



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

# Denosumab nei tumori solidi con metastasi ossee

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 28  
Gennaio 2014

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)  
Ardizzoni Andrea - Oncologia, Az. Osp. di Parma  
Banzi Maria Chiara - Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)  
Boni Corrado - Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia  
Borghi Athos - Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena  
Cavanna Luigi, Oncologia, Ausl Piacenza  
Cioni Giorgio - Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena  
Frassoldati Antonio - Oncologia, Arcispedale S. Anna - Cona Ferrara  
Frezza Giovanni - Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna  
Ibrahim Toni - Oncologia, IRST Meldola (FC)  
Leoni Maurizio - Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna  
Longo Giuseppe - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF  
Manghi Iva - Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia  
Tassinari Davide - Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF  
Valenti Danila - Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna  
Viani Nilla - Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena  
Zamagni Claudio - Oncologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Az. Ospedaliero-Universitaria Bologna

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)  
Banzi Maria Chiara - Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)  
Longo Giuseppe - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena  
Magnano Lucia - Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)  
Barbara Paltrinieri - Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna  
Carati Daniela — Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna  
Sapigni Ester — Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna  
Trapanese Maria — Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna

.....

© Regione Emilia-Romagna 2014

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Denosumab nei tumori solidi con metastasi ossee. Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, gennaio 2014

## Indicazione registrata EMA/AIFA

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

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico 1

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma mammario è raccomandabile l'utilizzo di Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso)?

### Raccomandazione 1

Positiva  
debole

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma mammario, Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso) può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: **moderata** ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: **favorevole** J

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il Panel prevede che il farmaco Denosumab sia utilizzato nel 50% degli adulti con metastasi ossee da carcinoma mammario.

### Quesito clinico 2

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma della prostata resistente alla castrazione è raccomandabile l'utilizzo di Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso)?

### Raccomandazione 2

Negativa  
debole

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma della prostata resistente alla castrazione, Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso) NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: **moderata** ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: **incerto** K

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il Panel prevede che il farmaco Denosumab sia utilizzato nel 20% degli adulti con metastasi ossee da carcinoma della prostata resistente alla castrazione.

### Quesito clinico 3

Negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi (esclusi mammella e prostata) è raccomandabile l'utilizzo di Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso)?

### Raccomandazione 3

Negativa  
forte

Negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi (esclusi mammella e prostata), Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso) NON deve essere utilizzato (se non in casi eccezionali opportunamente documentati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: **bassa** ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: **incerto** **K**

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il Panel prevede che il farmaco Denosumab sia utilizzato nel 5% degli adulti con metastasi ossee da tumori solidi (esclusi mammella e prostata).

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Denosumab è il primo anticorpo monoclonale completamente umano diretto specificamente contro il RANKL, uno dei mediatori principali dell'attività degli osteoclasti, essenziale per la loro formazione, attivazione e sopravvivenza.

Gli studi registrativi analizzati sono tre: essi prendono in considerazione differenti tipologie di neoplasie non paragonabili per storia naturale ed evoluzione, e diverse popolazioni di pazienti, pertanto il Panel ha ritenuto opportuno suddividere i quesiti e le raccomandazioni in base alla patologia neoplastica oggetto del trial.

### Quesito clinico n. 1

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma mammario è raccomandabile l'utilizzo di Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso)?

### Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Stopeck AT 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;28:5132-5139

