

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based
Farmaci per il
carcinoma della prostata metastatico
castrazione resistente

Abiraterone-Enzalutamide
Docetaxel- Radium223 dicloruro- Cabazitaxel

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazioni d'uso n. 18
aprile 2013
Aggiornamento gennaio 2018

Nel presente documento sono state incorporate le raccomandazioni relative ad abiraterone pre e post chemioterapia e a cabazitaxel (Doc PTR 178 e Doc PTR 238) e Radium 223 dicloruro (Doc PTR 225)

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Donati Caterina- *Farmacista, IRST Meldola (FC)*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia- Romagna*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia- Romagna*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale—ER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2016

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 Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna, Novembre 2016

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 6
Sintesi delle raccomandazioni	pag. 9
Valutazioni generali del gruppo di lavoro, 1° step di trattamento	pag. 20
Valutazioni generali del gruppo di lavoro, 2° step di trattamento	pag. 35
Bibliografia	pag. 51
Appendice 1. Metodologia	pag. 53
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 54
Appendice 3. Tabelle studi osservazionali	pag. 55

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso precedentemente utilizzata, allo scopo di consentire una previsione sui possibili trattamenti con i farmaci oggetto di raccomandazione al fine di programmare e governare la spesa farmaceutica regionale. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

Contesto

Nel presente documento, che sostituisce le precedenti raccomandazioni GReFO sui farmaci per il tumore della prostata castrazione resistente (abiraterone, enzalutamide cabazitaxel, doc grefo febbraio 2015 e Radium 223 dicloruro – giugno 2015), si riportano le raccomandazioni del Panel, sui farmaci disponibili per la terapia di **del tumore della prostata castrazione resistente in stadio avanzato come primo e secondo step di trattamento.**

Il Panel, rispetto al setting di trattamento del tumore della prostata dopo chemioterapia a base di docetaxel, in assenza di nuove prove di efficacia, ha confermato le raccomandazioni precedentemente formulate. Le votazioni relative al secondo step di trattamento, pertanto, riprendono le precedenti votazioni del Panel (2015). E' stata apportata una modifica rispetto alle precedenti raccomandazioni per il secondo step di trattamento relativamente all'uso di radio 223 nei pazienti con metastasi ossee sintomatiche, in cui il panel ha espresso il consenso per l'utilizzo del radio 223 anche prima di chemioterapia a base di docetaxel.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

ZYTIGA® (abiraterone) insieme a prednisone o prednisolone è indicato per:

- il trattamento del 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.
- il 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

XTANDI® (enzalutamide) è indicato per:

- il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.
- il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata

JEVTANA® (cabazitaxel) in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel.

DOCETAXEL in associazione con prednisone o prednisolone è indicato nella terapia dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.

XOFIGO® (Radio 223 dicloruro) è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

Aggiornamento: gennaio 2018

Elenco dei quesiti clinici

La disponibilità di **abiraterone, enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel, radio 223**, per il trattamento di del tumore della prostata, metastatico, resistente alla castrazione pone i seguenti quesiti clinici.

Primo step di trattamento:

1. Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI: 2-3), come primo step di trattamento** è raccomandabile:
 - a) l'utilizzo di **abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone?
 - b) l'utilizzo di **enzalutamide**?
 - c) l'utilizzo di **docetaxel** in combinazione con prednisone o prednisolone?
 - d) la **manipolazione ormonale** (prosecuzione del trattamento) con uno o più **farmaci ormonali** di prima generazione?
 - e) effettuare una strategia di **vigile attesa, continuando la terapia ormonale in corso?**
2. Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI: 2-3) o sintomatici (BPI \geq 4), come primo step di trattamento** è raccomandabile:
 - a) l'utilizzo di **docetaxel** in combinazione con prednisone o prednisolone?
 - b) l'utilizzo di **radio 223 dicloruro**?

Secondo step di trattamento

3. Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel** è raccomandabile:
 - a) l'utilizzo di **abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone?
 - b) l'utilizzo di **enzalutamide**?
 - c) l'utilizzo di **radio 223 dicloruro**?
 - d) l'utilizzo di **cabazitaxel**?
4. Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con abiraterone o enzalutamide** è raccomandabile:
 - a) l'utilizzo di **docetaxel** in combinazione con prednisone o prednisolone?
 - b) l'utilizzo di **enzalutamide dopo abiraterone o viceversa** (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)
 - c) l'utilizzo di **radio 223?** [Quesito clinico non sviluppato con raccomandazioni poichè si prevede un utilizzo del farmaco in fase iniziale di malattia]
5. Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con radio 223** è raccomandabile:
 - a) Docetaxel
 - b) Ormonoterapia di 2° generazione
[scenario clinico non sviluppato con raccomandazioni in quanto ricade nei possibili scenari terapeutici per il 2° step di trattamento, secondo le indicazioni registrate]

*(castrazione resistente: in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica-ADT)

Strategia terapeutica, per il trattamento del carcinoma della prostata metastatico - 1° step di trattamento

Strategia terapeutica: 1° step

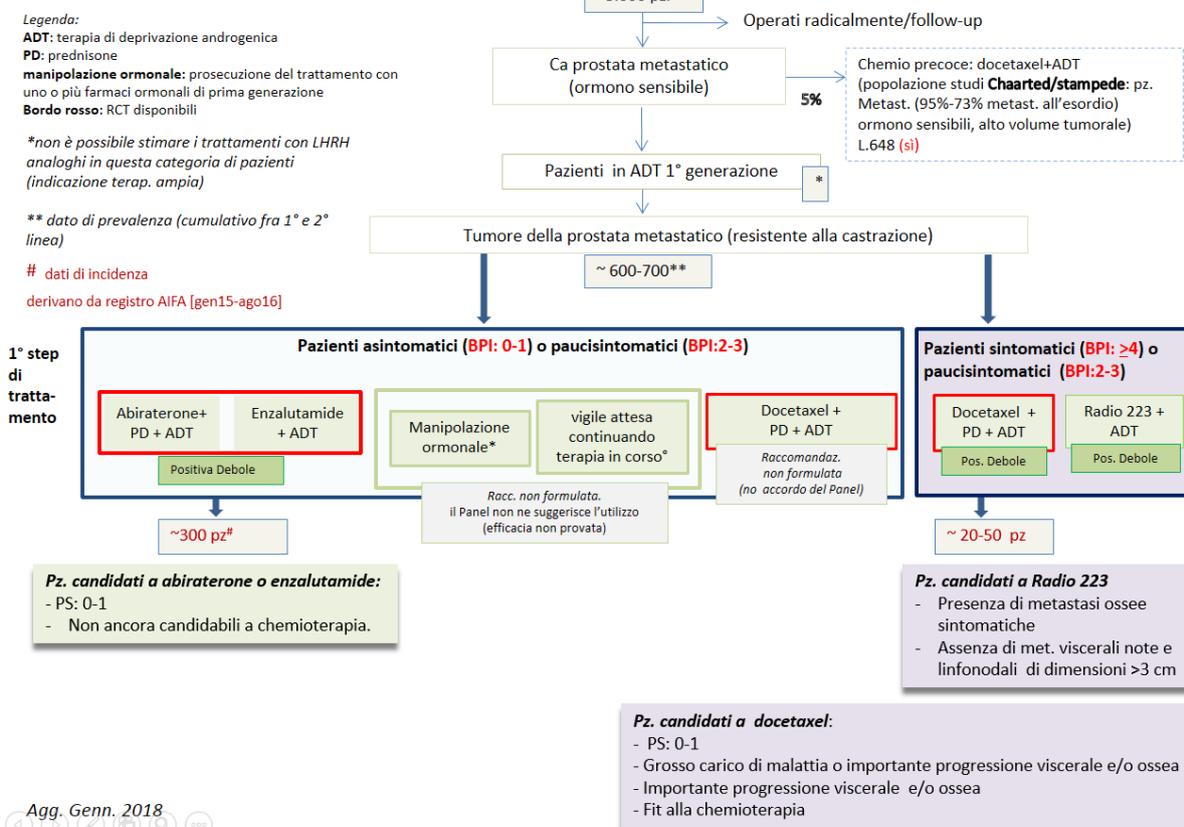


Fig.1: Flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili nel primo step di trattamento per il tumore carcinoma della prostata castrazione resistente, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire dei trattamenti.

Definizione per la sintomatologia (dolore):

Il panel, nella formulazione dei quesiti per il primo step di trattamento, ha distinto la popolazione candidabile alle terapie disponibili, sulla base della sintomatologia del dolore.

Negli studi clinici la valutazione del sintomo è avvenuta attraverso l'utilizzo di scale ad hoc o attraverso l'analisi del consumo dei farmaci analgesici o entrambi.

Negli studi clinici dei farmaci ormonali di seconda generazione, l'intensità del dolore è espressa con un punteggio da 0 a 10, (domanda 3 del Brief Pain Inventory-SF); tale score permette di identificare tre gruppi di pazienti come di seguito riportato:

Pazienti asintomatici: punteggio 0-1 del BPI-SF domanda 3.

Pazienti lievemente sintomatici: punteggio 2-3 del BPI-SF domanda 3.

Pazienti sintomatici: punteggio ≥ 4 del BPI-SF domanda 3. [Vedi registro AIFA].

Altre definizioni per la sintomatologia del dolore, usate negli studi clinici, sono:

- L'assunzione regolare, non occasionale, di farmaci analgesici per un livello di dolore ≥ 1 della scala WHO per il dolore da cancro o la somministrazione di radioterapia per dolore osseo. (studio registrativo radio 223).

- L'intensità del dolore e l'assunzione di farmaci analgesici. Nello studio registrativo di docetaxel (TAX 327) l'intensità del dolore è stata misurata con la Present Pain Intensity (PPI) scale (from the McGill-Melzack questionnaire), i punteggi variano da 0 a 5, con i punteggi più alti che indicano il dolore più intenso. Inoltre l'assunzione dei farmaci analgesici viene tradotta in un punteggio analgesico (assunzione di analgesico narcotico: 4 punti; non narcotico: 1 punto). Il sintomo dolore è definito come un punteggio PPI ≥ 2 o un punteggio analgesico ≥ 10 .

Strategia terapeutica, per il trattamento del carcinoma della prostata metastatico, castrazione resistente - 2° step di trattamento

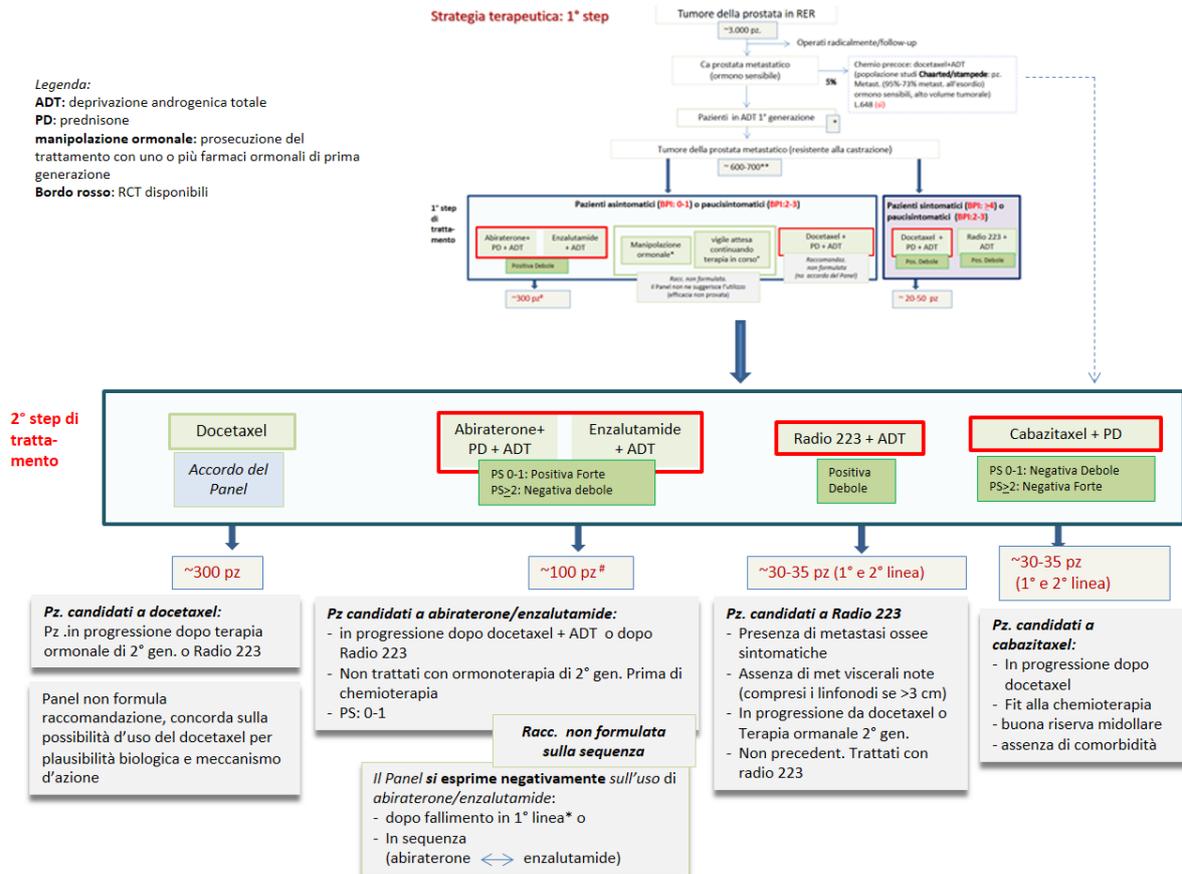


Fig.2: flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili nel primo e secondo step di trattamento per il tumore carcinoma della prostata castrazione resistente, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti

Nota. Rispetto alle raccomandazioni sui farmaci per il 2° step di trattamento del tumore della prostata, il Panel ha confermato le raccomandazioni precedentemente prodotte (doc PTR 178; Doc PTR 238; Doc PTR 225) senza effettuare nuove votazioni.

