 16,6 mesi con ENZA vs 4,6 mesi con placebo<sup>9</sup>.

Nella popolazione complessiva ENZA è stato associato un miglioramento della qualità della vita (aumento di 10 punti sulla scala FACT-P<sup>c</sup>) vs placebo (40% vs al 23%;  $p < 0,0001$ )<sup>10</sup>.

### 2.2 Sicurezza di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel

**Abiraterone acetato (studio COU-AA-302).** La frequenza di eventi avversi (AA vs placebo) è stata pari a 100% vs 97%. 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%), ipertensione (19% vs 11%), ipopotassiemia (16% vs 11%), disordini cardiaci (15% vs 14%), fibrillazione atriale (4% vs 4%), aumento delle transaminasi epatiche ALT/AST (16% vs 8%). Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  hanno avuto una frequenza pari a 54% vs 44%, e quelli più comuni con AA sono stati: ipertensione disordini cardiaci, incremento delle transaminasi epatiche. Gli eventi avversi seri hanno avuto una frequenza pari a 38% vs 27%. L'incidenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata pari a 13% vs 10%, quelli che hanno portato a morte 4% vs 3%<sup>6,7,11</sup>.

**Enzalutamide (studio PREVAIL).** La frequenza di eventi avversi (ENZA vs placebo) è stata pari a 97% vs 93%. Gli eventi avversi insorti con frequenza  $> 10\%$  nel braccio ENZA e con almeno un'incidenza del 2% superiore a placebo sono stati: fatigue (36% vs 26%), dolore alla schiena (27% vs 22%), costipazione (22% vs 17%), artralgia (20% vs 16%), riduzione dell'appetito (18% vs 16%), vampate (18% vs 8%), diarrea (16%

<sup>a</sup> Asintomatici o lievemente sintomatici secondo lo score BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form): 0-1=asintomatici; 2-3=lievemente sintomatici

<sup>b</sup> rPFS: definita da morte per qualsiasi causa, progressione per lesioni ossee o progressione per lesione dei tessuti molli. La rPFS era valutata in base al Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) per i tessuti molli ed in base ai criteri adottati dal Prostate Cancer Clinical Trials Working Group per la progressione a livello osseo.

<sup>c</sup> La scala FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) è specifica per il carcinoma della prostata. Il punteggio assegnato può variare da 0 a 159 (più alto è lo score, migliore è lo status funzionale del paziente).

vs 14%), ipertensione (13% vs 4%), astenia (13% vs 8%), caduta (12% vs 5%), perdita di peso (11% vs 8%), edema periferico (11% vs 8%), eventi cardiaci (10% vs 8%) e cefalea (10% vs 7%). Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  hanno avuto una frequenza pari a 43% vs 37%, rispettivamente, quelli più comuni con ENZA sono stati: ipertensione, compromissione del midollo spinale, deterioramento dello stato generale, sincope, caduta, polmonite, cataratta e nausea<sup>9,12</sup>.

Tabella 1. Principali risultati di efficacia e sicurezza relativi a abiraterone acetato e enzalutamide in pazienti con carcinoma della prostata metastatico castrazione resistente e non ancora trattati con docetaxel

Disegno	Endpoint primario	N	Popolazione	Trattamento	Controllo	Principali risultati di efficacia				Principali risultati di sicurezza			
						AA	PBO	HR (IC 95%) p	Follow-up, mesi	AA	PBO		
Studio COU-AA-302 Fase III RCT doppio cieco	OS rPFS	1.088	<b>Inclusione:</b> pazienti con mCRPC asintomatico o paucisintomatico con ECOG 0-1  <b>Esclusione:</b> pazienti con metastasi viscerali e cerebrali e senza malattie cardiovascolari serie, epatite virale attiva	<b>AA</b> <b>1000 mg/die</b>  + prednisone 5 mg/bid	<b>PBO</b> + prednisone 5 mg/bid	OS*	34,7	30,3	0,81 (0,70-0,93) p=0,0033	49,2	EA totali, %	100	97
						rPFS mediana, mesi	16,5	8,3	0,53 (0,45-0,62) p<0,0001	27,1	EA grado $\geq 3$ , %	54	44
										Interruzioni trattamento per EA, %	13	10	
Studio PREVAIL Fase III RCT doppio cieco	OS rPFS	1.717	<b>Inclusione:</b> pazienti con mCRPC asintomatico o paucisintomatico con o senza metastasi viscerali (polmone e fegato) con ECOG 0-1  <b>Esclusione:</b> pazienti con metastasi cerebrali; predisposizione a crisi epilettiche e senza malattie cardiovascolari serie	<b>ENZA</b> <b>160 mg/die</b>	<b>PBO</b>	OS**	32,4	30,2	0,71 (0,60-0,84) p<0,0001	22	EA totali, %	97	93
						rPFS mediana, mesi	NR	3,9	0,19 (0,15-0,23) p<0,0001	12	EA grado $\geq 3$ , %	43	37
										Interruzioni trattamento per EA, %	6	6	

