

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DENOSUMAB ATC M05BX04

Presentata da Prof Antonio Giovanni Masala - Ist. Patologia Medica – AOU Sassari

In data dicembre 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Denosumab è un farmaco con meccanismo innovativo che lo differenzia dagli altri trattamenti anti-osteoporosi che pur essendo di dimostrata efficacia hanno dei limiti di tollerabilità e pertanto possono causare non aderenza alla terapia”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'osteoporosi è una patologia degenerativa che colpisce l'apparato scheletrico, con un incremento del turnover osseo, una diminuzione della massa ossea con un conseguente elevato aumento del rischio di fratture [Charles, 2006]. In Italia ne sono colpite 3.9 milioni di donne con una prevalenza del 30% nella popolazione sopra i 50 anni [Adami et al, 2003].

Denosumab è un anticorpo monoclonale IgG2, interamente umano, che inibisce l'azione della citochina RANKL, o ligando RANK, coinvolto nella stimolazione del recettore RANK, per l'attivazione della cascata di segnali intracellulari che promuovono la formazione, differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti. L'inibizione del numero e funzionalità degli osteoclasti porta alla riduzione dell'assorbimento osseo e mantenimento o aumento della massa ossea.

Nel sistema immunitario il ligando RANK, essendo coinvolto nel processo di differenziazione delle cellule B e T e nella maturazione delle cellule presentanti l'antigene o dendritiche, svolge un'importante azione nella sorveglianza immunologica.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le linee guida italiane della SIOMMMS [Adami et al, 2009] non hanno inserito denosumab tra le alternative per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, perché sono state sviluppate prima dell'immissione in commercio del farmaco. La American Association of Clinical Endocrinology [Watts et al, 2010] raccomanda le seguenti strategie terapeutiche:

- prima linea: alendronato, risendronato, acido zoledronico e denosumab (livello A1 di raccomandazione)
- seconda linea: ibandronato (livello A1 di raccomandazione)
- seconda o terza linea di trattamento: raloxifene (livello A1 di raccomandazione)
- ultima linea di trattamento: calcitonina (livello C2 di raccomandazione)
- teriparatide nel caso di elevato rischio di frattura o di fallimento di terapia con bisfosfonati (livello A1 di raccomandazione)

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Denosumab è autorizzato per le seguenti indicazioni:

- trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture per ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.
- trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture (legate alla concomitanza di terapia ormonale ablativa), in cui si prevede la riduzione significativa del rischio di fratture vertebrali.

Tuttavia la prescrizione a carico del SSN, classe A/PHT, è possibile solo per il trattamento delle donne osteoporotiche post-menopausa ad aumentato rischio di fratture per ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore, come da REGISTRO AIFA.

Somministrazione

Deve essere somministrato sottocute alla dose di 60 mg ogni 6 mesi.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Lo studio FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) [Cummings et al, 2009] un RCT, in doppio cieco, ha arruolato 7868 donne, con osteoporosi post-menopausale ed età tra 60 e 90 anni, che presentavano un punteggio T di densità minerale ossea compreso tra -2,5 e -4 (misurato nel tratto lombare della colonna vertebrale o nell'anca). I criteri di arruolamento erano lo stato di buona salute e l'assenza di trattamento con farmaci interagenti con il metabolismo osseo o con bisfosfonati per almeno 3 anni. Le pazienti hanno avuto una terapia giornaliera di calcio (>1g) e vitamina D (>400 UI) e sono state randomizzate a ricevere denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi o placebo. La valutazione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento è stato l'endpoint primario. Come endpoint secondari si sono presi in considerazione il tempo alla prima frattura non vertebrale e il tempo alla prima frattura all'anca.

