

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Farmaci per il tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), metastatico o non operabile, in progressione di malattia

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 53
Maggio 2016

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

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. RER*
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. RER*
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 - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

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

© Regione Emilia-Romagna 2016

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 Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Raccomandazioni evidence-based *sui farmaci per il Tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), metastatico o non operabile, in progressione di malattia.* Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare. Maggio 2016

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 5
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 7
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 9
Bibliografia	pag. 14
Appendice 1. Metodologia	pag. 15
Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome	pag. 16

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, si riportano le raccomandazioni del Panel, sui farmaci disponibili per il Tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), metastatico o non operabile, in progressione di malattia.

Quesiti clinici per il trattamento dei pNET in progressione di malattia

Il Panel a seguito della disponibilità di alcuni nuovi farmaci per il trattamento dei pNET, sunitinib ed everolimus, pone i seguenti quesiti:

Quesito clinico 1

Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, in progressione di malattia, è raccomandabile l'impiego di **sunitinib**?

Quesito clinico 2

Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas, metastatico o non operabile, bene o moderatamente differenziato, in progressione di malattia, è raccomandabile l'impiego di **everolimus**?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare le raccomandazioni che seguono.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Sunitinib (Sutent®) è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.

Everolimus (Afinitor®) è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti

Strategia terapeutica per il trattamento del tumore neuroendocrino del pancreas in progressione di malattia

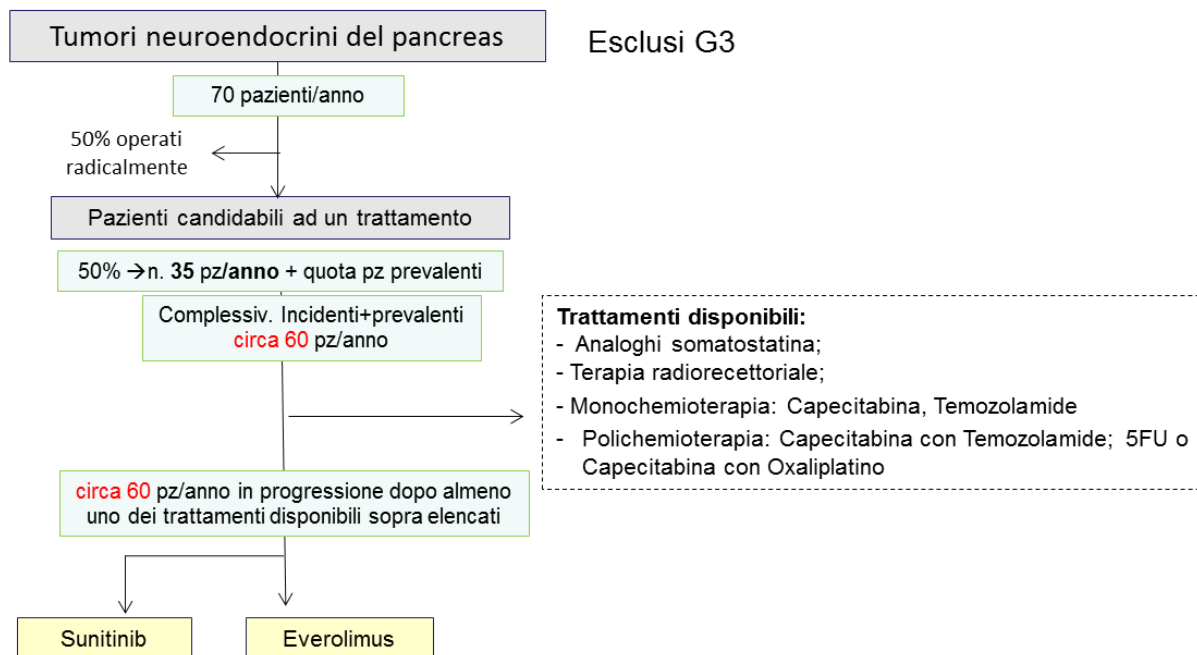


Fig. 1: flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in per il trattamento dei pNET in progressione di malattia.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico 1

Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, in progressione di malattia, è raccomandabile l'impiego di **sunitinib**?

Quesito clinico 2

Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas, metastatico o non operabile, bene o moderatamente differenziato, in progressione di malattia, è raccomandabile l'impiego di **everolimus**?