\*Analisi finale (con cross over); \*\*analisi ad interim; AA: abiraterone; EA: eventi avversi ENZA: enzalutamide; mCRPC: carcinoma della prostata castrazione resistente; OS: sopravvivenza globale; PBO: placebo; PS: performance status; rPFS: sopravvivenza libera da progressione radiologica

### 2.3 Qualità degli studi su abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel

•Validità interna: gli studi clinici condotti sulle due terapie ormonali di seconda generazione sono molto simili sia per disegno sia per popolazione arruolata, permettendo pertanto di valutare i due farmaci insieme. La principale criticità metodologica dei due studi è l'interruzione precoce.

•Rilevanza clinica e coerenza tra studi: i risultati dei due studi sono ritenuti clinicamente rilevanti sia per AA che per ENZA, inoltre i risultati sono coerenti tra i due studi sia per direzione che per entità dell'effetto.

•Trasferibilità: una criticità degli studi su AA e ENZA è l'assenza di criteri precisi per la selezione di soli pazienti non ancora clinicamente indicati a chemioterapia.

Si segnala assenza di trasferibilità alle seguenti categorie di pazienti, in quanto escluse dai rispettivi studi: pazienti con metastasi cerebrali o con ECOG PS  $\geq 2$  per entrambi i farmaci; pazienti con metastasi viscerali per AA. Ulteriori criteri di esclusione riguardano comorbidità specifiche da tenere in considerazione con ciascuno dei due farmaci.

Ad una valutazione complessiva, la rilevanza clinica dei risultati e la coerenza tra gli studi su AA e ENZA, permettono di considerare le prove di efficacia a supporto dell'utilizzo delle terapie ormonali di seconda generazione nel setting pre-docetaxel di qualità alta.

#### 2.4 Place in therapy di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel

La difficoltà maggiore nella definizione del *place in therapy* di AA e ENZA consiste nella mancanza di una definizione standard che permetta di identificare i pazienti non ancora idonei alla chemioterapia a base di docetaxel. Il Panel, nonostante non ci siano definizioni precise negli studi clinici, concorda nel definire pazienti non ancora candidabili a chemioterapia (docetaxel) i pazienti con mCRPC asintomatico o paucisintomatico che presentino una o più delle seguenti caratteristiche: lunga risposta a precedente terapia di deprivazione androgenica (>12 mesi), elevato tempo di raddoppiamento del PSA (>6 mesi), assenza di metastasi viscerali<sup>13,14,15</sup>.

AA non dovrebbe essere utilizzato in pazienti<sup>3,6,16</sup> con: scompenso cardiaco e con ridotta funzionalità cardiaca; ipertensione non controllata; ipokaliemia e condizioni che causano ritenzione di liquidi; diabete non controllato; compromissione epatica severa.