Il farmaco in studio ha dimostrato una riduzione del 68% del rischio relativo di fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento rispetto al placebo ($p<0.0001$). Tale riduzione si è conservata nello stesso ordine di grandezza durante tutti e 3 gli anni dello studio. Anche per gli endpoint secondari denosumab ha avuto migliori performance rispetto al placebo portando ad una riduzione significativa dell'incidenza di fratture non vertebrali (6.5% nel gruppo denosumab vs 8.0% nel gruppo placebo, $p=0.01$) e di fratture dell'anca (0.7% denosumab vs 1.2% placebo, $p=0.04$).

La tabella seguente riporta il dettaglio dello studio FREEDOM:

Tipo di fratture	N. eventi (%) Denosumab	N. eventi (%) Placebo	% RRA (IC 95%)	% RRR (IC 95%)	p
Nuove vertebrali (endpoint I)	86 (2,3)	264 (7,2)	4,8 (3,9-5,8)	68 (59-74)	<0,001
Nuove vertebrali cliniche (endpoint I)	29 (0,8)	92 (2,6)	1,7 (1,1-2,3)	69 (53-80)	<0,001
Non vertebrali (endpoint II)	238 (6,5)	293 (8,0)	1,5 (0,3-2,7)	20 (5-23)	0,01

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Femorali (endpoint II)	26 (0,7)	43 (1,2)	0,3 (-1,7 - +0,7)	40 (3-63)	0,04
-------------------------------	----------	----------	-------------------	-----------	------

Denosumab determina, a 36 mesi, una riduzione del rischio assoluto di nuove fratture vertebrali del 4,8% ($p<0,001$), una riduzione statisticamente significativa delle fratture non vertebrali (RRA=1,5%; $p=0,01$) un aumento della densità ossea, a livello della colonna lombare, con differenza tra il trattamento con denosumab vs placebo dell'8,8% ($p<0,0001$) di aumento della BMD; mentre a livello del femore del 6,4%.

Un'analisi post-hoc [Booner S. et al, 2011] ha valutato i risultati tra le pazienti con fattori di rischio di fratture particolarmente elevati. I risultati sono stati ottenuti stratificando i soggetti per sottogruppi:

- pazienti con almeno 2 pregresse fratture vertebrali o una di grado elevato,
- età >75 anni,
- punteggio BMD di -2.5 o inferiore.

In questi sottogruppi di pazienti denosumab riduce significativamente il rischio di nuove fratture vertebrali.

Due altri studi in doppio cieco hanno confrontato la performance del denosumab contro alendronato [Brown et al, 2008; Kendler et al, 2010]. Nel primo [Brown et al, 2008] 1189 donne in post-menopausa hanno ricevuto denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi o alendronato 70 mg per via orale ogni settimana. Il farmaco in studio ha dimostrato di raggiungere l'endpoint primario ovvero la non inferiorità rispetto a alendronato nella variazione del punteggio di BMD dell'anca a 12 mesi. Rivalutando i risultati ottenuti anche secondo il criterio del test di superiorità (endpoint secondario) si è ottenuto una valutazione statisticamente significativa per il denosumab.

Nell'altro trial [Kendler et al, 2010] si è invece valutata la performance di denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi in donne in post-menopausa con basso BMD trattate precedentemente con alendronato 70 mg a settimana rispetto alla prosecuzione del trattamento con alendronato. Le pazienti trattate con denosumab hanno migliorato in maniera significativa il punteggio BMD lombare, dell'anca e della testa del femore rispetto a quelle in terapia con alendronato.

Un altro studio registrativo, lo STUDIO HALT (*Hormon Ablation Therapy*), ha esaminato l'indicazione terapeutica in uomini con cancro alla prostata in terapia ormonale ablativa. Lo studio HALT ha arruolato 1.468 pazienti, di sesso maschile, con neoplasia prostatica in trattamento di ablazione ormonale. Lo scopo dello studio (endpoint primario) è stato la valutazione della performance del denosumab rispetto al placebo su aumenti maggiori della BMD della colonna vertebrale a 24 mesi. Gli altri parametri valutati sono stati: variazione percentuale della BMD della colonna lombare a 36 mesi; variazioni percentuali della BMD dell'anca totale e del collo del femore a 24 e 36 mesi; incidenza di nuove fratture vertebrali a 36 mesi; incidenza di qualsiasi frattura (fratture vertebrali o non vertebrali morfometriche o cliniche); tempo alla prima frattura clinica.