Raccomandazioni

Positiva debole

Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, **PS 0-1, sunitinib o everolimus potrebbero essere** utilizzati (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata per everolimus ★★☆☆☆
bassa per sunitinib ★★☆☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊
(Votazioni vedi nel testo del documento)

Negativa forte

Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, **con PS ≥ 2, sunitinib o everolimus NON devono essere** utilizzati (se non in casi eccezionali opportunamente documentati).

Raccomandazione formulata con l'accordo del Panel, in assenza di evidenze scientifiche in questo setting di pazienti.

Uso atteso dei farmaci del tumore neuroendocrino del Pancreas in Regione Emilia-Romagna:

Poiché i due farmaci 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 tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile. Il numero atteso e le caratteristiche dei pazienti da trattare sono i seguenti:

- ⇒ **Sunitinib o everolimus:** in pazienti con **PS: 0-1** in progressione dopo uno o più dei trattamenti disponibili* : **50-55 trattamenti/anno**.
- ⇒ **Sunitinib o everolimus:** in pazienti con **PS ≥ 2** in progressione dopo uno o più dei trattamenti disponibili*: **1-5 trattamenti/anno**

Il panel concorda inoltre 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**.

*Trattamenti disponibili

- Analoghi della somatostatina
- Terapia radiorecettoriale;
- Monochimioterapia: Capecitabina, Temozolamide
- Polichimioterapia: Capecitabina con Temozolamide; 5FU o Capecitabina con Oxaliplatino

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento dei pNET in progressione

