

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DENOSUMAB ATC M05BX04 (XGEVA®)

Presentata da: dott. Antonio Contu – Dir. S.C. oncologia medica P.O. SS. Annunziata ASL 1 SS

In data aprile 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi. attraverso l'inibizione di RANK-ligando.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Le metastasi ossee originano dalla migrazione di cellule neoplastiche dalla sede primitiva al tessuto osseo prevalentemente nella colonna vertebrale, nel bacino e nelle coste. Questo processo può verificarsi per tutti i tipi di tumore ma sono più frequenti nel caso di tumore al seno, alla prostata, ai polmoni, alla tiroide e ai reni.

Le cellule tumorali in crescita indeboliscono e distruggono il tessuto osseo attorno al tumore e questo può portare a diverse complicanze denominate eventi scheletrici correlati (SRE), come ad esempio: frattura, radioterapia ossea, chirurgia ossea e anche compressione del midollo spinale. Gli eventi scheletrici e il dolore hanno dimostrato, in diversi studi, di peggiorare in maniera significativa la qualità di vita del paziente, riducendone l'autonomia funzionale e peggiorando lo stato psico-emozionale dello stesso. Inoltre sono ormai chiare le evidenze cliniche di una correlazione diretta tra eventi scheletrici ed incremento della mortalità nel tumore della mammella, della prostata, del polmone e nel mieloma multiplo. E' da tener presente che i pazienti con metastasi ossee in cui si registra un SRE hanno dei costi medici significativamente superiori.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'acido zoledronico è il farmaco di riferimento in Italia per lo stesso target di pazienti del denosumab. E' un farmaco di somministrazione ev per il quale è documentata una certa tossicità renale oltre che il rischio di sviluppo di osteonecrosi mandibolare. La tossicità renale può essere un problema molto serio dal momento che nella chemioterapia altre molecole nefrotossiche sono di comune uso (esempio: cisplatino).

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

E' indicato nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi.

Il farmaco è in fascia H, su prescrizione in RNRL, e compilazione del registro AIFA, di centri ospedalieri o di specialisti di urologia, ginecologia, oncologia e radioterapia individuati dalle regioni.

La posologia è di 120mg ogni 4 settimane da somministrare con iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio e da associare a 500mg di calcio e 400UI di vitamina D al giorno, eccetto i casi di ipercalcemia.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Il trial di fase 3 internazionale, randomizzato e controllato in maniera attiva, a doppio cieco, di non inferiorità ha arruolato in tutto 2.046 pazienti con carcinoma mammario avanzato e metastasi ossee (età mediana di 57 anni e per il 99% di sesso femminile). Le pazienti sono state randomizzate a ricevere denosumab 120 mg associati a placebo (n=1026; 72% con recettore ormonale positivo; HER2 positive, 18%; 54% metastasi viscerali) o acido zoledronico 4 mg IV associata a placebo (n=1020; 71% con recettore ormonale positivo; HER2 positive: 19%; metastasi viscerali, 51%) ogni 4 settimane. E' raccomandata l'associazione di un supplemento di calcio (dose 500 mg o superiore) e vitamina D (dose 400 UI o superiore). I trattamenti concomitanti sia nel braccio denosumab che nel braccio acido zoledronico, includevano terapia ormonale nel 68.6% e 67.7% e chemioterapia nel 63.5% e 64.9% rispettivamente, delle pazienti. La randomizzazione è stata realizzata stratificando i pazienti per la loro storia di precedenti eventi correlati a danni scheletrici (37% in entrambi i gruppi), trattamento con chemioterapia entro 6 settimane prima della randomizzazione (40% in entrambi i gruppi), precedente terapia orale con bifosfonati (4% in entrambi i gruppi), e la nazionalità.

L'outcome primario era la dimostrazione di non-inferiorità rispetto all'acido zoledronico per il tempo di prima insorgenza di eventi correlati a danni scheletrici (SRE), definiti come fratture patologiche, terapia radiante ossea, chirurgia ossea e compressione spinale. Se il tempo di insorgenza del primo SRE con denosumab si dimostra statisticamente significativo rispetto all'acido zoledronico, veniva eseguita un'analisi di superiorità (outcome secondario). La lunghezza mediana del tempo-pazienti ricevanti il farmaco in studio o il competitor è stata di 17 mesi in entrambi i gruppi, e l'incidenza di SRE per il denosumab e l'acido zoledronico sono state del 30.7% e 36.5%, rispettivamente.