Sintesi delle raccomandazioni

Raccomandazioni per il 1° step di trattamento in pazienti asintomatici (BPI: 0-1) o paucisintomatici (BPI: 2-3)

Quesito clinico 1a

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI:2-3)**, come primo step di trattamento, è raccomandabile l'utilizzo di **abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici o lievemente sintomatici, abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone, come primo step di trattamento, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

(Vedi votazioni nel testo del documento)

Quesito clinico 1b

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione* **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI:2-3)**, come primo step di trattamento, è raccomandabile l'utilizzo di **enzalutamide**?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici o lievemente sintomatici, enzalutamide**, come primo step di trattamento, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

(Vedi votazioni nel testo del documento)

Commento del Panel sulla scelta della ormonoterapia di 2° generazione

In assenza di dati che mostrino la maggiore efficacia di un farmaco rispetto all'altro, abiraterone vs enzalutamide, il panel concorda sul fatto che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità**.

Quesito clinico 1.c

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI:2-3), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **docetaxel** insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione non formulata

Panel Diviso:

Negativa debole/
Positiva debole

Il Panel è risultato sostanzialmente diviso fra la raccomandazione negativa debole e positiva debole.

Conclusioni raggiunte sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto-favorevole 😐😊

(Vedi votazioni nel testo del documento)

Quesito clinico 1.d

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI:2-3), come primo step di trattamento** è raccomandabile la **manipolazione ormonale** (prosecuzione del trattamento) con uno o più **farmaci ormonali** di prima generazione?

Quesito clinico 1. e

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1), o lievemente sintomatici (BPI:2-3), come primo step di trattamento** è raccomandabile una strategia di **vigile attesa** continuando la terapia ormonale in corso?

Raccomandazioni non formulate

Parere del Panel

L'assenza di valutazioni di provata efficacia rispetto alla **manipolazione ormonale** con uno o più farmaci ormonali di prima generazione e alla strategia di **vigile attesa** con la terapia ormonale in corso, non consente di formulare raccomandazioni. Il Panel, tuttavia, non ne suggerisce l'utilizzo in quanto considerate pratiche cliniche di non provata efficacia.

*Raccomandazioni non formulate in assenza di prove di efficacia e sicurezza
Parere espresso attraverso accordo del Panel*

Raccomandazioni per il 1° step di trattamento in pazienti sintomatici (BPI \geq 4) o paucisintomatici (BPI: 2-3)

Quesito clinico 2.a

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI:2-3) o sintomatici (BPI \geq 4), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **docetaxel** in combinazione con prednisione o prednisolone?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI:2-3) o sintomatici (BPI \geq 4)**, come **primo step di trattamento**, **docetaxel** insieme a prednisione o prednisolone, **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto - favorevole 😐😊

(Vedi votazioni nel testo del documento)

Quesito clinico 2.b

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI:2-3) o sintomatici (BPI \geq 4), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **radio 223 dicloruro**?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI:2-3) o sintomatici (BPI \geq 4)**, (con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note o linfonodali >3 cm), **come primo step di trattamento**, **Radio 223 dicloruro potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto - favorevole 😐😊

(Vedi votazioni nel testo del documento)

Uso atteso dei farmaci per il 1° step di trattamento del tumore della prostata metastatico, castrazione resistente, in Regione Emilia Romagna

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore della prostata metastatico, castrazione resistente, **come primo step di trattamento**, il numero atteso di pazienti da trattare con i singoli farmaci e le caratteristiche dei pazienti sono le seguenti:

1° step di trattamento - Pazienti asintomatici /paucisintomatici

⇒ **Abiraterone ed enzalutamide**

Poiché i due farmaci, **abiraterone ed enzalutamide**, competono per la stessa indicazione terapeutica, tipologia di pazienti e linea di terapia e considerato che per entrambi i farmaci è stata formulata una raccomandazione positiva debole, il Panel ha deciso di esprimere un'una stima di uso atteso complessiva per i due farmaci nei pazienti con carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, **asintomatici o lievemente sintomatici, come primo step di trattamento.**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con abiraterone o con enzalutamide come primo step di trattamento corrisponde a circa **300 /anno in Emilia Romagna.**

Si tratta di pazienti asintomatici o paucisintomatici, con un buon Performance Status (0-1), ritenuti non ancora candidabili a chemioterapia.

In assenza di dati che mostrino la maggiore efficacia di un farmaco rispetto all'altro, fra abiraterone ed enzalutamide, il panel concorda sul fatto che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità.**

1° step di trattamento - Pazienti paucisintomatici/sintomatici

⇒ **Docetaxel:**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con docetaxel corrisponde a **circa 20-50/ anno in Emilia Romagna.**

Si tratta di pazienti sintomatici, con un buon Performance Status (0-1), con un grosso carico di malattia o importante progressione viscerale e/o ossea, fit alla chemioterapia.

⇒ **Radio 223 (1° e 2° step di trattamento):**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con Radio 223 è stato definito complessivamente fra primo e secondo step di trattamento in **circa 30-35 pazienti/anno in Emilia Romagna.**

Si tratta di pazienti di con metastasi ossee sintomatiche e in assenza di metastasi viscerali note e linfonodali di dimensioni >3 cm, in prima linea o in progressione dopo docetaxel o terapia ormonale di 2° generazione.

Raccomandazioni per il 2° step di trattamento: dopo docetaxel

Quesito clinico 3.a

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel**, è raccomandabile l'utilizzo di **abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazioni

**Positiva
Forte
PS: 0-1**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione** dopo un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS: 0-1, abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone **deve** essere utilizzato

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Vedi votazioni nel testo del documento)

**Negativa
Debole
PS≥2**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione** dopo un trattamento di prima linea con docetaxel insieme a prednisone o prednisolone, **con PS ≥2, abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😐

(Vedi votazioni nel testo del documento)

PS: Performance Status ECOG

Quesito clinico 3.b

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel** è raccomandabile l'utilizzo di **enzalutamide**?

Raccomandazioni

**Positiva
Forte
PS: 0-1**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione** dopo un trattamento di prima linea con **docetaxel** in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS: 0-1, enzalutamide deve** essere utilizzato

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Vedi votazioni nel testo del documento)

**Negativa
Debole
PS_≥2**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione* in **progressione** dopo un trattamento di prima linea con **docetaxel** insieme a prednisone o prednisolone, **con PS_≥2, enzalutamide NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😐

(Vedi votazioni nel testo del documento)

PS: Performance Status ECOG

Commento del Panel sulla scelta della ormonoterapia di 2° generazione

In assenza di dati che mostrino la maggiore efficacia di un farmaco rispetto all'altro, abiraterone vs enzalutamide, il panel concorda sul fatto che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità**.

Quesito clinico 3.c

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel** è raccomandabile l'utilizzo di **radio 223 dicloruro?**

Raccomandazioni

**Positiva
Debole**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note (o linfonodali >3 cm), **in progressione** dopo un trattamento di prima linea con **docetaxel** in combinazione a prednisone o prednisolone, **radio 223 dicloruro potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole-incerto 😊😐

(Vedi votazioni nel testo del documento)

2° step: cabazitaxel dopo docetaxel

Quesito clinico 3.d

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel è raccomandabile l'utilizzo di **cabazitaxel** insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazioni

**Negativa
debole
PS: 0-1**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione* **in progressione** dopo un trattamento di prima linea con **docetaxel** in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS: 0-1, cabazitaxel** insieme a prednisone o prednisolone **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 😐

(Vedi votazioni nel testo del documento)

**Negativa
Forte
PS≥2**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione** dopo un trattamento di prima linea con **docetaxel** in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS ≥ 2, cabazitaxel** insieme a prednisone o prednisolone **NON deve** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto-sfavorevole 😐😞

(Vedi votazioni nel testo del documento)

Raccomandazioni per il 2° step di trattamento: dopo **ormonoterapia** di seconda generazione

Quesito clinico 4.a

Docetaxel dopo ormonoterapia

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione** dopo un trattamento di prima linea con **abiraterone o enzalutamide**, è raccomandabile l'utilizzo di **docetaxel** in combinazione con prednisone o prednisolone?

Raccomandazione non formulata

Parere del Panel

Il Panel, in assenza di studi specifici sulla sequenza di utilizzo di docetaxel dopo un precedente trattamento con ormonoterapia di seconda generazione, non formula una raccomandazione, ma esprime il seguente parere:

"il Panel **concorda sulla possibilità d'uso di docetaxel** nei pazienti con carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, **in progressione dopo un trattamento di prima linea con abiraterone o enzalutamide**, in funzione della plausibilità biologica e del differente meccanismo d'azione che caratterizza le terapie".

*Raccomandazione non formulata, in assenza di studi (RCT) di sequenza,
Parere espresso attraverso l'accordo del Panel.*

Quesito clinico 4.b

Ormonoterapia di 2° gen. in sequenza

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione* è raccomandabile l'utilizzo in **sequenza di enzalutamide dopo abiraterone** o **viceversa (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)**?

Raccomandazione non formulata

Parere del Panel

Il Panel, in assenza di RCT sull'efficacia della **sequenza di enzalutamide dopo abiraterone o viceversa (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)** nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, non formula una raccomandazione, ma esprime il seguente parere:

"L'assenza di evidenze non supporta l'utilizzo dei due farmaci in sequenza, per cui il **Panel si esprime negativamente** sulla **sequenza enzalutamide dopo abiraterone o viceversa** (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)."

Gli studi di sequenza attualmente disponibili sono solo studi osservazionali, alcuni di grandi dimensioni, in cui il risultato è definito "modesto", tali studi non consentono di trarre conclusioni a favore dell'utilizzo dei due farmaci in successione (anche se la scheda AIFA non lo impedisce).

*Raccomandazione non formulata in assenza di studi (RCT) di sequenza.
Parere espresso attraverso l'accordo del Panel.*

Quesito clinico 4.c

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con abiraterone o enzalutamide** è raccomandabile l'utilizzo di **radio 223**?

Quesito clinico non sviluppato con raccomandazioni poiché si prevede un utilizzo del farmaco in fase iniziale di malattia.

Quesito clinico 5

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla *castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con radio 223** è raccomandabile:

- a) *Docetaxel*
- b) *Ormonoterapia 2° generazione*

Scenario clinico non sviluppato con raccomandazioni in quanto ricade nei possibili scenari terapeutici per il 2° step di trattamento, secondo le indicazioni registrate]

Uso atteso dei farmaci per il 2° step di trattamento del tumore della prostata, castrazione resistente in Regione Emilia Romagna

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore della prostata metastatico, castrazione resistente, **come secondo step di trattamento**, il numero atteso di pazienti da trattare con i singoli farmaci e le caratteristiche dei pazienti sono i seguenti:

⇒ **Docetaxel**

Sebbene non sia stata formulata una formale raccomandazione (in assenza di RCT di sequenza) il panel concorda sulla stima di uso atteso del farmaco.

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con docetaxel, come secondo step di trattamento, corrisponde a **circa 300/anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti in progressione dopo terapia ormonale di 2° generazione o dopo radio 223.

⇒ **Abiraterone ed enzalutamide**

Poiché i due farmaci, **abiraterone ed enzalutamide**, competono per la stessa indicazione terapeutica, tipologia di pazienti e linea di terapia e considerato che per entrambi i farmaci sono state formulate raccomandazioni con stessa direzione e forza [positiva forte (nei paz PS:0-1) e negativa debole (nei paz PS>=2)], il Panel ha deciso di esprimere un una stima di uso atteso complessiva per i due farmaci nei pazienti con carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, come secondo step di trattamento.

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con abiraterone o con enzalutamide come secondo step di trattamento corrisponde a circa **100/anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti in progressione dopo terapia con docetaxel+ADT o dopo radio 223; non trattati con ormonoterapia di 2° generazione prima della chemioterapia; con Performance Status 0-1.

In assenza di dati che mostrino la maggiore efficacia di un farmaco rispetto all'altro, il Panel concorda sul fatto che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità**.

Per quanto riguarda l'utilizzo di enzalutamide dopo abiraterone o viceversa:

l'assenza di evidenze non supporta l'utilizzo dei due farmaci in sequenza, per cui il **Panel si esprime negativamente sulla sequenza enzalutamide dopo abiraterone o viceversa** (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)"

⇒ **Radio 223 (1° e 2° step di trattamento):**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con Radio 223 è stato definito complessivamente fra primo e secondo step di trattamento in **circa 30-35 pazienti/anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti con metastasi ossee sintomatiche e in assenza di metastasi viscerali note e linfonodali di dimensioni >3 cm, in prima linea o in progressione dopo docetaxel o terapia ormonale di 2° generazione.

⇒ **Cabazitaxel**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con Cabazitaxel, come secondo step di trattamento, corrisponde a corrisponde a circa **30-35 /anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti in progressione dopo docetaxel, fit per chemioterapia, con buona riserva midollare, assenza di comorbidità.