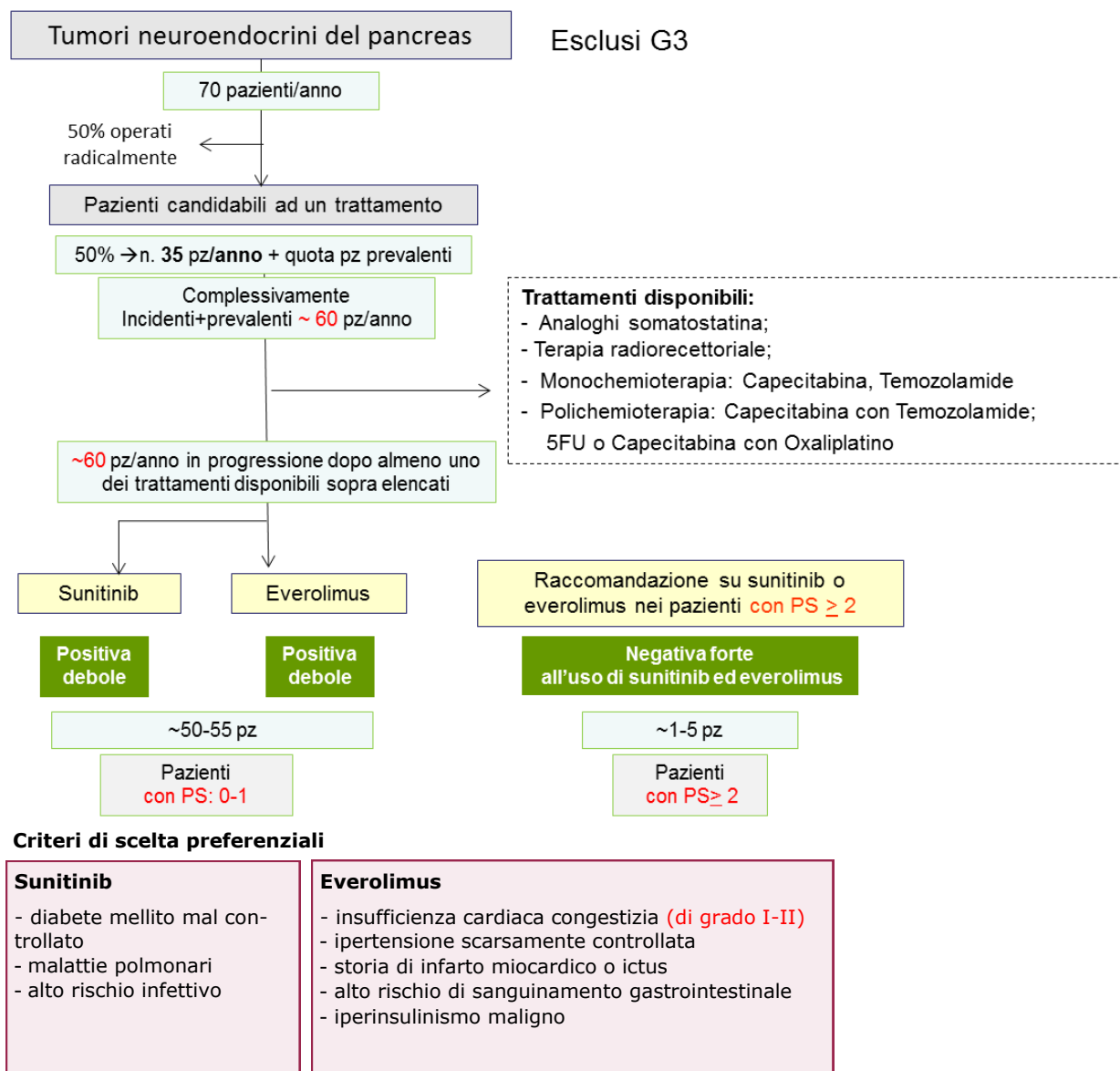


Fig. 2: flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per il trattamento dei pNET metastatico o non operabile, in progressione di malattia. Raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Commento del Panel sui criteri di scelta

Il Panel ha formulato per entrambi i farmaci una raccomandazione positiva debole, basata principalmente sul confronto indiretto dei dati disponibili che mostrano una sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza per l'uso prevalente, in assenza di specifiche condizioni cliniche. La scelta dell'uno o dell'altro farmaco, invece, dovrebbe essere guidata principalmente dal profilo di tossicità specifica. Ad esempio, nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione scarsamente controllata, storia di infarto miocardico o ictus o alto rischio di sanguinamento gastrointestinale **l'everolimus** è la scelta da preferire. Inoltre nelle condizioni di iperinsulinismo maligno, everolimus è il farmaco di scelta a causa dell'induzione dell'insulino-resistenza e la soppressione della secrezione di insulina e della conseguente riduzione dell'incidenza e della gravità dell'ipoglicemia. Nei pazienti con diabete mellito mal controllato, malattie polmonari o ad alto rischio infettivo, **sunitinib** potrebbe essere la scelta più appropriata.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico1

Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, in progressione di malattia, è raccomandabile l'impiego di **sunitinib**?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: sunitinib pNET

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, di **sunitinib** per il trattamento dei tumori neuroendocrini del pancreas, in progressione di malattia.

Raymond et al. "Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors".
N Engl J Med 2011

E' uno studio randomizzato e controllato, di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo, in cui sono stati inclusi 171 pazienti con carcinoma neuroendocrino ben differenziato (G1-G2, esclusi i G3) del pancreas, avanzato, non operabile, in progressione (entro i precedenti 12 mesi), con PS 0-1 ed età media 56-57 aa. Nel 50% dei casi si trattava di pNET non funzionante. I pazienti potevano essere stati sottoposti precedentemente a chirurgia, radioterapia (RT), chemioterapie (CT), trattamenti locoregionali o analoghi della somatostatina e venivano randomizzati 1:1 a ricevere Sunitinib 37,5 mg/die + BSC o placebo+ BSC. Lo studio è stato interrotto precocemente per eccesso di eventi avversi e decessi nel braccio con placebo. L'endpoint primario era la PFS che è risultata statisticamente superiore nel braccio con il trattamento attivo, 11.4 mesi vs 5.5 mesi (HR 0.42;95%CI, 0.26-0.66;P<0.001). Al momento dell'analisi dei dati si erano verificate il 10% delle morti nel braccio sperimentale rispetto al 25% nel braccio con placebo e l'HR del rischio di morte risultava di 0.41 a favore di Sunitinib (95%CI: 0.19-0.89;P=0.02). I pazienti in progressione in trattamento con placebo potevano essere arruolati in un'estensione del protocollo per ricevere in aperto Sunitinib. La sopravvivenza mediana non è stata perciò calcolata. Le risposte obiettive sono state del 9.3% nel braccio con Sunitinib rispetto allo 0% nel braccio con placebo; la durata della risposta è variata da 0.9 a più di 15 mesi. Le principali tossicità registrate correlate al farmaco sono state la diarrea, la nausea, il vomito, la fatigue.