In seguito alla dimostrazione di non-inferiorità del denosumab rispetto all'acido zoledronico, la successiva analisi ha dimostrato la superiorità statistica del denosumab per il parametro "*primo SRE*" (p=0.01). Denosumab ha dimostrato di essere superiore anche rispetto al parametro combinato "*primo e seguenti SRE*" (tutti gli eventi scheletrici post-randomizzazione, nuovi eventi che si presentano dopo 21 giorni o più rispetto al precedente evento) (rate ratio, 0.77; 95% CI, 0.66-0.89; p=0.001).

Gli eventi avversi più comuni con l'acido zoledronico sono stati ipertensione, dolori ossei, artralgia, insufficienza renale, e ipercalcemia; maldidenti e ipocalcemia sono stati i più comuni con denosumab. Gli eventi avversi renali sono stati più comuni nel gruppo acido zoledronico rispetto al braccio denosumab, inclusi quelli associati a potenziale tossicità renale (8.5% vs 4.9%), soprattutto se tali eventi avversi a livello renale si dimostravano di grado severo (2.2% vs 0.4%) o serio (1.5% vs 0.2%). L'osteonecrosi mandibolare è avvenuta nel 2% dei pazienti trattati con denosumab contro l'1.4% dei pazienti trattati con acido zoledronico.

Anche il trial RCT internazionale, double dummy che ha arruolato 1.901 pazienti con metastasi ossee da cancro alla prostata resistente alla castrazione ha dimostrato la superiorità del Denosumab rispetto all'acido zoledronico per l'outcome "tempo di insorgenza del primo evento di danno scheletrico (SRE)" con differenza tra i due farmaci di 3,6 mesi a favore del denosumab.

I pazienti arruolati (età mediana 71 anni per entrambi i gruppi) sono stati randomizzati a ricevere denosumab 120 mg (n=950) o acido zoledronico 4 mg (n=951) ogni 4 settimane. La randomizzazione ha stratificato i pazienti

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

per precedenti eventi SRE (26%), per livelli di antigene prostatico specifico (PSA < o > 10 nanograms/mL) con un 15% degli arruolati con PSA < 10 nanograms/mL, e trattamenti chemioterapici entro le 6 settimane precedenti alla randomizzazione (14%). L'outcome primario era dimostrare che l'efficacia del denosumab era pari a quella dell'acido zoledronico in riferimento al tempo di insorgenza del primo evento scheletrico (SRE), definito come fratture patologiche, terapia radiante ossea, chirurgia ossea, o compressione spinale. La durata mediana dell'esposizione a denosumab e acido zoledronico è stata per il 99% dei pazienti di 11.9 mesi (con massimo di 40.5 mesi) e 10.2 mesi (con massimo di 37.4 mesi), rispettivamente. Il tempo mediano al primo SRE è stato di 20.7 mesi (18.8 a 24.9 mesi) con denosumab e 17.1 mesi (15 - 19.4 mesi) con acido zoledronico (hazard ratio, 0.82; 95% CI: 0.71 - 0.94; p=0.008). Denosumab si è dimostrato anche superiore per l'outcome combinato "primo e successivi SRE" (tutti gli eventi scheletrici post-randomizzazione, nuovi eventi definiti come quelli che potevano avvenire dopo 21 o più giorni dopo il precedente evento), rate ratio, 0.82; 95% CI, 0.71-0.94; p=0.008).

Gli eventi avversi annoverati nella scheda tecnica sono sulla base di tre differenti trial (n=5677): fatica/astenia (45% vs 46%), nausea (31% vs 32%), ipofosfemia (32% vs 20%), dispnea (21% vs 18%), osteonecrosi mandibolare (1.8% vs 1.3%), sopravvivenza globale (overall survival), sopravvivenza progression-free sono stati simili sia per i pazienti trattati con denosumab che per quelli trattati con acido zoledronico; severa ipocalcemia (corrected serum calcium less than 7 mg/dL or less than 1.75 mmol/L) si è verificato nel 3.1% e nel 1.3% dei pazienti dei gruppi denosumab e acido zoledronico, rispettivamente; e severa ipofosfemia (>2 mg/dL o > 0.6 mmol/L) è avvenuta nel 15.4% dei pazienti trattati con denosumab e nel 7.4% dei pazienti trattati con acido zoledronico (scheda tecnica).