Commento del Panel su abiraterone ed enzalutamide raccomandazione e numero di trattamenti attesi

Abiraterone ed enzalutamide ricevono entrambi una raccomandazione **positiva debole** come 1° step di trattamento e di **positiva forte** nel 2° step di trattamento, nei pazienti con PS ≥ 1 . Numericamente l'uso atteso è maggiore nel primo step di trattamento (pur in presenza di una racc. Positiva debole) rispetto al secondo step. Ciò potrebbe apparire come un' incongruenza tra la forza della raccomandazione e il numero atteso di pazienti da trattare. Tale apparente incongruenza può essere giustificata dal fatto che una popolazione mai trattata con ormonoterapia di 2° generazione, giunta al secondo step di trattamento (dopo docetaxel/radio 223) e con buon Performance Status, può giovare maggiormente di questi trattamenti ormonali, anche a fronte del minor numero di alternative terapeutiche disponibili. Pertanto, ci si aspetta, che i pazienti al 2° step di trattamento con farmaci ormonali di 2° generazione siano meno numerosi dei pazienti che si presentano al primo step.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

1° step di trattamento, nei pazienti asintomatici o paucisintomatici

Quesito Clinico 1a

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI: 2-3), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: abiraterone

Ryan CJ et al. *Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy.* *N Engl J Med* **2013**;368:138-48

Studio randomizzato e controllato, multicentrico, internazionale, in doppio cieco di fase III, in cui sono stati randomizzati, 1:1, 1088 pazienti a ricevere abiraterone (1000 mg/die) più prednisone (5 mgx2/die) o placebo più prednisone. I pazienti (età mediana 71-70 anni) dovevano essere affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione (testosterone <50 ng/dl) metastatico, PS 0-1, non precedentemente sottoposti a chemioterapia e per i quali non era ancora clinicamente indicata, asintomatici o lievemente sintomatici (un episodio di dolore più intenso nelle ultime 24 ore; un punteggio di 0-1 era considerato asintomatico secondo Brief Pain Inventory-Short Form [BPI SF] e un punteggio di 2-3 era considerato lievemente sintomatico). Obiettivi principali erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) radiologica, valutata da radiologi indipendenti, e la sopravvivenza globale. End points secondari erano il tempo all'utilizzo di farmaci oppiacei per il dolore, l'inizio di una chemioterapia, il peggioramento del PS e la progressione del PSA (sec. PCWG2 criteria); inoltre venivano considerati la PFS radiologica valutata dagli sperimentatori, il PSARR, ORR e la QOL. Al momento della seconda analisi ad interim (dopo il 43% degli eventi attesi) la PFS radiologica mediana valutata dagli sperimentatori era di 16.5 mesi nel braccio con abiraterone rispetto agli 8.3 mesi nel braccio con placebo (HR 0.53; 95%CI 0.45-0.62; P<0.001); la OS mediana non è stata raggiunta per il braccio con abiraterone, mentre era di 27.2 mesi per i

Referenza studio	Tipo studio	Popolazione	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario	Qualità evidenze
Ryan et al, NEJM 2013	RCT di fase III, in doppio cieco	1088 Pazienti con adk prostata metastatico, castrazione resistente, asintomatici o liev. Sintomatici (BPI-SF 0-1: asintomatico, BPI-SF:2-3 liev. Sintomatico).	Abiraterone 1000 mg/die + prednisone 5 mgx2/die	Placebo + prednisone 5mgx2/die	OS PFS (radiologi indipendenti)	<ul style="list-style-type: none"> •Tempo all'utilizzo di farmaci oppiacei •Tempo all'introduzione della chemioterapia •PFS (investigator) •PSARR •ORR •QOL 	Moderata (-1 downgrade)
Ryan et al, NEJM 2015	update	ECOG PS:0-1	546 pz con carcinoma della prostata metastatico non trattati con chemioterapia	542 pz con carcinoma della prostata metastatico non trattati con chemioterapia			

Tab. 1: RCT disponibili per abiraterone prima della chemioterapia

pazienti trattati con placebo (HR 0.75;95%CI 0.61-0.93;P=0.01). Il livello di significatività predefinito ($P \leq 0.001$) non è stato comunque ottenuto. L'utilizzo di abiraterone+prednisone ha comportato la riduzione del 18% del rischio di peggioramento del PS; il tempo mediano all'inizio di una chemioterapia è stato di 25.2 mesi per i pazienti trattati con abiraterone rispetto ai 16.8 mesi per i pazienti trattati con il solo prednisone (HR 0.58; 95%CI 0.49-0.69; $P < 0.001$) con un significativo ritardo nell'utilizzo di farmaci oppiacei per il dolore (non raggiunto vs 23.7 mesi; HR 0.69; 95%CI 0.57-0.83; $P < 0.001$). Il tempo mediano alla progressione del PSA è stato di 11.1 mesi nel braccio con abiraterone rispetto ai 5.6 mesi nel braccio con il solo prednisone (HR 0.49;95%CI 0.42-0.57; $P < 0.001$). In considerazione dei dati di efficacia e di tollerabilità rilevati alla seconda analisi ad interim, nel febbraio 2012 è stata permessa l'apertura del cieco. Eventi avversi di G3-4 sono stati riportati nel 48% dei pazienti trattati con abiraterone e nel 42% dei pazienti trattati con il solo prednisone. Eventi avversi seri sono stati rispettivamente nel 33% e nel 26% dei pazienti, e nel 4% e nel 2% hanno portato al decesso. Nel gruppo con abiraterone sono stati più rappresentati fatigue, artralgia ed edemi periferici. Nell'8% rispetto al 3% dei pazienti si è verificata tossicità epatica (principalmente con rialzo delle transaminasi reversibile) e nel 19% rispetto al 16% vi è stato un disturbo cardiologico. Rispettivamente nel 19% e nel 12% la tossicità ha portato a modificazione o interruzione del trattamento. Effetti tossici correlati ad attività mineralcorticoide sono stati più frequenti nel gruppo con abiraterone: ipertensione 22% vs 13%, ipokaliemia 17% vs 13%, ritenzione idrica o edema 28% vs 24%, tutti solitamente di grado 1-2.

Aggiornamento dello studio registrativo:

L'aggiornamento pubblicato su **Lancet Oncol. 2015 (Ryan et Al.)** dello studio principale (COU-AA-302) ha mostrato, dopo un follow-up mediano di 49.2 mesi, una differenza rispetto a placebo in termini di overall survival di 4.4 mesi HR:0,81(95% CI: 0.70-0.93); HR, aggiustato per cross over: 0,74 (95% CI:0,60-0,88).

È stata mostrata una differenza rispetto a placebo in termini di PFS di 8,2 mesi (HR:0.53; 95% CI:0.45-0.62). La sopravvivenza mediana nei due bracci di trattamento abiraterone + prednisone e placebo è stata rispettivamente di 34,7 vs 30,3 mesi. La PFS mediana nei gruppi abiraterone+prednisone e placebo è stata rispettivamente di 5.6 vs 3.6 mesi.

In termini di sicurezza non si sono osservate differenze rispetto allo studio registrativo.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE: abiraterone nei pazienti asintomatici o paucisintomatici

- **Risk of bias:** nulla da rilevare

- **Trasferibilità nella pratica clinica:**

-la popolazione oggetto dello studio è rappresentativa della comune pratica clinica per l'età (l'età mediana nella popolazione studiata è di 71 anni), ma per le condizioni generali è solo riferibile a pazienti con PS 0-1.

- *Inoltre il placebo non può essere ritenuto un **comparator** adeguato, soprattutto alla luce dei risultati dello studio E3805-CHAARTED presentati all'ultimo ASCO (2014) in cui l'aggiunta della chemioterapia alla soppressione androgenica ha comportato un miglioramento della sopravvivenza mediana di oltre 13 mesi (ADT+ docetaxel 57.6 mesi vs 44 mesi con ADT da sola).*

- **Stime imprecise:** niente da rilevare

- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare

- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: Sulla base delle considerazioni sopra riportate **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel MODERATA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (24 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione per abiraterone nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, come primo step di trattamento.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel FAVOREVOLE.
In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
Favorevole: 23/24
Incerto: 1/24

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel, all'unanimità, come **POSITIVA DEBOLE**.

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici o lievemente sintomatici, abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone, come primo step di trattamento, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

**Quesito
Clinico 1b**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI: 2-3), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **enzalutamide**?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
enzalutamide**

Beer et AL. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *NEJM* 2014 (PREVAIL)

E' uno studio randomizzato, di fase III, in doppio cieco confrontato verso placebo in cui 1717 pazienti di età > 18 anni, affetti da adenocarcinoma della prostata metastatico, a livello osseo e dei tessuti molli, ECOG PS: 0-1, in progressione (PSA e/o radiologica), castrazione-resistente, non precedentemente trattato con chemioterapia o abiraterone acetato, asintomatici o paucisintomatici (asintomatici definiti con un punteggio da 0 a 1; paucisintomatici con un punteggio da 2 a 3, misurato attraverso il Brief Pain Inventory Short Form-question 3 (che riporta un range da 0 a 10 dove il punteggio più alto indica la maggiore gravità di dolore). I pazienti arruolati sono stati randomizzati 1:1 a ricevere enzalutamide 160 mg/die o placebo fino a progressione (sconsigliata la sola progressione biochimica) o tossicità intollerabile. Era richiesta la prosecuzione di LH-RHa, mentre non era necessario l'uso di steroidi. Potevano essere inclusi anche pazienti con metastasi viscerali (polmone e fegato). Era prevista una commissione indipendente per valutare efficacia e tollerabilità ad intervalli regolari (interim analysis dopo 540 eventi). I pazienti erano stratificati per centro. Endpoints primari: la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS); secondari il tempo all'inizio della chemioterapia, il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico, la miglior risposta sulle lesioni nei tessuti molli, il tempo alla progressione biochimica (PSA) ed il calo del PSA \geq 50% rispetto al basale. Obiettivi esplorativi pre specificati erano la qualità di vita ed il calo del PSA \geq 90% rispetto al basale. Dopo un follow-up di 1 anno il 65% dei pazienti trattati con enzalutamide rispetto al 14% sottoposto a placebo era **libero da progressione radiologica**, pertanto con il farmaco sperimentale si otteneva una riduzione dell'81% del rischio di progressione o morte (HR 0.19; 95%CI 0.15-0.23; P<0.001). **La PFS radiologica** mediana non è stata raggiunta con enzalutamide rispetto a 3.9 mesi con placebo. Gli effetti del trattamento con enzalutamide sono visibili in tutti i sottogruppi di pazienti prespecificati. Al momento dell'analisi ad interim pre-pianificata per la sopravvivenza, il followup mediano era di ca. 22 mesi. Il trattamento con enzalutamide ha ridotto del 29% il rischio di morte (HR 0.71;95%CI 0.60-0.84; P<0.001). **La OS mediana** è stata stimata di 32.4 mesi con enzalutami-

Ref.	Tipo studio	Popolazione	Trattamento	Controllo	Esiti principali	Esiti secondari	Qualità evidenze
Beer NEJM 2014 (PREVAIL AIL)	RCT di fase III, in doppio cieco su 1717 pz	Pazienti con adk prostata metastatico, castrazione resistente, in progressione (PSA e/o radiologica), asintomatici (BPI-SF 0-1) o liev. Sintomatici (BPI-SF 0-1: 2-3). Inclusi anche pz con metastasi viscerali (polmone e fegato): 12% circa ECOG 0-1	Enzalutamide 160 mg/die fino a tox inaccettabile	Placebo	PFS OS (popolazione ITT)	<ul style="list-style-type: none"> •Il tempo all'inizio della CT •Il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico •RR sulle lesioni nei tessuti molli •Il tempo alla progressione biochimica (PSA) •Il calo del PSA \geq 50% rispetto al basale 	MODERATA (-1 downgrade)
Beer Europ. Urol. 2016 (in press)							

Tab.2: RCT disponibili per enzalutamide prima della chemioterapia

de vs i 30.2 mesi con placebo. Il vantaggio è presente in tutti i sottogruppi di pazienti prespecificati. A seguito dei risultati di efficacia e di tollerabilità, la commissione di valutazione indipendente ha raccomandato l'interruzione dello studio e l'accesso del farmaco ai pazienti in placebo. Anche gli endpoints secondari sono risultati migliori nel braccio sperimentale con un ritardo dell'inizio della chemioterapia di 17 mesi (28.0 mesi vs 10.8 mesi).

Ridotto è stato il rischio di sviluppare un evento avverso scheletrico (32% vs 37%) e nel 59% rispetto al 5% si è verificata una risposta obiettiva (completa e parziale rispettivamente nel 20% e 39% vs 1% e 4%). Enzalutamide ha ottenuto un miglior risultato anche nella riduzione dei livelli di PSA ($\geq 50\%$ e $\geq 90\%$). Il tempo al deterioramento della QOL è stato di 11.3 mesi con Enza e di 5.6 mesi con placebo. **Eventi avversi** di grado 3-4 sono stati riportati nel 43% e 37% rispettivamente. L'evento avverso, di grado \geq III, più frequente è stata l'ipertensione (7%). In entrambi i bracci eventi avversi hanno portato ad interruzione del trattamento nel 6% dei pazienti. Per entrambi i bracci il 4% degli eventi avversi ha portato a morte.

Aggiornamento della Overall Survival. Beer TM et Al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. European Urology 2016 (article in press).

L'analisi della sopravvivenza globale aggiornata, dopo un follow-up di 31 mesi, ha mostrato che il braccio sottoposto a enzalutamide si è giovato di un 23% di riduzione del rischio di morte (HR 0.77; 95% CI 0.67-0.88; $p = 0.0002$) che corrisponde ad un miglioramento di 4 mesi in OS mediana per il gruppo con enzalutamide (OS mediana, braccio enzalutamide: 35.3 mo [95% CI 32.2 -non ancora raggiunta]) vs braccio placebo: 31.3 mo [95% CI 28.8-34.2]).