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo 1	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Raymond E et Al., NEJM 2011	Sunitinib 37,5 mg/die + BSC	placebo+ BSC	- PFS - valutata dagli sperimentatori	- OS - ORR - Tempo alla risposta - Durata della risposta - Tossicità - PROs - (EORTC QLQ-C30)	BASSA (-2 downgrade: risk of bias trasferibilità)

Tabella 1. Studi di fase III su sunitinib nei pNET

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

⇒ **Risk of bias:**

- L'esito principale dello studio era la PFS valutata dagli Sperimentatori, con una rivalutazione parziale, da parte di una commissione indipendente.
- Lo studio è stato interrotto in anticipo per eccesso di tossicità e decessi nel braccio con placebo, pertanto l'analisi dei dati ad un follow-up ridotto potrebbe essere a rischio di sovrastima dell'effetto.

⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio, di fase III, disponibile in questo setting di pazienti. **[-1 Downgrade]**

⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**

- La **popolazione** studiata è una popolazione molto eterogenea rispetto alle caratteristiche dei pazienti inclusi e dei trattamenti precedentemente ricevuti.
- **Comparator**, è stato utilizzato il placebo in presenza di alternative disponibili (everolimus)
- Eterogeneità rispetto alla **linea di trattamento**

Complessivamente per i fattori legati alla trasferibilità del risultato è stato effettuato un abbassamento di un punto **[-1 Downgrade]**

⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare

⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità delle evidenze BASSA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 2 punti).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (22 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di sunitinib nel trattamento dei pNET in progressione di malattia.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato "favorevole" da 20 componenti del Panel e da 2 come "incerto".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**. In particolare 19 membri si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 2 di "negativa debole" e 1 di "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, **PS 0-1, sunitinib potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

**Quesito
Clinico 2**

Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas, metastatico o non operabile, bene o moderatamente differenziato, in progressione di malattia, è raccomandabile l'impiego di **everolimus**?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: everolimus pNET

Di seguito si riporta lo studio disponibile, di fase III, sull'impiego di everolimus per il trattamento dei tumori neuroendocrini del pancreas, in progressione di malattia.

Yao JC et al., "Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors". *N Engl J Med* 2011 (RADIANT-3)

È uno studio di fase III, in doppio cieco, in cui sono stati inclusi 410 pazienti affetti da carcinoma neuroendocrino del pancreas non operabile o metastatico, ben differenziato (80%) o moderatamente differenziato, in progressione, con PS 0-2 (la proporzione di pazienti con PS=2 era del 3%), di età media 57-58 aa. I pazienti potevano essere stati sottoposti precedentemente a radioterapia (RT), chemioterapia (CT) o analoghi della somatostatina (SSA) e venivano randomizzati 1:1 a ricevere everolimus 10 mg/die + BSC o placebo + BSC. La durata del trattamento era prevista fino a progressione o tossicità inaccettabile o ritiro del consenso (era previsto di poter effettuare il crossover). La randomizzazione era stratificata per PS (0 vs 1o2) e precedente chemioterapia (sì o no).

I precedenti trattamenti riguardavano per circa il 20% la radioterapia, per circa il 50% la chemioterapia e per un 50% la terapia con analoghi della somatostatina. L'endpoint primario era la Progression free survival (PFS) che è risultata statisticamente superiore nel braccio con il trattamento attivo, 11 mesi vs 4.6 mesi (HR 0.35; 95%CI: 0.27-0.456). Migliori sono risultate anche la risposta complessiva (il 64% trattati con everolimus rispetto al 21% nel braccio con Placebo hanno avuto una qualche riduzione nelle dimensioni della malattia) e la durata della risposta, mentre non è stato possibile documentare differenze in sopravvivenza, dal momento che alla progressione poteva essere aperto il cieco e il paziente poteva venir trattato in aperto con everolimus.

Le principali tossicità registrate correlate al farmaco sono state mucositi (64% vs 17%), rash (49% vs 10%), diarrea (34% vs 10%), astenia (31% vs 14%) e infezioni (23% vs 6%). Gli eventi di grado 3 e 4 più frequenti correlati a E sono stati l'anemia (6% vs 0%) e l'iperglicemia (5% vs 2%).