Un'altro trial multicentrico, internazionale, randomizzato ma in open label, ha arruolato 111 pazienti con metastasi ossee e con elevati livelli urinari di N-telopeptide (uNTx) nonostante trattamento endovena con bifosfonati. I pazienti sono stati stratificati in relazione al tipo di tumore (prostatico, mammario, mieloma multiplo/altri tumori solidi) e ai livelli basali di uNTx (50 -100 o superiore di 100 nmol/L equivalenti di collagene osseo (BCE)/mmol creatinina). Sono stati quindi selezionati i pazienti con queste caratteristiche:

- un tumore maligno confermato istologicamente,
- almeno 1 metastasi ossea,
- livelli di uNTx superiori a 50 nmol/L BCE/mmol creatinina

e sono stati randomizzati a ricevere la terapia con bifosfonati endovena (in continuità al precedente trattamento) (n=37; acido zoledronico (86%) o pamidronato (14%)) ogni 4 settimane o trattamento con denosumab 180 mg ogni 4 settimane (n=38) o ogni 12 settimane (n=36) per 25 settimane. Tutti i pazienti hanno anche ricevuto calcio (500 mg) e vitamina D (400 UI o dose superiore) una volta al giorno. Alla settimana 13, l'endpoint primario, ovvero i livelli di uNTx inferiori 50 nmol/L BCE/mmol creatinina sono stati raggiunti nel 71% (95% CI, 59%-81%) dei pazienti (n=49/69) del braccio denosumab rispetto al 29% (95% CI, 15% -46%) dei pazienti dell'altro gruppo (n=10/35) (odds ratio (OR), 7.6: 95% CI, 2.8 -20.5; p < 0.001). La percentuale mediana di riduzione di livelli di uNTx è stata 78% e del 33% rispettivamente nel gruppo denosumab e nel gruppo bifosfonati. Livelli inferiori di uNTx sono stati mantenuti in più pazienti del gruppo denosumab (64%; 95% CI, 51% - 75%) rispetto al gruppo bifosfonati (37%; 95% CI, 22%- 55%) alla settimana 25 (OR, 3: 95% CI, 1.3 - 6.9; p=0.01). Il tempo mediano per

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

la riduzione di uNTx a livelli inferiori di 50 è stato di 9 giorni (95% CI, 9 -10 giorni) nel gruppo denosumab rispetto ai 65 giorni (95% CI, 10 -115 giorni) del gruppo bifosfonati. Il dosaggio di denosumab che rispettava gli intervalli di 4 settimane ha permesso di mantenere per più tempo una diminuzione dei livelli di uNTx. L'incidenza di SRE (fratture, chirurgia o radiazioni ossee , o compressione spinale) è stata del 8% (n=6/73) nel gruppo denosumab rispetto al 17% (n=6/35) del gruppo bifosfonati (OR, 0.31; 95% CI, 0.08-1.18). I tassi di eventi avversi seri sono stati simili nei due bracci (51% denosumab; 54% bifosfonati), con un'incidenza minore di infezioni serie per il gruppo denosumab (6%) rispetto al gruppo bifosfonati (17%). Un caso di ipofosfatemia severa (grado 4) è stata registrata per il gruppo denosumab.

5. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

I trials clinici hanno dimostrato che il denosumab è superiore all'acido zoledronico in termini di efficacia nel ritardare l'insorgenza di SRE in pazienti affetti da tumori solidi e con metastasi ossee. Inoltre stando agli studi effettuati ha dimostrato di dare un minor carico di effetti collaterali renali.

6. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Denosumab è risultato superiore all'acido zoledronico nel ritardare il tempo di insorgenza di primi SRE in pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario avanzato e in pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, è risultato non inferiore all'acido zoledronico nel ritardare il tempo di insorgenza di primi SRE in pazienti con metastasi ossee da mieloma multiplo e da tumori solidi differenti da carcinoma mammario e prostatico.

Inoltre in un RCT open-label si è dimostrato in grado di influire sull'endpoint surrogato "livelli urinari di N-telopeptide" un biomcatore utilizzato al fine di misurare il turnover osseo, normalizzandolo entro 13 settimane.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

XGEVA SC 120MG 1,7ML

PREZZO EX-FACTORY	EURO 282,01
COSTO CESSIONE SSN	EURO 205,00

ZOMETA 4MG FL

PREZZO EX-FACTORY	EURO 226,36
PREZZO CESSIONE SSN	EURO 203,72

ACIDO ZOLEDRONICO 4MG FL (GENERICO)

PREZZO EX-FACTORY	EURO 81,49
NOVARTIS -PREZZO OFFERTO GENERICO	EURO 81,49

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici hanno dimostrato per denosumab efficacia superiore nel ritardare l'insorgenza di SRE in pazienti affetti da tumori solidi con metastasi ossee, inoltre ha dimostrato di avere minori effetti collaterali a livello renale.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Nice guidance on denosumab for prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. Published on line: www.thelancet.com/oncology 24 ottobre 2012.
3. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al: Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. J Clin Oncol 2010;
4. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377(9768):813-822.
5. Henry DH , Costa L , Goldwasser F , et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011; 29(9):1125-1132.
6. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al: Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol 2009; 27(10):1564-1571.