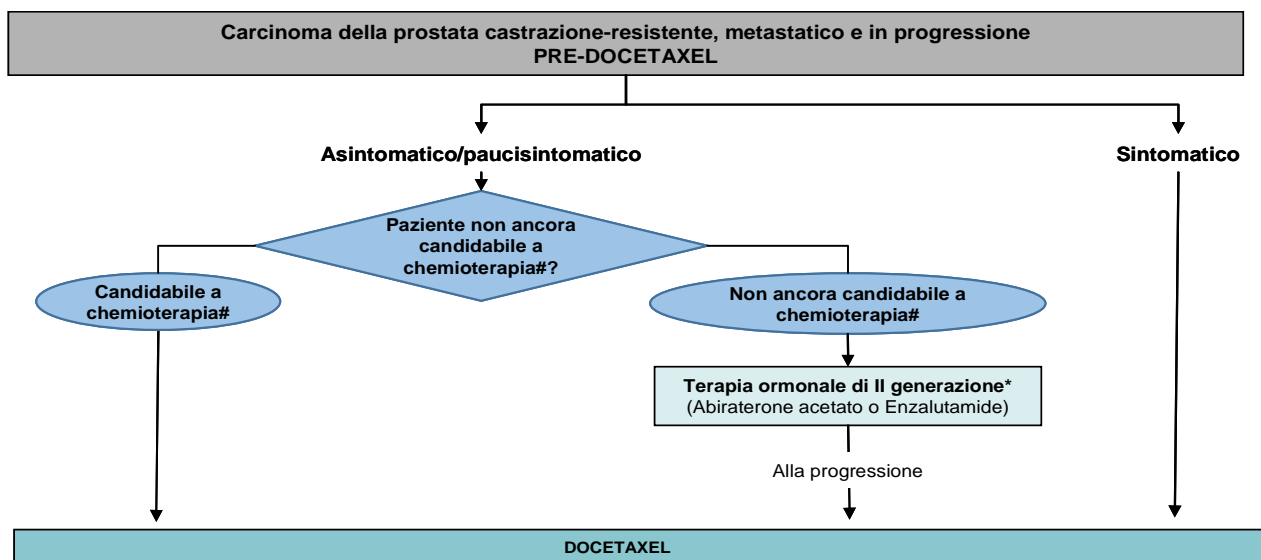
ENZA non dovrebbe essere utilizzato in pazienti<sup>4,9</sup> con: predisposizione a crisi epilettiche o storia di crisi epilettiche; sindrome da encefalopatia posteriore reversibile.

Sia AA che ENZA non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con insufficienza renale severa e con recenti patologie cardiache serie in quanto non esistono evidenze in tali pazienti<sup>3,4,6,9</sup>.

Nei pazienti candidabili ad entrambi i farmaci, si predilige il farmaco al costo terapia più basso, ovvero AA (si veda Tabella 3).

In Figura 1, viene illustrato il *place in therapy* dei farmaci impiegabili in pazienti naive a docetaxel.

Figura 1. Place in therapy dei farmaci impiegabili in pazienti naive a docetaxel.



#Il Panel, nonostante la mancanza di una definizione precisa negli studi clinici, ha definito non ancora candidabili a chemioterapia pazienti con una o più delle seguenti caratteristiche: lunga risposta a precedente terapia di deprivazione androgenica (>12 mesi), elevato tempo di raddoppiamento del PSA (>6 mesi), assenza di metastasi viscerali.

\*Abiraterone acetato non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con: scompenso cardiaco e ridotta funzionalità cardiaca; ipertensione non controllata; ipokaliemia e condizioni che causano ritenzione di liquidi; diabete non controllato; compromissione epatica severa. Enzalutamide non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con predisposizione a crisi epilettiche o storia di crisi epilettiche o con sindrome da encefalopatia posteriore reversibile. Sia abiraterone acetato che enzalutamide dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con insufficienza renale severa e con recenti patologie cardiache serie in quanto non esistono evidenze in tali pazienti. Qualora i pazienti siano ritenuti candidabili ad entrambi i farmaci, si predilige quello a minor costo, cioè, alla luce degli attuali accordi negoziali, abiraterone acetato.

Utilizzo atteso di abiraterone acetato o enzalutamide: >60% della popolazione candidabile.