In termini di sicurezza l'aggiornamento dello studio, 4 mesi aggiuntivi di osservazione, hanno mostrato un profilo di sicurezza paragonabile a quello rilevato nella prima analisi. La durata mediana di trattamento con enzalutamide è stata di 18.2 mesi e con placebo di 5.4 mesi. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati del 46% nel gruppo enzalutamide e del 37% nel gruppo placebo. Il tasso di interruzione per eventi avversi è stato del 6% in entrambi i bracci. Fra gli eventi avversi più frequenti osservato nel braccio con enzalutamide sono stati: fatigue, mal di schiena, costipazione e artralgia.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE: enzalutamide nei pazienti asintomatici o paucisintomatici

- **Risk of bias:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - la popolazione oggetto dello studio è rappresentativa della comune pratica clinica per l'età (l'età mediana nella popolazione studiata è di 71-72 aa) e per le condizioni generali solo in riferimento ai pazienti con PS 0-1.
 - Inoltre il placebo non può essere ritenuto un **comparator** adeguato, soprattutto tenendo conto delle buone/ottime condizioni generali dei pazienti in studio (-1 downgrade).
- **Stime imprecise:** l'interruzione dello studio all'analisi ad interim con apertura del cieco, potrebbe sovrastimare l'effetto.
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: la qualità complessiva dello studio è stata giudicata dal panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto) per motivi di trasferibilità legati al comparator che non è stato considerato adeguato.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (24 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione per enzalutamide nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, come primo step di trattamento.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel FAVOREVOLE.
In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
Favorevole: 23/24
Incerto: 1/24

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel, all'unanimità, come **POSITIVA DEBOLE**.

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici o lievemente sintomatici, enzalutamide**, come primo step di trattamento, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Uso atteso di abiraterone o enzalutamide come 1° step di trattamento - Pazienti asintomatici /paucisintomatici in Emilia Romagna.

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore della prostata avanzato, castrazione resistente, **come primo step di trattamento**, il numero atteso di pazienti da trattare e le caratteristiche dei pazienti sono le seguenti:

⇒ **Abiraterone ed enzalutamide**

Poiché i due farmaci, **abiraterone ed enzalutamide**, competono per la stessa indicazione terapeutica, tipologia di pazienti e linea di terapia e considerato che per entrambi i farmaci è stata formulata una raccomandazione positiva debole, il Panel ha deciso di esprimere un'una stima di uso atteso complessiva per i due farmaci nei pazienti con carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione **asintomatici o lievemente sintomatici, come primo step di trattamento**.

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con abiraterone o con enzalutamide come primo step di trattamento corrisponde a circa **300/anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti asintomatici o paucisintomatici, con un buon Performance Status (0-1), ritenuti non ancora candidabili a chemioterapia.

In assenza di dati che mostrino la maggiore efficacia di un farmaco rispetto all'altro, fra abiraterone ed enzalutamide, il panel concorda sul fatto che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità**.

Quesito Clinico 1c Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI: 2-3), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **docetaxel** insieme a prednisone o prednisolone?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: Docetaxel, nei pazienti asintomatici o paucisintomatici

Gli studi principali che hanno valutato l'efficacia di docetaxel + prednisone nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, resistente alla castrazione sono due: Tax 327 (Tannock NEJM 2004) e SWOG 99 (Petrylak NEJM 2004) entrambi gli studi avevano come obiettivo principale la sopravvivenza globale.

Studio TAX327 (Tannock et Al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2004)

E' uno studio randomizzato, in aperto, in pazienti con adenocarcinoma della prostata in progressione di malattia durante la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e in trattamento di mantenimento con ADT; con Performance Status prevalentemente 0-1, (PS ≥ 2 nel 12-14% dei pazienti inclusi). Lo studio randomizzava 1066 pazienti, in tre bracci di trattamento (1:1:1), a ricevere Docetaxel 75 mg/m² al gg 1 ogni 21 gg (per 10 cicli) + Prednisone oppure Docetaxel 30 mg/m² settimanale + prednisone (per 6 cicli) oppure Mitoxantrone 12 mg/m² al gg1 ogni 21. La randomizzazione era stratificata per: età; livello di dolore (misurato attraverso la scala Pain Intensity

Ref.	Tipo studio	Popolazione	Interv.1	Interv. 2	controllo	Esito Princ.	Esiti secondari
TAX 327 Tannock NEJM 2004	RCT in aperto; stratificato per: Livello di dolore; PS ≤ 70 vs > 70	Adk prostata metastatico (evidenza clinica o rad.) In progressione di malattia* durante la ADT e in trattamento di mantenimento con ADT; PS: 0-1 PS ≥ 2 : 12-14% 45% paz sintomatico	Docetaxel 75 mg/m² al gg1 ogni 21 gg per 10 cicli + Prednisone (335 pz)	Docetaxel 30 mg/m² settimanale per 6 cicli + prednisone (334 pz)	Mitoxantrone 12 mg/m ² per al gg1 ogni 21 (337 pz)	OS	-Riduzione del dolore -miglioramento della QoL - Riduz. PSA del 50% rispetto al basale; - Objective response rate
Swogg 99 Petrylak NEJM 2004	RCT, di fase III, in aperto; stratificato per: -Tipo di progressione (lesione misurabile vs valutabile, vs aumento di PSA) -Grado di dolore osseo (CTC criteria) - SWOG PS (0-1 vs 2)	Adk prostata metastatico in progressione i malattia nonostante la ADT** PS: 0-1 PS: 2-3 (10%)	Docetaxel 60 mg/m² al gg 2 ogni 21 gg + Estramustina 280 mg x 3 volte/die per 5 gg ogni 21 gg + Prednisone 60 mg/die prima di docetaxel +ADT (338 pz)	-----	Mitoxantrone 12 mg/m ² per al gg1 ogni 21 + Prednisone 5 mg per due volte/die (336 pz) + ADT	OS	- Progression Free survival (PFS) - Objective response rate -Riduz. PSA del 50% rispetto al basale -tossicità

ADT: terapia deprivazione androgenica;
*progressione: aumento dei livelli di PSA, 3 misurazioni consecutive) oppure esame clinico oppure immagini.
**criteri per la progressione: lesione misurabile bidimensionalmente, progressione valutata ma non misurata(es. scansione ossea); aumento del livello di PSA sierico rispetto al basale.

Tab.3: principali RCT disponibili per docetaxel

(PPI) scale from the McGill-Melzack questionnaire, con punteggi che vanno da 0-5, dove 5 indica il grado di dolore più alto; Performance Status (Karnofsky Performance Status ≤ 70 vs > 80). La durata del trattamento prevista era di 10 cicli per il braccio docetaxel ogni 3 settimane, 5 cicli per il braccio con docetaxel settimanale.

Esito principale era la sopravvivenza globale, secondari erano la riduzione del dolore, il miglioramento della QoL, la riduzione del PSA del 50% rispetto al basale, il tasso di risposta obiettivo.

I pazienti inclusi presentavano nel 90% circa metastasi ossee e nel 22% metastasi viscerali, l'evidenza di progressione all'ingresso dello studio era prevalentemente per progressione ossea (70%), 30% per aumento delle lesioni misurabili e circa un 70% presentava un aumento dei livelli di PSA. **Il 45% riportava dolore**, la presenza di dolore era definita come un punteggio della scala di almeno 2 o una media del punteggio analgesico di almeno 10. Dopo un follow-up mediano di circa 20 mesi, la durata mediana del trattamento è stata di 9.5 cicli per Docetaxel ogni 3 settimane, di 4 cicli per docetaxel settimanale e di 5 cicli per mitoxantrone.

La sopravvivenza globale mediana è risultata nel braccio docetaxel ogni 3 sett.: **18,9 mesi**, docetaxel settimanale: **17,4 mesi**, Mitoxantrone: **16,5 mesi**. Si è osservata una differenza nella sopravvivenza mediana di **2,4 mesi** a favore del braccio docetaxel 75 mgm² ogni 21 gg vs mitoxantrone; **HR: 0,76 (95%CI: 0,62-0,94)**. Il dato di superiorità nella OS si è mantenuta nei sottogruppi per età, performance status e stato del dolore. La riduzione del dolore è stata maggiore nel gruppo docetaxel ogni 3 settimane rispetto a mitoxantrone (35% vs 22%, $p=0.01$). La riduzione dei livelli di PSA è stata maggiore in entrambi i gruppi con docetaxel rispetto a quello con mitoxantrone (45%, 48% e 32%, $p>0.001$).

L'analisi aggiornata dello studio (Berthold et al. JCO 2008) ha confermato l'efficacia di docetaxel in termini di OS mediana, che è risultata di **19,2 mesi** nel gruppo **docetaxel ogni 3 sett.**, di 17,8 mesi nel gruppo docetaxel settimanale e di **16,3 mesi nel gruppo mitoxantrone**, con un **Delta: 2,9 mesi** a favore di docetaxel ogni 21 gg vs MTX, $p=0,004$. Il Tasso di sopravvissuti a 3 anni è stato per Docetaxel ogni 3 settimane di 18,6%, per docetaxel settimanale di 16,8%, per mitoxantrone: 13,5%.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza lo studio ha mostrato un'incidenza di neutropenia, di grado 3-4, maggiore per il gruppo trattato con docetaxel rispetto a mitoxantrone (32% nel gruppo docetaxel trisettimanale, 22% nel gruppo mitoxantrone, 5% nel gruppo docetaxel settimanale), con rari casi di neutropenia febbrile (3% nel gruppo taxotere trisettimanale, 2% nel gruppo mitoxantrone, 0% nel gruppo taxotere settimanale). Si è osservata una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari nel gruppo con mitoxantrone. I restanti eventi avversi sono stati a carico di docetaxel: fatigue, nausea o vomito, alopecia, diarrea, nail changes, neuropatia sensoriale, etc. Il tasso di interruzione per eventi avversi è stato maggiore nel gruppo docetaxel, mentre quello per progressione di malattia era maggiore nel gruppo mitoxantrone. Le morti probabilmente correlate al farmaco sono state 5, tre di queste nel gruppo mitoxantrone.

- Studio SWOG 99 (Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer) Perylak et al. *N Engl J Med.* 2004.

Studio randomizzato, in aperto, in pazienti con adenocarcinoma della prostata in progressione di malattia durante la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e in trattamento di mantenimento con ADT; con Performance Status prevalentemente 0-1 (PS:2-3 nel 10% circa dei pazienti inclusi). Lo studio randomizzava (1:1) 770 pazienti a ricevere docetaxel 60 mg/m² al gg 2 ogni 21 gg +Estramustina 280 mg x 3 volte/die per 5 gg ogni 21 gg+ Prednisone 60 mg/die +ADT oppure mitoxantrone 12 mg/m² al gg 1 ogni 21+ prednisone 5 mg per due volte/die + ADT. La randomizzazione era stratificata per tipo di progressione (lesione misurabile vs valutabile, vs aumento di PSA); grado di dolore osseo (CTC criteria); SWOG PS (0-1 vs 2). Esito principale era la sopravvivenza globale; esiti secondari erano la Progression Free survival (PFS), il tasso di risposta obiettiva; la riduzione di PSA del 50% rispetto al basale; tossicità.

Dopo un follow-up mediano di 32 mesi la **sopravvivenza mediana** è risultata di **17.5 mesi** per il braccio **docetaxel+estramustina** rispetto a **15.6 mesi nel braccio mitoxantrone**. Delta: 1.9 mesi $p=(0.02)$ HR: 0,80 (95%CI: 0,67-0,97). La PFS mediana è stata di 6.3 mesi nel braccio di trattamento con docetaxel +estramustina e di 3.2 mesi con mitoxantrone. Delta: 3.1 mesi ($p<$

0.001). Per quanto riguarda la **riduzione dei livelli di PSA** si è registrata una riduzione del 50% e del 27% rispettivamente nei due bracci docetaxel + estramustina e Mitoxantrone ($p < 0.001$). La risposta parziale nella malattia misurabile è stata del 17% nel gruppo Docetaxel + estramustina e dell'11% nel gruppo mitoxantrone: 11% ($p: 0.3$ -N.S.). Rispetto all'esito Sollievo del dolore non si sono osservate differenze significative (dati quantitativi non riportati).

Per quanto riguarda la tossicità, nello studio SWOG 99-16 la neutropenia febbrile (5 vs 2%, $P = 0,01$), gli eventi cardiovascolari (15 vs 7%, $P=0.001$), la nausea e il vomito (20 vs 5%, $P < 0.001$), i disordini metabolici (6 vs 1%, $P < 0.001$) e le tossicità neurologiche (7 vs 2%, $P=0.001$) sono risultati tutti più frequenti nel gruppo estramustina + docetaxel rispetto al gruppo mitoxantrone e prednisone.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE: docetaxel nei pazienti asintomatici o paucisintomatici

- **Risk of bias:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - **comparator:** Gli studi principali, datati 2004, sono stati condotti verso un comparator, mitoxantrone, che al momento del disegno e conduzione degli studi era considerato adeguato, non vi erano alternative disponibili in grado di modificare la sopravvivenza globale. Ad oggi risulta più difficile definire il posto in terapia del docetaxel, trasferendo i risultati degli studi principali, in relazione alle alternative attualmente disponibili nella popolazione asintomatica o paucisintomatica. (-2 downgrade).
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare

In conclusione: La qualità complessiva degli studi è stata giudicata **BASSA**, riduzione di due punti, per limiti di trasferibilità legati al comparator utilizzato (mitoxantrone).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (24 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione per **docetaxel** nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, come primo step di trattamento.