Studio RCT di fase III in doppio cieco, double-dummy, in cui 2046 donne, età mediana 56-57 anni, con PS 0-2, affette da neoplasia mammaria con metastasi ossee sono state randomizzate (1:1) a ricevere denosumab 120 mg sc e placebo ev (1026) oppure acido zoledronico 4 mg (dose aggiustata in base ai valori di clearance della creatinina) e placebo sc ogni 4 settimane (1020). A tutte le pazienti si raccomandava l'assunzione giornaliera di vitamina D e calcio. L'endpoint primario, sulla popolazione ITT, era di non inferiorità in termini di tempo alla comparsa del primo evento scheletrico, inteso come frattura patologica, radioterapia o chirurgia sull'osso, e compressione midollare, confermati con rivalutazione radiologica indipendente. End points secondari erano il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico in termini di superiorità ed il tempo al primo e successivi eventi scheletrici (analisi di eventi multipli). End points esplorativi erano la sopravvivenza, la PFS, la quota di morbidità scheletrica e la valutazione di marcatori del turnover osseo. La riduzione del rischio di sviluppo del primo evento in corso di studio è risultata del 18% con denosumab rispetto a acido zoledronico (HR 0.82; 95%CI, 0.71-0.95;  $P < .001$  non inferiorità;  $P = .01$  superiorità). Il tempo mediano di comparsa del primo evento è stato di 26.4 mesi con acido zoledronico e non è stato raggiunto con denosumab. Denosumab inoltre riduce del 23% il rischio di sviluppare multipli eventi rispetto all'acido zoledronico (RR 0.77; 95%CI, 0.66-0.89;  $P = .001$ ); inoltre riduce il tasso di morbidità scheletrica mediano del 22% (0.45 eventi vs 0.58 eventi per paziente/anno per denosumab e acido zoledronico rispettivamente). OS e PFS sono risultati equivalenti tra i due gruppi di trattamento. La tossicità più frequente con denosumab è stata il mal di denti e l'ipocalcemia (2.0 vs 1.4%); con l'acido zoledronico si sono verificate più reazioni acute con febbre, mialgie, dolori diffusi ed eventi avversi renali anche gravi (1.5 vs 0.2). La necrosi mandibolare si è verificata nel 2.2% del braccio trattato con denosumab e nel 1.4% nel braccio sottoposto a acido zoledronico.

Studio sponsorizzato di non inferiorità che mostra una efficacia superiore di moderata entità di denosumab rispetto all'acido zoledronico. Vi sono modesti fattori di sbilanciamento nella popolazione trattata, in particolare una maggior percentuale di trattamenti ormonali pregressi ed in corso nel braccio sottoposto a denosumab; ciò sembra individuare una popolazione a miglior prognosi.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel MODERATA.

## Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

Bilancio  
Benefici rischi

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel FAVOREVOLE. (votazione: 12 favorevole; 2 incerto)

Forza della  
raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE. (votazione: 12 positiva debole; 1 negativa debole; 1 negativa forte)

### Raccomandazione 1

Positiva  
debole

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma mammario, Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso) può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

## Quesito clinico n.2

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma della prostata resistente alla castrazione è raccomandabile l'utilizzo di Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso)?

### Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Fizazi K 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; 377:813–22

Studio RCT di fase III in doppio cieco, double-dummy, in cui 1904 uomini, età mediana 71 anni, con PS 0-2 (PS2 7%), affetti da neoplasia della prostata resistente alla castrazione con metastasi ossee sono stati randomizzati (1:1) a ricevere denosumab 120 mg sc e placebo ev (950) oppure acido zoledronico 4 mg (dose aggiustata in base ai valori di clearance della creatinina) e placebo sc ogni 4 settimane (951). A tutti i pazienti si raccomandava l'assunzione giornaliera di vitamina D e calcio. Il tempo mediano intercorso tra la comparsa della prima lesione ossea e la randomizzazione nello studio è stato di 5.19 mesi nel braccio trattato con acido zoledronico e di 3.94 mesi nel braccio trattato con denosumab. L'endpoint primario, sulla popolazione ITT, era di non inferiorità in termini di tempo alla comparsa del primo evento scheletrico, inteso come frattura patologica, radioterapia o chirurgia sull'osso, e compressione midollare, confermati con rivalutazione radiologica indipendente. End points secondari erano il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico in termini di superiorità ed il tempo al primo e successivi eventi scheletrici (analisi di eventi multipli). End points esplorativi erano la sopravvivenza, la PFS, la quota di morbidità scheletrica e la valutazione di marcatori del turnover osseo, la progressione biochimica. Il tempo mediano alla comparsa del primo evento scheletrico è stato di 20.7 mesi con denosumab verso i 17.1 mesi con acido zoledronico, con una riduzione del rischio di sviluppo del primo evento in corso di studio del 18% con denosumab (HR 0.82; 95%CI, 0,71-0,95; P<0,0002 per non inferiorità; P=0,008 per superiorità). L'ipocalcemia è stato l'evento avverso statisticamente più frequente con denosumab (13%; p<0.0001).