## 2.5 Costi di abiraterone acetato e enzalutamide pre-docetaxel

AA ed ENZA sono due terapie orali, da somministrarsi fino a progressione e i relativi costi sono stati calcolati assumendo una durata del trattamento pari alla durata mediana da rispettivo studio clinico. Per abiraterone è stato inoltre considerato il costo della terapia data in associazione, ovvero prednisone 10 mg/die (Tabella 2).

Tabella 2. Costi di terapia per pazienti pre- docetaxel

	Schedula	Durata mediana* di terapia, mesi	Costo terapia#, per pz al lordo di eventuali accordi negoziali, €	Costo terapia#, per pz al netto di eventuali accordi negoziali, €
<b>AA</b>	1000 mg/die, os fino a progressione	13,8	<b>38.442</b>	<b>30.776</b> §§
<b>ENZA</b>	160 mg/die, os fino a progressione	16,6	<b>39.271</b>	<b>39.271</b> (nessun accordo)

Tutti i costi sono calcolati al netto di IVA 10%, di eventuali riduzione di legge ed eventuali sconti negoziati. Se disponibili sono utilizzati i prezzi da gara regionale. \*Durata mediana di trattamento da rispettivo studio clinico registrativo (PREVAIL per ENZA; COU-AA-302 per AA); §§Abiraterone ha un cost-sharing. # Il costo terapia tiene conto del costo del farmaco, del costo di eventuali terapie in associazione (prednisone ove necessario) e del costo di visita/somministrazione in caso di terapie infusive. **AA**: abiraterone acetato; **ENZA**: enzalutamide.

### 3. Abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel

#### 3.1 Efficacia di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel

Tutti i farmaci sono stati studiati in un rispettivo RCT di fase III (Tabella 4), condotto in pazienti adulti maschi con mCRPC in progressione durante o dopo precedente chemioterapia a base di docetaxel e con ECOG PS 0-2. L'endpoint primario di efficacia era la OS, valutata nella popolazione ITT.

Gli RCT di AA e ENZA erano controllati vs placebo e condotti in doppio cieco. L'RCT di cabazitaxel era controllato vs mitoxantrone e condotto in aperto.

**Abiraterone acetato (studio COU-AA-301).** Nello studio AA e placebo sono stati somministrati in associazione a prednisolone. Dopo l'analisi ad interim di OS pre-specificata era stato consentito il cross-over, vista la superiorità di AA vs placebo in termini di OS (14,8 vs 10,9 mesi; HR 0,65;  $p < 0,001$ ). La durata mediana di trattamento è stata di otto mesi con AA e di quattro mesi con placebo<sup>17</sup>. All'analisi finale, dopo un follow-up mediano di 20,2 mesi, AA ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 4,6 mesi vs placebo (15,8 vs 11,2 mesi; HR: 0,74;  $p < 0,0001$ )<sup>18</sup>.

La qualità della vita è stata valutata nel sottogruppo di pazienti con punteggio nella scala FACT-P<sup>d</sup>  $< 122$  (~70% del campione totale). In questa sottopopolazione, il miglioramento della qualità della vita sulla scala FACT-P<sup>d</sup> (aumento di almeno 10 punti vs basale) è stato rilevato in una maggiore percentuale di pazienti trattati con AA rispetto a quelli trattati con placebo (48% vs 32%  $p < 0,0001$ )<sup>19</sup>.

**Enzalutamide (studio AFFIRM).** All'analisi ad interim pre-specificata (follow up mediano di 14,4 mesi) ENZA 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;  $p < 0,001$ ). Dopo questa analisi sono stati consentiti l'apertura del cieco e il cross-over da placebo a ENZA. La durata mediana di trattamento è stata di 8,3 mesi con enzalutamide e di 3,0 mesi con placebo<sup>20</sup>. Nella popolazione complessiva, il miglioramento della qualità della vita sulla scala FACT-P<sup>d</sup> (aumento di almeno 10 punti vs basale) è stato rilevato in una maggiore percentuale di pazienti trattati con ENZA rispetto a quelli trattati con placebo (42% vs 15%;  $p < 0,0001$ )<sup>21</sup>.