*Bilancio
Benefici rischi
Incerto-
sfavorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO-SFAVOREVOLE
In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
Favorevole: 10/24
Incerto: 14/24

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione non è stata definita dal panel, in quanto è risultato diviso nella direzione della raccomandazione. In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
Positiva debole: 9/24
Negativa debole: 15/24

Raccomandazione non formulata

**Panel
Diviso:**

Negativa debole/
Positiva debole

Il Panel è risultato sostanzialmente diviso fra la raccomandazione negativa debole e positiva debole.

Conclusioni raggiunte sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto-favorevole 😐😊

*Quesito
Clinico 1d*

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI: 2-3), come primo step di trattamento** è raccomandabile la **manipolazione ormonale** (prosecuzione del trattamento) con uno o più **farmaci ormonali** di prima generazione?

*Quesito
Clinico 1e*

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **asintomatici (BPI: 0-1) o lievemente sintomatici (BPI: 2-3), come primo step di trattamento** è raccomandabile una strategia di **vigile attesa** continuando la terapia ormonale in corso?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
manipolazione ormonale e vigile attesa**

Rispetto alla **manipolazione ormonale** con uno o più farmaci ormonali di prima generazione e alla strategia di **vigile attesa** con la terapia ormonale in corso, non sono disponibili studi randomizzati e controllati.

Raccomandazioni non formulate

**Parere del
Panel**

L'assenza di valutazioni di provata efficacia rispetto alla **manipolazione ormonale** con uno o più farmaci ormonali di prima generazione e alla strategia di **vigile attesa** con la terapia ormonale in corso, non consente di formulare una raccomandazione. Il Panel, tuttavia, non ne suggerisce l'utilizzo in quanto considerate pratiche cliniche di non provata efficacia.

*Raccomandazioni non formulate in assenza di prove di efficacia e sicurezza
Parere espresso attraverso accordo del Panel*

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

1° Step di trattamento, nei pazienti sintomatici

Quesito Clinico 2a

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI: 2-3) o sintomatici (BPI \geq 4), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **docetaxel** in combinazione con prednisone o prednisolone?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: Docetaxel nei pazienti sintomatici

Gli studi principali che hanno valutato l'efficacia di docetaxel + prednisone nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, resistente alla castrazione sono due: Tax 327 (Tannock NEJM 2004) e SWOG 99 (Petrylak NEJM 2004), entrambi gli studi avevano come obiettivo principale la sopravvivenza globale.

Per la descrizione degli studi disponibili fare riferimento al quesito 1c

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE:

- **Risk of bias:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - **comparator:** gli studi principali, datati 2004, sono stati condotti verso un comparator, mitoxantrone, che al momento del disegno e conduzione degli studi era considerato adeguato, non vi erano alternative disponibili in grado di modificare la sopravvivenza globale. Ad oggi risulta più difficile definire il posto in terapia del docetaxel, trasferendo i risultati degli studi principali, in relazione alle alternative attualmente disponibili nella popolazione asintomatica o paucisintomatica. (-2 downgrade).
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: la qualità complessiva degli studi è stata giudicata **BASSA**, riduzione di due punti, per limiti di trasferibilità legati al comparator utilizzato (mitoxantrone).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (21 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione per **docetaxel** nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, come primo step di trattamento.

Bilancio Benefici rischi Incerto- favorevole

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO-SFAVOREVOLE
In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
Favorevole: 8/21
Incerto: 13/21

Forza della raccomanda- zione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come positiva **debole**. In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
Positiva debole: 18/21
Positiva forte: 2/21
Negativa debole: 1/21

Raccomandazione

Positiva
debole

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **sintomatici**, come **primo step di trattamento, docetaxel** insieme a prednisone o prednisolone, **potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto - favorevole 😐😊

**Quesito
Clinico 2b**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI: 2-3) o sintomatici (BPI \geq 4), come primo step di trattamento**, è raccomandabile l'utilizzo di **radio 223 dicloruro?**

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: Radio 223 dicloruro

Radium-223 è un radiofarmaco che contiene il principio attivo radio-223 dicloruro, che emette radiazioni a breve raggio d'azione, denominate particelle alfa. Nell'organismo il radio è gestito come il calcio che si trova normalmente nelle ossa. Si accumula nei tessuti ossei in cui si è diffuso il tumore e dove le particelle alfa distruggono le cellule tumorali circostanti, contribuendo a controllare i sintomi della neoplasia.

Parker C et al. "Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer (ALSYMPCA)". N Engl J Med 2013

Studio RCT, multicentrico, internazionale, in doppio cieco di fase III, controllato con placebo, in cui sono stati randomizzati, 2:1, dal giugno 2008 al febbraio 2011, **921** pazienti a ricevere Radio-223 dicloruro 50 kBq/kg ev, ogni 28 gg per 6 cicli (614) + BSC (RT, glucorticoidi, antiandrogeni, ketoconazolo, estrogeni o estramustina) o placebo (307) + BSC. I pazienti (età mediana 71 anni) dovevano essere affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione (testosterone <50 ng/dl) **con metastasi ossee sintomatiche** e senza metastasi viscerali note, PS 0-2 (PS2: 13%), già precedentemente sottoposti a docetaxel o non candidati a docetaxel o che avevano rifiutato il trattamento. I pazienti sintomatici erano definiti come coloro che assumevano in modo regolare, non occasionale, farmaci analgesici per il dolore osseo con un livello di dolore \geq 1 della scala WHO per dolore da cancro, o che avevano ricevuto radioterapia per dolore osseo (entro 12 settimane dalla randomizzazione). Circa il 45% della popolazione al baseline rientrava nel primo gradino della scala WHO, il resto della popolazione inclusa rientrava fra il 2° e il 3° gradino.

Obiettivo principale era la sopravvivenza globale nella popolazione ITT. End points secondari erano il tempo alla progressione dei valori di fosfatasi alcalina, la risposta totale della fosfatasi alcalina, il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico, il tempo alla normalizzazione del livello totale di fosfatasi alcalina, il tempo all'aumento dei livelli di PSA, la tollerabilità e la qualità di vita. All'analisi ad interim programmata, **la OS era di 14.0 mesi** nel gruppo sottoposto a Radium-223 e di **11.2 mesi** nel braccio trattato con placebo (HR 0.70; 95%CI 0.55-0.88; P=0.002). L'utilizzo del radiofarmaco non era associato ad un incremento di tossicità di grado 3-4. Sulla base di questi dati, è stato concluso lo studio. **All'aggiornamento il vantaggio è stato confermato:**

Ref.	Tipo studio	Popolazione	Trattamento	Controllo	Esiti principali	Esiti secondari	Qualità evidenze
Parker et al. NEJM 2013 ALSYMPCA Hoskin et al. Lancet Oncol. 2014	RCT di fase III, in doppio cieco su 921 pz Stratif. per precedente tratt. con docetaxel	Pazienti con adk prostata metastatico, castrazione resistente PS: 0-2; PS= 2: 13% presenza di metastasi ossee sintomatiche; 50% precedent esposti a docetaxel 50% non esposti a docetaxel	Radio 223 dicloruro (50 kBq/kg ev) ogni 28 gg per 6 cicli + BSC 614 pz	Placebo + BSC 307 pz	OS (popolazione ITT)	- tempo alla progressione dei valori di fosfatasi alcalina; - risposta totale della fosfatasi alcalina; - tempo alla comparsa del primo evento scheletrico; - tempo alla normalizzazione del livello totale di fosfatasi alcalina; - tempo all'aumento dei livelli di PSA; - tollerabilità - qualità di vita	BASSA (-2 down-grade)

Tab. 4: RCT disponibili su Radio 223

OS 14.9 mesi vs 11.3 mesi (HR 0.70;95%CI 0.58-0.83; P<0.001). Anche tutti gli endpoints secondari sono risultati migliori. In particolare l'utilizzo del Radium-223 ha allontanato la comparsa del **primo evento scheletrico sintomatico** (15.6 mesi vs 9.8 mesi; HR 0.66; 95%CI 0.52-0.83; P<0.001); il tempo all'aumento del livello totale di fosfatasi alcalina (HR 0.17) ed il tempo all'aumento del PSA (HR 0.64). Gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati più bassi con il radiofarmaco che con il placebo (56% vs 62%) come pure l'interruzione del trattamento correlata al farmaco (16% vs 21%). Solo un caso di trombocitopenia Grado 5 è stato correlato al radio 223, che non ha però causato il decesso. Il 25% rispetto al 16% dei pazienti (P=0.02) ha ottenuto un miglioramento della QOL con il radiofarmaco.

Analisi per sottogruppi. Hoskin P.et Al. *Lancet Oncol.* 2014

"*Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified and subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial*".

L'analisi dello studio è stata aggiornata con una valutazione sulla Overall Survival sulla base del precedente utilizzo di docetaxel e pubblicata da Hoskin et Al. (*Lancet Oncol.* 2014). L'analisi era pianificata a priori e la randomizzazione era stratificata per precedente esposizione a docetaxel o meno. Il risultato sulla **sopravvivenza globale mediana** a favore del radio-223 rispetto a placebo è stato osservato in entrambi i sottogruppi (precedente utilizzo di docetaxel vs non utilizzo di docetaxel). La **OS** mediana nel sottogruppo di pazienti precedentemente esposti al trattamento con docetaxel è risultata per il gruppo con radio-223 di **14,4** mesi verso quella del gruppo placebo di **11,3** mesi, con un delta: +3,1 mesi a favore del radio 223 (HR: 0,70; 95%CI: 0,56-0,88); nel sottogruppo non precedentemente esposto a docetaxel la OS mediana è stata per il gruppo radio-223 di **16,1** mesi e per gruppo placebo di **11,5** mesi; delta: +4,6 mesi a favore di radio 223 (HR: 0,69; 95%CI: 0,52-0,92). Per quanto riguarda il **tempo al primo evento scheletrico sintomatico** è risultato significativo, a favore del trattamento con radio 223, solo nel sottogruppo dei pazienti precedentemente esposti a docetaxel. L'analisi, per quanto pre-pianificata, risente dei limiti delle analisi per sottogruppi. Riguardo alla popolazione precedentemente non trattata con docetaxel, non viene riportata la motivazione del rifiuto a docetaxel. Rispetto alle caratteristiche basali dei sottogruppi, si osserva che i pazienti già trattati con docetaxel presentavano in maggior percentuale un maggior numero di metastasi, età più giovane e un PSA più alto rispetto ai pazienti non trattati con docetaxel.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE:

Radio 223 dicloruro

- **Risk of bias:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - comparator:** il comparator utilizzato placebo + BSC risulta non ottimale, in quanto sono disponibili trattamenti più attivi del placebo quali, per esempio mitoxantrone (in indicazione per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico), abiraterone+ prednisone, enzalutamide e il docetaxel. Inoltre non è chiaro cosa comprenda la best standard care, in particolare non è chiaro cosa si intende per *local EBRT*. **(-1 downgrade)**.
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Stime imprecise:** non c'è correlazione tra il numero totale di eventi avversi scheletrici sintomatici segnalati nei case report form ed il numero di quelli poi inseriti tra gli eventi avversi. **(-1 downgrade)**.
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: La qualità complessiva degli studi è stata giudicata **BASSA**, riduzione di due punti, per limiti di trasferibilità legati al comparator utilizzato (mitoxantrone) e per stime imprecise.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (21 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione per **Radio 223** nei pazienti sintomatici, come primo step di trattamento.

*Bilancio
Benefici rischi
Incerto-
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel **Incerto**.

In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:

Favorevole: 9/21

Incerto: 12/21

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel **Positiva debole**.

In particolare i componenti del Panel si sono espressi con i seguenti giudizi:

positiva debole: 15/21

Negativa debole: 6/21

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **lievemente sintomatici (BPI:2-3)** o **sintomatici (BPI \geq 4)**, (con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note o linfonodali >3 cm), **come primo step di trattamento, Radio 223 dicloruro potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto - favorevole 😊😊

Uso atteso di docetaxel e radio 223 come 1° step di trattamento - Pazienti paucisintomatici/sintomatici

⇒ **Docetaxel:**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con docetaxel corrisponde a **circa 20-50/anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti sintomatici, con un buon Performance Status (0-1), con un grosso carico di malattia o importante progressione viscerale e/o ossea, fit alla chemioterapia.

⇒ **Radio 223 (1° e 2° step di trattamento):**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con Radio 223 è stato definito complessivamente fra primo e secondo step di trattamento in **circa 30-35 pazienti/anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti con metastasi ossee sintomatiche e in assenza di metastasi viscerali note e linfonodali di dimensioni >3 cm, in prima linea o in progressione dopo docetaxel o terapia ormonale di 2° generazione.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

2° step di trattamento, dopo docetaxel

Il Panel, rispetto alle valutazioni sui farmaci per il secondo step di trattamento, conferma le raccomandazioni precedentemente formulate dal gruppo (2015), di seguito riportate. Le raccomandazioni relative a abiraterone, enzalutamide e cabazitaxel per il 2° step di trattamento sono distinte sulla base del Performance Status (PS) .

Quesito Clinico 3a

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel**, è raccomandabile l'utilizzo di **abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:

Abiraterone, dopo docetaxel, PS:0-1

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, sull'impiego di in seconda linea di abiraterone dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

De Bono JS et al. "Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer". *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.