Studio sponsorizzato di non inferiorità che mostra una efficacia superiore, di moderata entità, di denosumab rispetto all'acido zoledronico, in una popolazione non omogenea, con un certo sbilanciamento dei fattori prognostici: un tempo superiore dalla diagnosi di metastasi ossee alla randomizzazione di 1,25 mesi (5,19 mesi con zoledronato rispetto a 3,94 mesi con denosumab, pari ad una differenza di +31% del tempo alla randomizzazione nel braccio zoledronato); un +4% di pazienti • 65anni nel braccio zoledronato (77% nel braccio zoledronato vs 73% nel braccio denosumab) e, infine, un +3% di pazienti trattati con docetaxel nel braccio zoledronato (34% nel braccio zoledronato vs 31% con denosumab): le due popolazioni risultano, pertanto, sbilanciate dal punto di vista prognostico a sfavore dello zoledronato. Sulla base delle considerazioni sopra riportate la qualità delle evidenze è stata considerata dal panel MODERATA.

### Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

#### Bilancio Benefici rischi

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel INCERTO (votazione: 4 favorevole; 10 incerto)

#### Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (votazione: 3 positiva debole; 10 negativa debole; 1 negativa forte)

### Raccomandazione 2

#### Negativa debole

Negli adulti con metastasi ossee da carcinoma della prostata resistente alla castrazione, Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso) NON dovrebbe essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informate e motivate)

### Quesito clinico n.3

Negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi (esclusi mammella e prostata) è raccomandabile l'utilizzo di Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso)?

### Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Henry DH 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: 1125-1132

Studio RCT di fase III condotto su 1779 pazienti PS 0-2 affetti da tumori solidi (con esclusione del carcinoma della mammella e della prostata) e da mieloma multiplo (10%) randomizzati 1:1 a ricevere denosumab 120 mg sc e placebo ev (886) oppure acido zoledronico 4 mg (dose aggiustata in base ai valori di clearance della creatinina) e placebo sc ogni 4 settimane (890). La riduzione del rischio di sviluppo del primo evento in corso di studio è risultata del 16% in confronto ad acido zoledronico (HR0.84 95%CI 0,71-0,98; P=0.0007 per non inferiorità; P=0,0619 per superiorità). Il tempo mediano alla comparsa del primo evento scheletrico è stato di 20.6 mesi per denosumab e di 16.3 mesi per acido zoledronico. In un'analisi di sottogruppo effettuata dagli stessi autori sui pazienti con tumori solidi (escludendo i mielomi multipli), la riduzione del rischio di sviluppo del primo evento scheletrico con denosumab è stata del 19% (HR 0.81 95%CI 0.68-0.96; P=0.0001 per non inferiorità; P=0,0034 per la superiorità dopo aggiustamento per i confronti multipli).

Studio sponsorizzato di non inferiorità che mostra una efficacia superiore di moderata entità di denosumab rispetto all'acido zoledronico, in una popolazione molto eterogenea per quello che riguarda prognosi e storia naturale e che risulta fortemente selezionata (tenuto conto del tempo mediano alla comparsa in studio del primo evento scheletrico) corrispondendo poco alla comune pratica clinica.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel BASSA.

### Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

#### Bilancio Benefici rischi

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel INCERTO (votazione: 13 incerto; 1 sfavorevole)

#### Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA FORTE (votazione: 7 negativa debole; 7 negativa forte)

### Raccomandazione 3

#### Negativa forte

Negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi (esclusi mammella e prostata), Denosumab per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici sull'osso) NON deve essere utilizzato (se non in casi eccezionali opportunamente documentati).



## Bibliografia

**Stopeck AT 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;28:5132-5139

**Fizazi K 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;377:813–22

**Henry DH 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;29:1125-1132

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★★☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

J	favorevole
K	incerto
L	sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).