**Cabazitaxel (studio TROPIC)**<sup>22</sup>. Nell'analisi finale (follow-up mediano di 12,8 mesi) cabazitaxel ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 2,4 mesi rispetto al controllo (15,1 mesi vs 12,7 mesi, HR 0,70;  $p < 0,0001$ ). I pazienti hanno ricevuto una mediana di sei cicli di trattamento. Nello studio TROPIC non c'è stata valutazione della qualità di vita.

Ulteriori dettagli degli studi clinici sono riportati in Tabella 3.

#### 3.2 Sicurezza di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel

**Abiraterone acetato (studio COU-AA-301).** La frequenza di eventi avversi è stata pari a 99% in entrambi i bracci di trattamento. Gli eventi avversi più frequenti con AA erano soprattutto legati all'attività mineralcorticoide del farmaco e quelli con frequenza  $> 10\%$  con AA e con almeno un'incidenza del 2% superiore a placebo sono stati: fatigue (47% vs 44%), ritenzione di fluidi o edema (33% vs 24%), artralgia (30% vs 24%), diarrea (20% vs 15%), ipopotassiemia (18% vs 9%), disordini cardiaci (16% vs 12%), dispnea (15% vs 12%), infezioni del tratto urinario (13% vs 7%), anomalie nei test di funzionalità epatica (11% vs 9%), ipertensione (11% vs 8%).

---

<sup>d</sup> La scala FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) è specifica per il carcinoma della prostata. Il punteggio assegnato può variare da 0 a 159 (più alto è lo score, migliore è lo status funzionale del paziente).

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  hanno avuto una frequenza pari a 54% vs 58%, quelli seri pari a 37% vs 41%. L'incidenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata pari al 19% e al 22%, quelli che hanno portato a morte 12% vs 15%<sup>11,17,18</sup>

**Enzalutamide (studio AFFIRM).** La frequenza di eventi avversi è stata del 98% in ciascun braccio e quelli più frequenti con ENZA (con almeno una differenza assoluta del 2% vs placebo) sono stati: 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. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata 45% verso 53% e quelli più frequenti con ENZA sono stati: fatigue, diarrea, dolori muscolo scheletrici e disordini cardiaci. L'incidenza di eventi avversi seri è stata pari a 34% vs 39%, quelli che hanno portato all'interruzione del trattamento 8% e 10%, quelli che hanno portato a morte 3% vs 4%. Si segnala inoltre che sei pazienti (0,8%) degli 800 trattati con enzalutamide hanno manifestato crisi epilettiche mentre nessun caso è stato riportato nel gruppo di controllo.

**Cabazitaxel (studio TROPIC).** Nello studio TROPIC, la frequenza di eventi avversi (cabazitaxel vs mitoxantrone) è stata pari a 96% e 88%. Gli eventi avversi che si sono manifestati con una frequenza maggiore nel braccio trattato con cabazitaxel (>20%) sono stati principalmente di natura ematologica tra cui neutropenia (94% vs 88%), leucopenia (96% vs 92%), anemia (97% vs 81%), trombocitopenia (47% vs 43%), diarrea (47% vs 11%), fatigue (37% vs 27%), astenia (20% vs 12%), dolore alla schiena (16% vs 12%), nausea (34% vs 23%) e vomito (23% vs 10%).

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  hanno avuto una frequenza pari a 57% vs 39%, e sono stati più frequenti con cabazitaxel neutropenia (82%) e leucopenia (68%). L'incidenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata pari al 18% e all' 8% (principalmente con cabazitaxel per neutropenia, infezioni e insufficienza renale), quelli che hanno portato a morte il 5% in entrambi i bracci di trattamento.

Tabella 3. Principali risultati di efficacia e sicurezza relativi a abiraterone acetato e enzalutamide (3a) e relativi a cabazitaxel (3b) in pazienti post-docetaxel.