E' uno studio randomizzato e controllato, di fase III, in doppio cieco, in cui 1195 pazienti affetti da tumore della prostata resistente alla castrazione, già sottoposti ad una prima linea con docetaxel, con un'età mediana di 69 aa, Performance Status 0-1 nel 90% e PS =2 in circa il 10% dei casi, sono stati randomizzati, da maggio 2008 a luglio 2009 in rapporto 2:1, a ricevere abiraterone (inibitore androgenico) 1 g/die per os più prednisone (10 mg/die) o placebo più prednisone (10 mg/die). La **sopravvivenza globale** (endpoint primario) è risultata, all'analisi ad interim (pianificata al raggiungimento del 67% degli eventi totali, 797 eventi) statisticamente migliore nel gruppo sottoposto a trattamento con abiraterone (14.8 vs 10.9 mesi; HR 0.65; 95% 0.54-0.77; p<0.001) come pure la **PFS** (5.6 vs 3.6 mesi; P<0.001), il **tempo alla progressione del PSA** (10.2 vs 6.6 mesi; p<0.001), il **Response Rate relativo al PSA** (29% vs 6%, p<0.001) ed il tasso di risposta (RR) secondo i criteri RECIST (14% vs 3%, P<0.001). Analisi esplorative sono state eseguite sulla base del tempo alla comparsa del **primo evento scheletrico nel 25%** dei pazienti e dell'intensità del dolore percepito, ed in entrambi i casi il vantaggio è stato evidente nel gruppo trattato con abiraterone. L'effetto dell'abiraterone in termini di sopravvivenza globale era coerente in tutti i sottogruppi analizzati. Successivamente la commissione indipendente per la valutazione dei dati di efficacia e sicurezza ha raccomandato l'apertura del cieco consentendo ai pazienti del braccio placebo che rientravano nei criteri di inclusione di passare al farmaco sperimentale e lo studio è stato proseguito in aperto. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il tasso di interruzione del trattamento a seguito di eventi avversi è stato simile nei due gruppi (rispettivamente per abiraterone e placebo di 19% e 23%; p=0.09). Le infezioni delle vie urinarie (tutti i gradi di tossicità) sono state più frequenti nel gruppo abiraterone rispetto a placebo (12% vs 7%, p= 0.002). Un maggior numero di eventi avversi di tipo mineralcorticoide quali ipokaliemia

Ref. studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario	Qualità evidenze
de Bono JS et al, NEJM 2011	RCT di fase III, in doppio cieco vs placebo	Abiraterone acetato 1 g (4 cpr) + prednisone 5 mg 2 volte al dì (797 pz; 2:1)	Placebo + prednisone 5 mg 2 volte al dì (398 pz.)	OS	- PFS - PSA RR - TTP PSA - Tossicità	MODERATA (-1 downgrade)
Fizazi <i>Lancet Oncol</i> 2012 Update dello studio, follow up mediano: 20.2 mesi						

Tab. 5: RCT disponibili abiraterone post chemioterapia

($p < 0.001$), ritenzione idrica ($p = 0.04$), ed ipertensione, si sono verificati nel gruppo trattato con il farmaco sperimentale (55% vs 43% $p < 0.001$).

Aggiornamento Fizazi K 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". *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–92

L'analisi dei dati aggiornata dopo un follow-up mediano di 20.2 mesi (con il raggiungimento del 97% degli eventi predefiniti, n. 797) ha confermato i risultati dell'analisi ad interim. Al momento dell'ultima analisi non era stato aperto il cieco e il cross-over non ancora permesso. In particolare la OS mediana è risultata maggiore nel gruppo abiraterone, **4.6 mesi in più**, rispetto al gruppo placebo, **OS mediana: 15.8 e 11.2 mesi rispettivamente nei gruppi abiraterone e placebo**, HR=0.74 (95%CI: 0.64-0.86; $p < 0.0001$).

Anche per gli esiti secondari sono stati confermati i vantaggi a favore di abiraterone, come la valutazione radiografica della PFS (5.6 vs 3.6 mesi; $P < 0.001$); il tempo alla progressione del PSA (8.5 vs 6.6 mesi; HR=0.63 (CI95%: 0.52-0.78; $p < 0.0001$); il Response Rate relativo al PSA (29.5% vs 5.5%, $p < 0.0001$) ed il tasso di risposta (RR) secondo i criteri RECIST (14.8% vs 3.3%, $P < 0.001$).

Per quanto riguarda gli eventi avversi, la proporzione di pazienti con eventi avversi di grado 3-4 è rimasta simile a quella riportata nella prima analisi. Non sono stati segnalati nuovi eventi avversi in questo periodo di osservazione più prolungato.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE:

- **Risk of bias:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - *popolazione:* la popolazione oggetto dello studio è rappresentativa della comune pratica clinica per l'età (l'età mediana nella popolazione studiata è di 69 aa) e per le condizioni generali in riferimento ai pazienti con PS 0-1.
 - *Comparator:* La scelta del placebo più prednisone come comparator non risulta ottimale, in quanto al momento della pianificazione dello studio erano disponibili trattamenti più attivi del placebo quali, per es. mitoxantrone (in indicazione per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico). Oggi compete inoltre per la stessa indicazione Enzalutamide.
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** un solo studio disponibile
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: la qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata dal panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto) in quanto è disponibile un unico studio che ha scelto il placebo come comparator a fronte della disponibilità di trattamenti attivi (mitoxantrone) anche se privi di una dimostrazione di un positivo impatto sulla sopravvivenza globale.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di abiraterone nei pazienti **con PS 0-1**.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel FAVOREVOLE. In particolare 8 membri hanno espresso un giudizio di "favorevole" e 2 membri hanno espresso un giudizio "incerto".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. In particolare 5 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte", 4 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 1 di "negativa debole". Pur nella positività del giudizio, il Panel si divide fra la raccomandazione positiva forte e la positiva debole.

Raccomandazioni (come da doc GReFO precedente)

**Positiva
Forte
PS: 0-1**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione** dopo un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS: 0-1, abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone **deve** essere utilizzato

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE: Abiraterone, dopo docetaxel, PS ≥ 2

Per quanto riguarda le evidenze di abiraterone in seconda linea dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel nei pazienti con PS ≥ 2 non sono disponibili ulteriori studi oltre a quello registrativo, in cui pazienti con PS 2 erano eleggibili (De Bono JS et al. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. (N Engl J Med 2011; e Fizazi K et Al. Lancet Oncol 2012)*)

Per la descrizione dello studio fare riferimento al quesito 3a.

-Risk of bias: niente da rilevare

-Trasferibilità nella pratica clinica:

- La scelta del placebo più prednisone come comparator non risulta ottimale, in quanto al momento della pianificazione dello studio erano disponibili trattamenti più attivi del placebo quali, per es., mitoxantrone (in indicazione per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico).

- La popolazione oggetto dello studio è rappresentativa della comune pratica clinica per l'età (la mediana della popolazione studiata è di 67-68 aa), ma la netta prevalenza di pazienti con un buon PS (PS 0-1 nel 90% dei casi) pone problemi di trasferibilità rispetto ai pazienti con PS ≥ 2 .

- **Stime imprecise:** niente da rilevare

- **Coerenza tra studi:** non applicabile

- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: la qualità complessiva dell'unico studio disponibile nel gruppo di pazienti con PS ≥ 2 è stata giudicata dal panel **BASSA** (downgrade di 2 punti) per limiti legati alla trasferibilità in questo setting di pazienti.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di abiraterone nei pazienti con PS ≥ 2 .

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO. In particolare 7 membri hanno espresso un giudizio di "incerto", 1 membro ha espresso un giudizio "favorevole" e 2 membri hanno espresso un giudizio "sfavorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. In particolare 4 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole", 4 membri di "negativa forte" e 2 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole". Pur nella negatività del giudizio, il Panel si divide fra la raccomandazione negativa forte e negativa debole.

Raccomandazione

**Negativa
Debole
PS ≥ 2**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel** insieme a prednisone o prednisolone, **con PS ≥ 2 , abiraterone** insieme a prednisone o prednisolone **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

**Quesito
Clinico 3b**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel**, è raccomandabile l'utilizzo di **enzalutamide**?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
Enzalutamide, 2° step dopo docetaxel, PS: 0-1**

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, sull'impiego di in seconda linea di **enzalutamide** dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

Scher HI et al. "Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy (AFFIRM)". NEJM 2012

Studio randomizzato e controllato, multicentrico, internazionale, in doppio cieco di fase III, controllato verso placebo, in cui sono stati randomizzati, 2:1, dal settembre 2009 al dicembre 2010, 1199 pazienti a ricevere enzalutamide 160 mg/die (800) o placebo (399). I pazienti (età mediana 69 anni) dovevano essere affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione (testosterone <50 ng/dl) metastatico, PS 0-2, già precedentemente sottoposti almeno ad una linea chemioterapica contenente docetaxel ed in progressione secondo i criteri PCWG2. L'utilizzo di corticosteroidi era concesso, ma non necessario. Obiettivo principale era la sopravvivenza globale nella popolazione ITT. Endpoints secondari erano la proporzione di pazienti in cui si otteneva una riduzione del PSA $\geq 50\%$, la PFS radiologica, il response rate (RR), il Response Rate relativo al PSA (PSA RR), il tempo al primo evento scheletrico, la QOL (FACT-P). Al momento dell'analisi ad interim prevista a 520 eventi (80% dei 650 previsti) la durata mediana del trattamento era di 8.3 mesi per i pazienti sottoposti a enzalutamide rispetto ai 3.0 mesi per quelli trattati con placebo. **Il follow-up mediano è stato di 14.4 mesi.** La OS ha raggiunto i 18.4 mesi (95%CI 17.3-non raggiunto) per i pazienti sottoposti al farmaco attivo rispetto ai 13.6 mesi per quelli trattati con placebo (95%CI 11.3-15.8). L'utilizzo di enzalutamide ha comportato la riduzione del rischio di morte del 37% (HR0.63; 95%CI 0.53-0.75, $P < 0.001$). Sulla base di questi risultati è stato aperto il cieco e concesso il crossover. L'utilizzo di enzalutamide ha comportato risultati migliori anche per gli endpoints secondari: PSA RR 54% vs 2% ($P < 0.001$); ORR 29% vs 4% ($P < 0.001$); miglioramento della QOL nel 43% vs 18% ($P < 0.001$); tempo alla progressione del PSA 8.3 vs 3.0 mesi (HR 0.25; $P < 0.001$); PFS 8.3 mesi vs 2.9 mesi (HR 0.40; $P < 0.001$) e il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico 16.7 vs 13.3 mesi (HR 0.69; $P < 0.001$). Gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati minori con enzalutamide che con placebo (43.5% vs 53.1%) con una insorgenza ritardata (12.6 mesi vs 4.2 mesi). Rispetto al placebo, enzalutamide ha comportato più fatigue, diarrea, caldane, dolore muscolare e cefalea. Eventi cardiaci si sono verificati più nel gruppo sottoposto a placebo (8% vs 6%) mentre l'ipertensione è stata più frequente con enzalutamide (6.6% vs 3.3%). Nello 0.6% dei pazienti trattati con enzalutamide si sono verificate crisi comiziali.

Ref. studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario	Qualità evidenze
Sheer HI et al, NEJM 2012 (AFFIRM)	RCT di fase III, in doppio cieco vs placebo	Enzalutamide 160 mg /die (800 pz; 2:1)	Placebo (399 pz.)	OS	-PFS -RR -PSA RR -Tempo al primo evento scheletrico -QOL -Tossicità	MODERATA (-1 downgrade)

Tab. 6: RCT disponibili enzalutamide post chemioterapia

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE:
Enzalutamide, 2° step dopo docetaxel, PS: 0-1

Risk of bias:

- Unico studio sponsorizzato disponibile in cui l'obiettivo primario è la OS, ottenuto ad una prima analisi ad interim pre pianificata, dopo la quale è stato aperto il cieco. I dati di efficacia derivanti da un'analisi ad interim, seppur pianificata, espone ad un rischio di sovrastima dei benefici reali del trattamento (Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010). Non è chiaro se gli endpoints secondari di efficacia siano stati rivalutati da un panel indipendente.

Trasferibilità nella pratica clinica:

- La scelta del placebo più prednisone come comparator non risulta ottimale, in quanto al momento della pianificazione dello studio erano disponibili trattamenti più attivi del placebo quali, per es. mitoxantrone (in indicazione per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico).

Stime imprecise: niente da rilevare

Coerenza tra studi: unico RCT disponibile

Rischio di mancata pubblicazione: niente da rilevare

In conclusione: sulla base delle motivazioni sopra riportate la qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata dal panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti*) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di enzalutamide nei pazienti con PS 0-1.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel FAVOREVOLE.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. Tutti i membri del Panel hanno espresso un giudizio di "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
Forte
PS: 0-1**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione dopo** un trattamento di prima linea con **docetaxel** in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS:0-1, enzalutamide deve** essere utilizzato

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

* il numero di votanti per le raccomandazioni di abiraterone/cabazitaxel ed enzalutamide differisce in quanto sono avvenute in riunioni diverse.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE:

Enzalutamide, 2° step dopo docetaxel, PS \geq 2

Per quanto riguarda le evidenze di enzalutamide in seconda linea dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel nei pazienti con PS \geq 2 non sono disponibili ulteriori studi oltre a quello registrativo, in cui pazienti con PS \geq 2 erano eleggibili (Scher HI et al. NEJM 2012—AFFIRM)

Per la descrizione dello studio fare riferimento al quesito 3b.

- **Risk of bias:**

Unico studio sponsorizzato disponibile in cui l'obiettivo primario è la Overall Survival, ottenuto ad una prima analisi ad interim pre pianificata, dopo la quale è stato aperto il cieco. I dati di efficacia derivanti da un'analisi ad interim, seppur pianificata, espone ad un rischio di sovrastima dei benefici reali del trattamento (Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010). Non è chiaro se gli endpoints secondari di efficacia siano stati rivalutati da un panel indipendente.