L'aumento della BMD a 24 mesi è stato del 6,7% nella colonna lombare, e del 4,8% nel femore totale.

Inoltre denosumab ha indotto una riduzione non significativa del rischio assoluto dell'insorgenza di fratture di ogni tipo (incidenza del 5,2% con denosumab vs 7,2% con placebo; $p=ns$). L'incidenza di nuove fratture vertebrali, rilevata mediante radiografie sistematiche, è risultata invece significativamente ridotta nei pazienti trattati con denosumab: 1,5% vs 3,9% ($p=0,01$).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Densità minerale ossea (BMD)	Variazione % a 24 mesi Denosumab	Variazione % a 24 mesi Placebo	Differenza % rispetto placebo	IC 95%	p
Colonna lombare	5,6	-1,0	6,7	6.2-7.1	<0,0001
Femore	2,7	-2.0	4,8	4.4-5.1	<0,0001

Il Risk Management Plan, presentato dalla ditta all'EMA, mostra gli eventi collaterali potenziali del farmaco legati al meccanismo di azione. Infatti denosumab, provocando l'inibizione del ligando RANK, coinvolto nella differenziazione delle cellule B e T e nella sopravvivenza delle cellule dendritiche (presentanti l'antigene), svolge un ruolo nei riguardi della sorveglianza immunologica.

I due studi registrativi, precedentemente descritti, hanno fornito i dati per la valutazione sulla sicurezza e tollerabilità del denosumab; a questi sono stati aggiunti i dati delle pazienti dello DEFEND e dello studio HALT CR SENO. Lo studio DEFEND è stato condotto su 332 donne in post-menopausa osteopeniche, per valutare l'efficacia di denosumab vs placebo nella prevenzione dell'osteoporosi (indicazione non autorizzata né in Europa né negli Usa. Lo studio HALT CR SENO ha arruolato 1.468 donne con cancro al seno in trattamento con inibitori dell'aromatasi (indicazione non autorizzata in Europa ma solo negli USA da settembre 2011).

Negli studi FREEDOM e DEFEND sono stati valutati i dati di sicurezza delle 8.091 pazienti in post-menopausa incluse. Nessuna differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi totali è stata rilevata tra le trattate con denosumab (92,8-91,5%) o con placebo (93,1-95,2%). Tuttavia si evidenzia che i decessi nel gruppo placebo dello studio FREEDOM (2,3%, n=90) appaiono superiori rispetto al gruppo denosumab (1,8%, n=70). Nessuna differenza è stata valutata nel DEFEND. Le cause di decesso sono prevalentemente legate a neoplasie, eventi cardiaci, respiratori e del sistema nervoso. Gli eventi avversi gravi nello studio DEFEND sono risultati maggiormente incidenti nelle donne trattate con denosumab (11,6% vs 5,5%) mentre sono simili tra i due gruppi nello studio FREEDOM (25,8% con denosumab vs 25,1% con placebo).

Il trial FREEDOM ha rilevato che l'incidenza di diversi parametri è maggiore, seppure in misura minima, nel gruppo denosumab ed in particolare: infezioni (4,1% con denosumab vs 3,4%), neoplasie (3,7% vs 3,2%), disturbi cardiaci (4,8% vs 4,6%), patologie infettive cutanee (3% vs 1,7%). Invece nel gruppo placebo è registrata una maggiore incidenza di eventi legati alle cadute (4,5% vs 5,7%).

I trial sulla ablazione ormonale (HALT) in donne con cancro al seno o in uomini con tumore alla prostata non hanno mostrato differenze in eventi avversi totali (90% con denosumab vs 89% con placebo), né nella percentuali di decessi (circa 5% nei 2 gruppi legate a neoplasie, disturbi cardiaci, respiratori e del sistema nervoso).