(3a) Abiraterone acetato e enzalutamide post-docetaxel

Disegno	Endpoint primario	N	Popolazione	Trattamento	Controllo	Principali risultati di efficacia				Principali risultati di sicurezza			
						AA	PBO	HR (IC 95%), p	Follow-up, mesi	AA	PBO		
Studio COU-AA-301 Fase III RCT doppio cieco	OS	1.195	<b>Inclusione:</b> Pazienti con mCRPC post-docetaxel, ECOG PS 0-2  <b>Esclusione:</b> metastasi cerebrali, ipertensione non controllata; malattia cardiaca seria; epatite virale sintomatica o insufficienza epatica cronica	<b>AA</b> 1000 mg/die + prednisone 5 mg/bid	<b>PBO</b> + prednisone 5 mg/bid	OS* mediana, mesi	15,8	11,2	0,74 (0,64-0,86), p<0,0001	20,2	EA totali, %	99	99
						rPFS mediana, mesi	5,6	3,6	0,67 (0,59-0,77) p<0,0001		EA grado $\geq 3$ , %	54	58
									Interruzioni perEA, %		19	22	
Studio AFFIRM Fase III RCT doppio cieco	OS	1.199	<b>Inclusione:</b> Pazienti con mCRPC post-docetaxel, ECOG PS 0-2  <b>Esclusione:</b> metastasi cerebrali; storia di crisi epilettiche; malattia cardiovascolare severa	<b>ENZA</b> 160 mg/die	<b>PBO</b>	OS* mediana, mesi	18,4	13,6	0,63 (0,53-0,75) p<0,001	14,4	EA totali, %	98	98
						rPFS mediana, mesi	8,3	2,9	0,40 (0,35-0,47) p<0,001		EA grado $\geq 3$ , %	45	53
									Interruzioni perEA %		8	10	



(3b) Cabazitaxel post-docetaxel

Disegno		Endpoint primario	N	Popolazione	Trattamento	Controllo	Principali risultati di efficacia			Principali risultati di sicurezza				
<b>TROPIC</b>	Fase III RCT in aperto	OS	755	<b>Inclusione:</b> Pazienti con mCRPC post-docetaxel, ECOG PS 0-2  <b>Esclusi:</b> pazienti sottoposti a precedente trattamento con mitoxantrone	<b>CABA</b> 25 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane	<b>MTX</b> 12 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane	<b>OS**</b> mediana, mesi	15,1	12,7	<b>HR (IC 95%)</b> 0,70 (0,59-0,83) p<0,0001	<b>Follow-up, mesi</b> 12,8	<b>EA totali, %</b>	96	88
						<b>PFS</b> mediana, mesi	2,8	1,4	0,74 (0,64-0,86) p<0,0001		<b>EA grado ≥3, %</b>	57	39	
											<b>Interruzioni per EA %</b>	18	8	

\*Interruzione precoce; \*\*analisi finale; **AA**: abiraterone acetato; **CABA**: cabazitaxel; **EA**: eventi avversi; **ENZA**: enzalutamide; **mCRPC**: carcinoma della prostata castrazione resistente; **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione; **PS**: performance status; **rPFS**: sopravvivenza libera da progressione radiologica

### 3.3 Qualità degli studi su abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel

Nel caso di abiraterone acetato e enzalutamide:

- Validità interna: gli studi clinici condotti sulle due terapie ormonali di seconda generazione sono molto simili sia per disegno sia per popolazione arruolata, permettendo pertanto di valutare i due farmaci insieme. La principale criticità metodologica dei due studi è l'interruzione precoce.
- Rilevanza clinica e coerenza tra studi: i risultati dei due studi sono ritenuti clinicamente rilevanti sia per AA che per ENZA, inoltre i risultati sono coerenti tra i due studi sia per direzione che per entità dell'effetto.
- Trasferibilità: per entrambi i farmaci si segnalano problemi di trasferibilità in pazienti con metastasi cerebrali o con ECOG PS >2, in quanto esclusi dai rispettivi studi. Ulteriori criteri di esclusione riguardano comorbidità specifiche da tenere in considerazione con ciascuno dei due farmaci.

Ad una valutazione complessiva, la rilevanza clinica dei risultati e la coerenza tra gli studi su AA e ENZA, permettono di considerare le prove di efficacia a supporto dell'utilizzo delle terapie ormonali di seconda generazione nel setting post-docetaxel di qualità alta.