- **Trasferibilità nella pratica clinica:**

- la popolazione oggetto dello studio è rappresentativa della comune pratica clinica per l'età (l'età mediana nella popolazione studiata è di 69 aa) e per le condizioni generali in riferimento ai pazienti con PS 0-1. Pazienti con PS 2 erano meno del 10%.
- la scelta del placebo più prednisone non risulta ottimale, in quanto al momento della pianificazione dello studio erano disponibili trattamenti più attivi del placebo quali, per es. mitoxantrone (in indicazione per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico).

- **Stime imprecise:** niente da rilevare

- **Coerenza tra studi:** unico studio disponibile

- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: la qualità complessiva dell'unico studio disponibile nel gruppo di pazienti con PS \geq 2 è stata giudicata dal panel **BASSA** (downgrade di 2 punti) per limiti legati al risk of bias e alla trasferibilità in questo setting di pazienti.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti*) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di enzalutamide nei pazienti con PS \geq 2.

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel INCERTO.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. **Tutti** i membri presenti del panel hanno espresso parere di "negativa debole".

Raccomandazione

**Negativa
Debole
PS \geq 2**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo** un trattamento di prima linea con **docetaxel** insieme a prednisone o prednisolone, **con PS \geq 2, enzalutamide NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Uso atteso di Abiraterone ed enzalutamide come 2° step, dopo docetaxel

⇒ Abiraterone ed enzalutamide

Poiché i due farmaci, **abiraterone ed enzalutamide**, competono per la stessa indicazione terapeutica, tipologia di pazienti e linea di terapia e considerato che per entrambi i farmaci sono state formulate raccomandazioni con pari direzione e forza [positiva forte (nei paz. Con PS:0-1) e negativa debole (nei paz. con PS \geq 2)], il Panel ha deciso di esprimere un una stima di uso atteso complessiva per i due farmaci nei pazienti con carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, come secondo step di trattamento.

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con abiraterone o con enzalutamide come secondo step di trattamento corrisponde a circa **100/anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti in progressione dopo terapia con docetaxel+ADT o dopo radio 223; non trattati con ormonoterapia di 2° generazione prima della chemioterapia; con Performance Status 0-1.

In assenza di dati che mostrino la maggiore efficacia di un farmaco rispetto all'altro, il Panel concorda sul fatto che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, il clinico nella scelta del farmaco debba tener conto del **rapporto costo/opportunità**.

* il numero di votanti per le raccomandazioni di abiraterone/cabazitaxel ed enzalutamide differisce in quanto sono avvenute in riunioni diverse.

Quesito
Clinico 3c

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel** è raccomandabile l'utilizzo di **radio 223 dicloruro**?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
Radio 223 dicloruro, 2° step dopo docetaxel

Lo studio registrativo che ha valutato l'efficacia di radio-223 dicloruro nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, resistente alla castrazione è ALSYMPCA (Parker C et al. *NEJM* 2013). Successivamente è stata pubblicata l'analisi della overall survival per sottogruppi sulla base del precedente uso di docetaxel o meno (Hoskin et Al. *Lancet Oncol.* 2014)

Per la descrizione degli studi disponibili fare riferimento al quesito 2b.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE:
Radio 223 dicloruro

- **Risk of bias:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:**
comparator: il comparator utilizzato placebo+BSC risulta non ottimale, in quanto sono disponibili trattamenti più attivi del placebo quali, per es, mitoxantrone (in indicazione per la riduzione del dolore nei pazienti con tumore della prostata metastatico), abiraterone + prednisone, enzalutamide e docetaxel. Inoltre non è chiaro cosa comprenda la best standard care, in particolare non è chiaro cosa si intende per *local EBRT*. **(-1 downgrade)**.
- **Coerenza tra studi:** un solo studio disponibile. Inoltre non c'è correlazione tra il numero totale di eventi avversi scheletrici sintomatici segnalati nei case report form ed il numero di quelli poi inseriti tra gli eventi avversi. **(-1 downgrade)**.
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

In conclusione: La qualità complessiva degli studi è stata giudicata **BASSA**, riduzione di due punti, per limiti di trasferibilità legati al comparator utilizzato e di coerenza tra studi.

Valutazione dei benefici e dei 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 per **Radio 223** come secondo step di trattamento.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE-
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE/INCERTO** (votazione: 7 favorevole, 7 incerto)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione: 9 positiva debole, 5 negativa debole).

Raccomandazione

**Positiva
Debole**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, **in progressione dopo** un trattamento di prima linea con **docetaxel** in combinazione a prednisone o prednisolone, **radio 223 dicloruro, potrebbe** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole-incerto 😊😐

⇒ **Radio 223 (1° e 2° step di trattamento):**

Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con Radio 223 è stato definito complessivamente fra primo e secondo step di trattamento in **circa 30-35 pazienti/anno in Emilia Romagna.**

Si tratta di pazienti di con metastasi ossee sintomatiche e in assenza di metastasi viscerali note e linfonodali di dimensioni >3 cm, in prima linea o in progressione dopo docetaxel o terapia ormonale di 2° generazione.

**Quesito
Clinico 3d**

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con docetaxel** è raccomandabile l'utilizzo di **cabazitaxel** insieme a prednisone o prednisolone?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
Cabazitaxel, 2° step, dopo docetaxel, PS: 0-1**

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, sull'impiego di in seconda linea di cabazitaxel dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

De Bono JS 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.

È uno studio randomizzato, di fase III, in aperto, multicentrico, in cui 775 pazienti con un'età mediana di 67-68 anni, affetti da tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione, già sottoposto ad una precedente linea di trattamento con docetaxel, PS 0-2 (PS 2 nel 7% dei casi), sono stati randomizzati 1:1 a ricevere mitoxantrone 12 mg/m² al gg 1 ogni 21+prednisone 10 mg/die o cabazitaxel (taxano che inibisce l'aggregazione microtubulare delle cellule) 25 mg/m² al gg 1 ogni 21 + prednisone 10 mg/die. La lista di randomizzazione era generata dal computer; gli sperimentatori erano in aperto circa l'assegnazione del trattamento, mentre risultavano in cieco per l'analisi dei dati di efficacia. Endpoint primario, sulla popolazione ITT, era la sopravvivenza globale. Un endpoint secondario prevedeva la PFS composita, definita come il tempo dalla randomizzazione al primo riscontro di progressione del tumore, di aumento del valore di PSA, di peggioramento del dolore e di morte. Altro endpoint secondario era il response rate (RR) sia del tumore che del PSA e la tossicità. La principale causa di interruzione del trattamento in entrambi i bracci è stata la progressione di malattia, mentre nel braccio con cabazitaxel si è verificato il 12% di riduzione della dose a fronte del 4% nel gruppo con mitoxantrone. Lo studio non consentiva il crossover, ma il 12% dei pazienti nel gruppo trattato con mitoxantrone, alla progressione è stato sottoposto ad un farmaco inibente l'aggregazione microtubulare. La sopravvivenza è risultata migliore nel braccio con il farmaco sperimentale, con 15.1 vs 12.7 mesi, con una riduzione del rischio di morte del 30% (HR 0.70 95%CI 0.59-0.83, p<0.0001). Anche l'analisi della sopravvivenza per sottogruppi mostra un vantaggio a favore di cabazitaxel (nettamente meno evidente però per i pazienti con PS 2 e per quelli che hanno effettuato in precedenza un dosaggio totale di docetaxel <225 mg/m²). La PFS mediana, endpoint composito, è di 2.8 mesi nel braccio sperimentale vs 1.4 mesi nel braccio sottoposto a mitoxantrone (HR 0.74, 95%CI 0.64-0.86, p<0.0001); migliore è stato anche il RR e la riduzione del PSA. La risposta al dolore è risultata equivalente nei due gruppi. Gli effetti collaterali più comuni per il cabazitaxel sono stati di tipo ematologico con neutropenia di grado ≥3 nel 82% dei casi (vs il 58%), neutropenia febbrile nell'8% dei casi (vs 1%); come tossicità non ematologica la più frequente è stata la diarrea (di grado ≥ 3) nel 6% dei casi (vs<1%). Con il trattamento sperimentale si sono registrate 18 morti tossiche (5%), mentre con mitoxantrone i decessi sono stati imputati al farmaco meno che nell'1% dei casi.

Ref. studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario	Qualità evidenze
De Bono JS et al. <i>Lancet</i> 2010 (EFC6193-TROPIC)	RCT di fase III in aperto	Cabazitaxel 25 mg/mq ev ogni 21 gg+ prednisone 10mg/die (378 pz.)	Mitoxantrone 12 mg/mq ev ogni 21 gg + prednisone 10mg/die (377 pz.)	OS	PFS Tumor RR PSA RR Pain RR Tossicità	MODERATA/ BASSA

Tab. 8: cabazitaxel - RCT disponibili

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE:**Cabazitaxel**

- **Risk of bias:** Lo studio è stato condotto in aperto rispetto ai ricercatori (treating physicians), anche il valutatore non sembra essere in cieco. L'analisi statistica è avvenuta in cieco rispetto al trattamento assegnato. Anche se l'esito principale, la sopravvivenza globale, non risente della valutazione in aperto, un rischio di sovrastima dell'effetto per mancanza di cecità, potrebbe esistere per gli altri esiti (PFS, Response Rate, etc...)
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** la popolazione studiata è rappresentativa della comune pratica clinica per età (l'età mediana della popolazione in studio è di 67-68 aa), ma la netta maggioranza di pazienti ha un buon PS (PS 0-1 nel 93% dei casi); **niente da rilevare rispetto al setting di pazienti con PS:0-1**
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** unico studio disponibile
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze:

la qualità complessiva dell'unico studio disponibile relativamente al gruppo di pazienti con PS 0-1 è stata giudicata dal panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto) per il rischio di bias legato alla conduzione dello studio in aperto.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di cabazitaxel nei pazienti con PS 0-1.

**Bilancio
Benefici rischi
INCERTO**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato, anche in confronto a abiraterone e dopo discussione INCERTO. In particolare, 5 membri hanno espresso un giudizio di "favorevole", 4 membri hanno espresso un giudizio "incerto" e 1 membro ha espresso il giudizio di "sfavorevole"

**Forza della
raccomanda-
zione**

Forza della raccomandazione: Il panel, anche in confronto ad abiraterone, ha espresso, dopo discussione, una raccomandazione **negativa debole** con una percentuale d'uso atteso in una minoranza di pazienti (20%) in buone condizioni generali (PS≤1).

Raccomandazione**Negativa
debole
PS: 0-1**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione dopo** un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS:0-1, cabazitaxel** insieme a prednisone o prednisolone **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 😊

Note sulla raccomandazione

Nel formulare la raccomandazione il panel ha tenuto in considerazione che lo studio disponibile non riporta informazioni sulla qualità della vita, esito che dal Panel è stato considerato essenziale nella valutazione dell'importanza.

Valutazione della qualità metodologica secondo i criteri GRADE: cabazitaxel, 2° step, dopo docetaxel, PS \geq 2

Per quanto riguarda le evidenze di cabazitaxel in seconda linea dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel nei pazienti con PS \geq 2 non sono disponibili ulteriori studi oltre a quello registrativo in cui i pazienti con PS 2 erano eleggibili (*De Bono JS et al. Lancet 2010; 376: 1147-54*). Per la descrizione dello studio fare riferimento al quesito 3d.

Risk of bias: Lo studio è stato condotto in aperto rispetto ai ricercatori (treating physicians), anche il valutatore non sembra essere in cieco. L'analisi statistica è avvenuta in cieco rispetto al trattamento assegnato. Anche se l'esito principale, la sopravvivenza globale, non risente della valutazione in aperto, un rischio di sovrastima dell'effetto per mancanza di cecità, potrebbe esistere per gli altri esiti (PFS, Response Rate, etc...)

Trasferibilità nella pratica clinica: la popolazione studiata è rappresentativa della comune pratica clinica per età (l'età mediana della popolazione in studio è di 67-68 aa), ma la netta maggioranza di pazienti ha un buon PS (PS 0-1 nel 93% dei casi), ciò pone problemi di trasferibilità rispetto ai pazienti con PS \geq 2.

Stime imprecise: niente da rilevare

Coerenza tra studi: niente da rilevare

Rischio di mancata pubblicazione: niente da rilevare

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze:

la qualità complessiva dell'unico studio disponibile relativamente al gruppo di pazienti con PS \geq 2 è stata giudicata dal panel **BASSA** (downgrade di 2 punti) per il rischio di bias legato alla conduzione dello studio in aperto e per problemi di trasferibilità in questo setting di pazienti.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di cabazitaxel nei pazienti con PS \geq 2

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO -
SFAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO-SFAVOREVOLE. In particolare 5 membri hanno espresso un giudizio di "incerto" e 5 membri hanno espresso un giudizio "sfavorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE**. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte" e 4 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole".

Raccomandazione

**Negativa
forte
PS _≥ 2**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, **in progressione dopo** un trattamento di prima linea con docetaxel in combinazione a prednisone o prednisolone, **con PS_≥ 2, cabazitaxel** insieme a prednisone o prednisolone **NON deve** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto-sfavorevole 😐😞

Uso atteso di Cabazitaxel come 2° step

⇒ Il numero dei pazienti candidabili al trattamento con Cabazitaxel, come secondo step di trattamento, corrisponde a corrisponde a circa **30-35 /anno in Emilia Romagna**.

Si tratta di pazienti in progressione dopo docetaxel, fit per chemioterapia, con buona riserva midollare, assenza di comorbidità.