Lo studio in donne con carcinoma mammario, in trattamento con inibitori dell'aromatasi, ha potuto mostrare un numero maggiore di reazioni indesiderate gravi nel gruppo denosumab rispetto al placebo (14,7% vs 9,2%), più che altro di tipo muscolo-scheletrico (3,1% vs 0,8%) e neoplastico (2,3% vs 0,8%).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

I pazienti con cancro alla prostata, in trattamento con denosumab, hanno mostrato effetti indesiderati gravi in numero maggiore rispetto al placebo (34,6% vs 30,6%), legate a eventi a carico del sistema nervoso (6,8% vs 4,8%), infezioni (5,9% vs 4,6%), ictus o TIA (2,9% vs 2,3%) e dispnea (1,1% vs 0,4%).

La Scientific Discussion dell'EMA riporta la segnalazione di un caso di osteonecrosi della mandibola, registrato in una donna di 83 anni inclusa nell'estensione in aperto dello studio. Questo episodio, ha determinato la modifica della scheda tecnica ed del foglio illustrativo del prodotto. Non è stata dimostrata la presenza di anticorpi anti-denosumab nei pazienti trattati con il farmaco.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Per il trattamento dell'osteoporosi in post-menopausa la clinica dispone dei farmaci bifosfonati (acido alendronico, ibandronico, risedronico, zoledronico, clodronico), del raloxifene e del bazedoxifene, del ranelato di stronzio, del teriparatide e dell'ormone paratiroideo. Tuttavia per nessuno di questi è dimostrata un'utilità clinica per la prevenzione delle fratture in caso di perdita ossea derivata dall'ablazione ormonale androgenica o estrogenica.

Lo Scottish Medicine Consortium e il NICE hanno approvato il rimborso del farmaco nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa, ma hanno imposto la seguente limitazione di utilizzo: densità minerale ossea (BMD) T-score < -2.5 e $> 0 = a -4$, pazienti non trattabili con bisfosfonati a causa di controindicazioni, intolleranza o qualora non siano in grado di rispettare le istruzioni specifiche per l'utilizzo dei bisfosfonati.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La probabile riduzione della sorveglianza immunologica, legata all'attività del farmaco, porta a consigliare il denosumab solo in caso di donne con alti fattori di rischio di frattura (BMD T-score < -2.5 e $> 0 = a -4$) o con precedenti fratture osteoporotiche o nel caso in cui altre misure terapeutiche siano state inefficaci o non siano state tollerate.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il trattamento di una paziente per un anno con denosumab porta ad una spesa di € 625,58. La terapia con ranelato di stronzio 2 g/ die per lo stesso periodo di tempo costa al SSN € 655,20. I bifosfonati orali (in nota 79) hanno un costo variabile in funzione del tipo di molecola con un prezzo di € 147,47 per il risedronato 5 mg/die fino ad un massimo di € 498,24 con ibandronato 150 mg/mese. Raloxifene 60 mg/die e bazedoxifene 20 mg/die costano rispettivamente € 445,37 e € 423,64. La terapia per una anno con Teriparatide supera i 6.000 euro.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Denosumab ha dimostrato una riduzione del 68% del rischio relativo di fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento rispetto al placebo ($p < 0.0001$). Tale riduzione si è conservata nello stesso ordine di grandezza durante tutti e 3 gli anni dello studio

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Charles H. Drugs 2006; 66 (10): 1351-1359.
3. Adami S. et al, Reumatismo 2009, vol 61 suppl. X.
4. Watts N.B. et al, Endocrine Practise 2010, 16 suppl.3
5. Cummings S.R. et al, N Engl J Med 2009; 361:756-765.
6. Booner S. et al, J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96(6) : 1727-1736
7. www.ema.europa.eu
8. Brown J P et al, J Bone Miner Res 2008; 24:153-161.
9. Kendler D. L. et al, 2010, J Bone Miner Res 2010, 25(1) : 72-81.
10. www.scottishmedinice.org.uk