Nel caso di cabazitaxel:

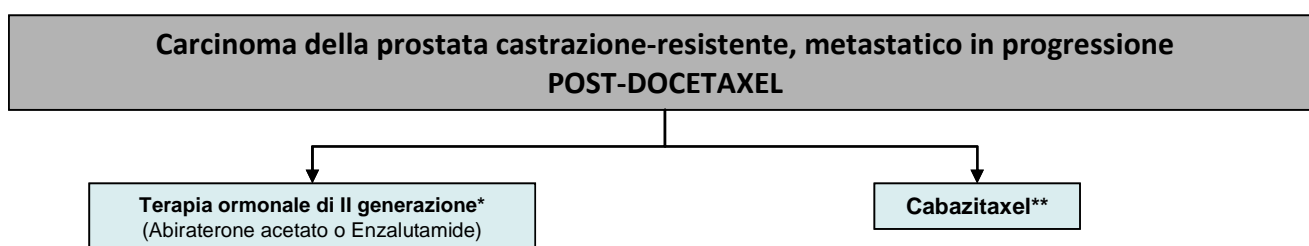
- Validità interna: Non si riscontrano criticità sostanziali. L'efficacia di cabazitaxel nell'indicazione in oggetto è stata dimostrata in un unico RCT di fase III di confronto vs mitoxantrone, condotto in aperto. Gli sperimentatori erano in aperto circa l'assegnazione del trattamento, mentre risultavano in cieco per l'analisi dei dati di efficacia: la OS (endpoint primario) non risente della conduzione in aperto ma sussiste, tuttavia, un rischio di sovrastima dell'effetto per quanto riguarda gli altri endpoint.
- Rilevanza clinica: l'aumento della OS è abbastanza ridotto, a fronte di un profilo di tossicità relativamente importante.
- Trasferibilità: Si segnalano problemi di trasferibilità dei risultati per pazienti con ECOG PS >2 in quanto esclusi dallo studio.

### 3.4 Place in therapy di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel

AA, ENZA e CABA rappresentano tre alternative nel setting post-docetaxel. Studi di confronto tra i tre farmaci sarebbero necessari a capire l'esatto place in therapy. Non esistono evidenze a supporto di specifiche sequenze di terapie tra i tre farmaci. In Figura 2, viene illustrato il place in therapy dei tre farmaci.

Le evidenze disponibili sono riferite a pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia a base di docetaxel. Non sono però disponibili dati di studi di confronto relativi all'uso di questi nuovi farmaci in pazienti che abbiano ricevuto abiraterone acetato o enzalutamide prima di ricevere docetaxel, pertanto nei pazienti già trattati con abiraterone acetato o enzalutamide nel setting pre-docetaxel, in caso di progressione durante o dopo docetaxel potrebbe essere utilizzato il farmaco (abiraterone acetato o enzalutamide) non somministrato in precedenza, tenendo in considerazione la durata di risposta raggiunta con quello precedente.

Figura 2. Place in therapy dei farmaci impiegabili in pazienti post-docetaxel



\*Abiraterone acetato non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con: scompenso cardiaco e ridotta funzionalità cardiaca; ipertensione non controllata; ipokaliemia e condizioni che causano ritenzione di liquidi; diabete non controllato; compromissione epatica severa. Enzalutamide non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con predisposizione a crisi epilettiche o storia di crisi epilettiche o con sindrome da encefalopatia posteriore reversibile. Sia abiraterone acetato che enzalutamide dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con insufficienza renale severa e con recenti patologie cardiache serie in quanto non esistono evidenze in tali pazienti. Nei pazienti già trattati con abiraterone acetato o enzalutamide nel setting pre-docetaxel, in caso di progressione durante o dopo docetaxel potrebbe essere utilizzato il farmaco (abiraterone acetato o enzalutamide) non somministrato in precedenza, tenendo in considerazione la durata di risposta raggiunta con quello precedente. Qualora i pazienti siano ritenuti candidabili ad entrambi i farmaci, si predilige quello a minor costo.

\*\*Cabazitaxel non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con ECOG PS  $\geq 2$  o con ridotta riserva ematologica.