Raccomandazioni per il 2° step di trattamento: dopo **ormonoterapia** di seconda generazione

Quesito Clinico 4a

Nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con abiraterone o enzalutamide**, è raccomandabile l'utilizzo di **docetaxel** in combinazione con prednisone o prednisolone?

Valutazione delle evidenze disponibili: **docetaxel, 2° step dopo ormonoterapia**

Non sono disponibili RCT che valutano l'efficacia di docetaxel dopo l'impiego di una terapia ormonale di seconda generazione (abiraterone o enzalutamide) ma solo studi osservazionali (analisi retrospettive).

Lo studio osservazionale di Suzman DL, et al. (*Prostate* 2014) è un'analisi retrospettiva, derivante da data base amministrativi, che non ha mostrato differenze statisticamente significative, in termini di risposta del PSA, PFS clinica o radiologica tra enzalutamide e docetaxel, somministrati dopo abiraterone in 61 pazienti con tumore della prostata castrazione resistente. Nello studio si osserva comunque che i pazienti assegnati al braccio con docetaxel avevano un numero significativamente maggiore di metastasi ossee, alta probabilità di avere metastasi viscerali e livelli più alti di PSA rispetto ai pazienti nel braccio enzalutamide (sbilanciamento dei gruppi). Le variabili osservate sulle caratteristiche dei pazienti al basale potrebbero non essere completamente aggiustate dall'analisi multivariata che ha cercato di tenere conto delle differenze osservate. La natura dell'analisi osservazionale su un numero limitato di pazienti, concludono gli stessi autori, non consentono di trarre decisioni sull'efficacia della sequenza.

Raccomandazione non formulata

Parere del Panel

Il Panel, in assenza di studi specifici sulla sequenza di utilizzo di docetaxel dopo un precedente trattamento con ormonoterapia di seconda generazione, non formula una raccomandazione, ma esprime il seguente parere:

"il Panel **concorda sulla possibilità d'uso di docetaxel** nei pazienti con carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, in **progressione dopo un trattamento di prima linea con abiraterone o enzalutamide**, in funzione della plausibilità biologica e del differente meccanismo d'azione che caratterizza le terapie".

*Raccomandazione non formulata in assenza di studi (RCT) di sequenza,
Parere espresso attraverso l'accordo del Panel.*

**Quesito
Clinico 4b**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione*, è raccomandabile l'utilizzo in **sequenza di enzalutamide** dopo **abiraterone** o **viceversa** (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: enzalutamide post abiraterone o vice versa

Non sono disponibili RCT che valutano l'utilizzo **sequenziale** di enzalutamide dopo abiraterone nel setting **post chemioterapia** a base di **docetaxel**. Gli studi disponibili per enzalutamide dopo abiraterone o viceversa, in terza linea, per il trattamento del carcinoma prostatico, castrazione resistente, sono studi osservazionali, retrospettivi derivanti principalmente da analisi di programmi di accesso allargato o di gruppi di pazienti inseriti in trial clinici dei quali è stata rilevata la terapia post progressione ai fini della quantificazione della sopravvivenza o usi compassionevoli di piccola numerosità. Alcune analisi sono state effettuate con metanalisi dei dati disponibili ai fini di stimare: il tasso di risposta biochimica (declino del PSA di almeno il 50%), PFS e OS.

Gli autori di tutti gli studi concludono che l'efficacia di enzalutamide dopo abiraterone o viceversa in terza linea varia per entità, da modesta a molto limitata, alcuni ipotizzano alla base un meccanismo di cross resistenza a livello recettoriale degli androgeni. L'esito principale analizzato (tasso di risposta per il PSA) è un esito surrogato per la risposta obiettiva e la progressione di malattia. Alcuni concludono dicendo che non esistono ad oggi parametri biochimici in grado di predire una risposta al trattamento. Altri autori invece (Caffo et Al.), nonostante la tipologia di studi disponibili non consente di trarre conclusioni sull'efficacia ma di generare ipotesi per studi futuri, suggeriscono la possibilità di individuare alcuni fattori prognostici di risposta come il PS, il livello di emoglobina e di fosfatasi alcalina; tali parametri, che nello studio hanno mostrato una interazione con la overall survival, potrebbero essere utilizzati per individuare i pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento.

In appendice 3 si riportano le tabelle riassuntive degli studi osservazionali.

Raccomandazione non formulata

Parere del Panel

Il Panel, in assenza di RCT sull'efficacia della **sequenza di enzalutamide dopo abiraterone o viceversa (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)** nei pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata, resistente alla castrazione, non formula una raccomandazione, ma esprime il seguente parere:

"L'assenza di evidenze non supporta l'utilizzo dei due farmaci in sequenza, per cui il **Panel si esprime negativamente** sulla **sequenza enzalutamide dopo abiraterone o viceversa** (prima, dopo o intervallato da chemioterapia con docetaxel)."

Gli studi di sequenza attualmente disponibili sono solo studi osservazionali, alcuni di grandi dimensioni, in cui il risultato è definito "modesto", tali studi non consentono di trarre conclusioni a favore dell'utilizzo dei due farmaci in successione (anche se la scheda AIFA non lo impedisce).

*Raccomandazione non formulata in assenza di studi (RCT) di sequenza.
Parere espresso attraverso l'accordo del Panel.*

Bibliografia

- EMA. **Abiraterone** (Zytiga®). Public Assessment Report EMA/CHMP/542871/2011. 21 July 2011
Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (ultimo accesso maggio 2012)
EMA. **Abiraterone** (Zytiga®). Public Assessment Report (estensione indicazione). EMA/CHMP/755312/2012. Novembre 2012. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500137814.pdf
- EMA. **Cabazitaxel** (Javtana®). Public Assessment Report. EMA/CHMP/66633/2011. 20 January 2011. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human_med_001428.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabaled=true (ultimo accesso maggio 2012)
- EMA. **Enzalutamide**. (Xtandi®). Public Assessment Report. EMA/CHMP/383457/2013. 25 April 2013. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf
- EMA. **Enzalutamide**. (Xtandi®). Public Assessment Report variation (estensione indicazione). EMA/CHMP/607459/2014. Ottobre 2014. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002639/WC500180617.pdf
- EMA. **Radium 223 dicloruro** (Xofigo®). Public Assessment Report. EMA/CHMP/578779/2013. Settembre 2013. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf
- AIRTUM working group. La prevalenza dei tumori in Italia. *Epidem Prev* 2010;34 (S2)
- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Prostate Cancer. V 3.2016. Disponibile on line all'indirizzo: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf (ultimo accesso dicembre 2016)
- AIOM carcinoma della prostata 2016. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1>, (ultimo accesso dicembre 2016)
- Horwich A et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 (6) vi106-vi114.
- Gillesen S. et Al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). *Annals of Oncology*. 2015; 26: 1589–1604.
- Ryan CJ. Et Al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
- Ryan C et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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 Oncol* 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
- Beer TM et Al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014: 1-10.
- Beer TM et Al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European Urology* 2016 (article in press)
- Tannock IF et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoint. *J Clin Oncol* 1996; 14(6), 1756-1764.
- Tannock I.F. et Al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502-12.
- Petrylak D.P. et Al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1513-20
- Parker C et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23
- Hoskin P et Al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1397–406.
- De Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
- De Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treat-

ment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147–54.

- Fizazi K 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. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–92
- Scher HI et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- Badrising S. et Al. Clinical Activity and Tolerability of Enzalutamide (MDV3100) in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Who Progress After Docetaxel and Abiraterone Treatment. *Cancer* 2014; 968-975
- Bianchini C. et Al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *European Journal of Cancer* (2013). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.020>
- Schrader AJ. Et Al. Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *European Urology*. 2014; (6 5): 30– 36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.042>
- Noonan K L et AL. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Annals of Oncology* 2013; (24): 1802–1807
- Loriot Y et Al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Annals of Oncology*. 2013; (24): 1807–1812
- Petrelli C. et Al. Enzalutamide After Docetaxel and Abiraterone Acetate Treatment in Prostate Cancer: A Pooled Analysis of 10 Case Series. *Clinical Genitourinary Cancer* 2014. *In Press*
- Caffo O et Al. Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study. *European Urology*. 2014; *In Press*.
- Suzman DL, et Al. “Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone”. *Prostate*. 2014; 74:1278-1285.

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

*(castrazione resistente: in progressione di malattia, dopo terapia di deprivazione androgenica -ADT)

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in *Am. J. Clin. Oncol.*: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, pos-

sibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

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.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013.

G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400

H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 407-415

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282

G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293

Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/ importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	media	importanza
Sopravvivenza globale	7	critico
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	7	critico
Qualità della vita	7	critico
Dolore	7	critico
Tasso di riduzione del PSA	6	importante
Tasso di risposta (Response rate)	5	importante
Esiti di tossicità generale e specifica*	media	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	8	critico
Eventi CV	7	critico
Neutropenia febbrile	7	critico
Ipokalemia	6	importante
Astenia di grado III o IV	6	importante
Interruzione del trattamento in assenza di progressione	6	importante
Ritensione idrica/edemi periferici	6	importante
Alterazione test funzione epatica	6	importante
Infezioni delle vie urinarie	6	importante
Diarrea	6	importante
Ipertensione	6	importante
Vomito	5	importante
Anemia	5	importante
Leucopenia	5	importante
Nausea	5	importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_ (ultimo accesso febbraio 2012)

Appendice 3. Studi osservazionali sulla sequenza (enzalutamide post abiraterone) post chemioterapia, in III linea

Setting terapia: III linea, post chemioterapia con docetaxel in pz. con Ca prostata resistente alla castrazione

Ref. (tipo studio.)	sequenza	N.Pazienti	esiti	Follow-up medio	Risultati RR (PSA) ^Δ	Risultati PFS (mesi)	Risultati OS (mesi)	Risposta (RR PSA) rispetto al precedente trattamento e commenti
Bianchini, Eur J Canc 2013	ABI → ENZ	39	- PSA - OS - PFS	4,3 m (Enza)	12.8%	2,8 m	NR	Abi responders* : 38,5% di cui 13,3% responders ad enza. NS (p=0,186)
Birdrising, Cancer 2014 (casi da EAP)	ABI → ENZ	61	-RR -risposta al preced. TRT -OS; -PFS	4 m (Enza)	21%	3 m	7,9 m	In ABI responders → 20% responders ad enza Indip. da risposta ad ABI → 25,2%**
Schrader, European Urology 2014 (usi compass)	ABI → ENZ A	35	- Risposte biochimiche di ENZA dopo ABI	4.9 m (Enza)	28.6%	-	7.1 m	-In ABI responders: 45.7% (16/35) → Di cui 43.8% (7/16) responders ad ENZA -15.8% (3/19) pz non responders ad ABI → sono responders ad ENZA -25/35 (71.4%) pz dopo ABI non rispondono ad enza → crossresistenza?
Noonan, Annals of Oncology 2012 (casi da EAP)	ENZA → ABI	30; 27 valutabili	PSA - OS -PFS	3 m (abi)	3%	3,1 m	12,5 m	**
Loriot Annals of Oncology 2013 (casi da EAP)	ENZA → ABI	38	Efficacy and safety	3 m (abi)	8%	2,7 m	7.2 m	**

*Abi o Enza responders: confirmed PSA decline of at list 50%; NS: non significativo; NR: non riportato; EAP: expanded access program; ^Δ PSA decline of at list 50%; **commento autori: essere enza responders non predice per una risposta ad abi

Setting terapia: III linea, post chemio docetaxel in paz. Con Ca prostata resistente alla castrazione											
Ref. (tipo studio.)	sequenza	N.Pazienti	esiti	Follow-up medio	Risultati RR (PSA) ^Δ	Risultati PFS (mesi)	Risultati OS (mesi)	Risposta (RR PSA) rispetto al precedente trt			
Petrelli, Clin Gen Cancer 2014 (RS e MA studi oss/com-pass.use)	ABI—>ENZ	131	-RR (8 studi) -risposta al preced. TRT (4 studi) -OS (4 studi) -PFS (7 studi) -safety	3,2-4,4 m	22,9%	3,1 m	8,3 m	In ABI responders*: 26-34% responders ad ENZA; In ABI NON responders*: 13-20% responders ad ENZA Indip. da risposta ad ABI: 35% responders ad ENZA			
Caffo, European Urology 2014 (analisi di dati di studi oss. O com-pass.use)	Abi (143) —> enza (49) o cab (94);	70 Pz che fanno enza in 3° dopo abi (143) o cab (89) in 2°	oRR bRR* mPFS mOS	6 m	10% (oRR)	4 m	10 m	Commento autori: Dicono che potrebbero esserci mecc. di cross-resistenza al RA; il precedente uso potrebbe ridurre l'attività del successivo.			
	Enza—>abi o cab;	80 pz fanno abi in 3°, dopo enza (28) o cab (89) in 2°	15% (oRR)						5 m	15 m	Efficacia molto limitata della terza linea Utile per identificare i pz che potrebbero beneficiare dei trattamenti
	Cab—>abi o enza	110 pz fanno cab in 3° dopo abi (143) o enza (28) in 2°	14% (oRR)						5 m	12 m	Gruppo 1 (PS 2 e presenza di 1 o 2 fatt. prognostici-neg.): OS di 5 mesi Gruppo 2 (solo 1 fatt. prog o combinaz di bassa Hb e alta fosfatasi alcalina): OS di 9 mesi
	Indip da sequenza	260 tot			13% (orr) 24% (bRR psa rid 50%)	4 m	11 m	Gruppo 3 (nessun fattore progn. Negat.): OS di 20 mesi			

*Abi responders: confirmed PSA decline of at list 50%; NS: non significativo; EAP: expanded access program; ^Δ PSA decline of at list 50%; **abi responders non predice per una risposta ad enza;