Utilizzo atteso di abiraterone acetato o enzalutamide: >60% della popolazione candidabile.

Utilizzo atteso di cabazitaxel: 10-30% della popolazione candidabile.

### 3.5 Costi di abiraterone acetato, enzalutamide e cabazitaxel post-docetaxel

AA e ENZA sono due terapie orali, che devono essere somministrate fino a progressione e i relativi costi sono stati calcolati assumendo come durata del trattamento la durata mediana da rispettivo studio clinico.

CABA è una terapia infusiva, pertanto i costi sono stati calcolati al mg, assumendo l'assenza di spreco in virtù dell'allestimento centralizzato delle terapie oncologiche. Sono inoltre stati calcolati i costi di somministrazione, considerando il costo della prestazione erogata dalla struttura secondo il Nomenclatore Tariffario delle prestazioni ambulatoriali della Regione del Veneto, valorizzato a €343<sup>3</sup>.

Per AA e CABA il costo terapia è stato calcolato considerando il costo aggiuntivo di prednisone 10 mg/die, che deve essere associato a ciascuno di questi due farmaci.

Tabella 6. Costi di terapia per pazienti post-docetaxel

	Schedula	Durata mediana* di terapia, mesi	Costo terapia# per pz al lordo di eventuali accordi negoziali, €	Costo terapia# per pz al netto di eventuali accordi negoziali, €
<b>AA</b>	1000 mg/die, os	8 mesi	<b>22.290</b>	<b>18.995</b> §§
<b>ENZA</b>	160 mg/die, os	8,3 mesi		<b>19.635</b>
<b>CABA</b>	25 mg/m <sup>2</sup> ogni 21 giorni, ev	6 cicli		<b>16.374</b> °

Tutti i costi sono calcolati al netto di IVA 10%, di eventuali riduzione di legge ed eventuali sconti negoziati. Se disponibili sono utilizzati i prezzi da gara regionale. \*Durata mediana di trattamento da studio clinico registrativo (AFFIRM per ENZA; COU-AA-301 per AA; TROPIC per CABA). #Il costo terapia tiene conto del costo del farmaco, del costo di eventuali terapie in associazione (prednisione ove necessario) e del costo di visita/somministrazione in caso di terapie infusive. °Calcolato basandosi sul costo al mg, considerando una superficie corporea di 1,8 m<sup>2</sup>; §§Abiraterone ha un *payment by result*. **AA**: abiraterone acetato; **CABA**: cabazitaxel; **ENZA**: enzalutamide.

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> AIOM. Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA Edizione 2015
- <sup>2</sup> I numeri del cancro in Italia, 2015
- <sup>3</sup> Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Abiraterone
- <sup>4</sup> Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Enzalutamide
- <sup>5</sup> Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Cabazitaxel
- <sup>6</sup> Ryan et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48.
- <sup>7</sup> Ryan et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncology* 2015;16(2): 152-160.
- <sup>8</sup> Basch et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1193-99
- <sup>9</sup> Beer TM et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33.
- <sup>10</sup> Lortiot et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in symptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 509-21.
- <sup>11</sup> Abiraterone acetato. EPAR
- <sup>12</sup> Enzalutamide. EPAR
- <sup>13</sup> NCCN Guidelines, Prostate Cancer Version 3.2016
- <sup>14</sup> EAU 2015 - Guidelines on Prostate Cancer.
- <sup>15</sup> AUA, PSA Testing for the Pretreatment Staging and Posttreatment Management of Prostate Cancer: 2013 Revision of 2009 Best Practice Statement.
- <sup>16</sup> Van Dodewaard-de Jong JM et al; New Treatment Options for Patients With Metastatic Prostate Cancer: What Is The Optimal Sequence? *Clinical Genitourinary Cancer* 2015; 4:271-9.
- <sup>17</sup> De Bono et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> Scher et al; Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy; *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- <sup>21</sup> Fizazi et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1147-56.
- <sup>22</sup> De Bono et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial; *Lancet* 2010;376:1147-54
- <sup>23</sup> DGR Veneto n. 437 del 20 marzo 2012.