Referenza (tipo studio)	Intervento (207 pz)	Controllo (203 pz)	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Yao JC et al., NEJM 2011 (RADIANT-3)	everolimus 10 mg/die + BSC	placebo + BSC	PFS	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • DoR • OS • Safety 	MODERATA

Tabella 2. Studi di fase III su everolimus nei pNET

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** non è stato possibile documentare differenze in sopravvivenza, dal momento che alla progressione poteva essere aperto il cieco e il paziente poteva venir trattato in aperto con everolimus (73% di cross-over).
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio, di fase III, disponibile in questo setting di pazienti. [-1 Downgrade]
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - **Popolazione,** i pazienti inclusi nello studio rappresentano una popolazione eterogenea, non ben descritta nell'articolo per storia di malattia e per precedenti trattamenti effettuati: potevano aver fatto RadioTerapia, chemioterapia e trattamenti con analoghi della somatostatina
 - **Comparator,** è stato utilizzato il placebo in presenza di alternative disponibili (everolimus)
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità 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 (22 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di everolimus nel trattamento dei pNET in progressione.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato "favorevole" da 20 componenti del Panel e da 2 come "incerto".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**. In particolare 16 membri si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 5 di "positiva forte" e 1 di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, **PS 0-1, everolimus potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata per everolimus ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Raccomandazione su sunitinib ed everolimus nei pazienti con PS ≥ 2

Il Panel ha deciso di formulare una raccomandazione di utilizzo di sunitinib e di everolimus nel setting di pazienti con performance Status ≥ 2 , in assenza di prove di efficacia e sicurezza di questi farmaci in questo setting di pazienti.

Negativa forte

Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile, **con PS ≥ 2 , sunitinib o everolimus NON devono essere** utilizzati, se non in casi eccezionali opportunamente documentati .

Raccomandazione formulata con l'accordo del Panel, in assenza di evidenze scientifiche in questo setting di pazienti.

Uso atteso dei farmaci del tumore neuroendocrino del Pancreas in Regione Emilia-Romagna:

Poiché i due farmaci 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 tumore neuroendocrino del pancreas (pNET), ben differenziato, metastatico o non operabile. il numero atteso e le caratteristiche dei pazienti da trattare sono i seguenti:

⇒ **Sunitinib o everolimus**: in pazienti con PS: 0-1 in progressione dopo uno o più dei trattamenti disponibili* : circa **50-55 trattamenti/anno**.

⇒ **Sunitinib o everolimus**: in pazienti con PS ≥ 2 in progressione dopo uno o più dei trattamenti disponibili*: **1-5 trattamenti/anno**.

Il panel concorda inoltre 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**.

*Trattamenti disponibili

- Analoghi della somatostatina
- Terapia radiorecettoriale;
- Monochimioterapia: Capecitabina, Temozolamide
- Polichimioterapia: Capecitabina con Temozolamide; 5FU o Capecitabina con Oxaliplatino

Bibliografia

- Scheda AIRTUM. I tumori in Italia—Rapporto 2006 AIOM. Linee guida, NEOPLASIE NEUROENDOCRINE. Edizione 2015.
- NCCN guidelines. Neuroendocrine Tumors. Versione 1.2016
- EMA. AFINITOR® Assessment Report su everolimus. Procedure No.: EMEA/H/C/001038/II/0008. Settembre 2011. Disponibile on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001038/WC500115282.pdf
- EMA. SUTENT® Assessment Report su sunitinib. Procedure No. EMA/H/C/000687/II/0021. Ottobre 2010. Disponibile on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000687/WC500100433.pdf
- Raymond E. et Al. "Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors". N Engl J Med 2011;364:501-13.
- Yao JC, et Al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:514-23.
- Yao JC, et Al. Efficacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low- to Intermediate-Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a Phase II Study. 2008; J Clin Oncol 26:4311-4318.
- Yao JC, et Al. Daily Oral Everolimus Activity in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. 2009; J Clin Oncol 28:69-76.

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

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

ORR: Objective Response Rate

DoR: duration of response

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 di sunitinib ed everolimus nei pNET in progressione di malattia

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 efficacia	Media	Importanza relativa dell' outcome	
Qualità della vita	8	Importante ed essenziale/critico	
Sopravvivenza globale (overall survival)	8		
Intervallo libero da progressione (progression free survival)	7		
Tasso di risposta (response rate)	6	Importante ma non critico	
ESITI di tossicità* (non farmaco specifica)	media	Importanza relativa dell' outcome	
Mortalità correlabile al trattamento	8	Essenziale/critico	
Tossicità di grado III o IV	8		
Interruzione in assenza di progressione di malattia	7		
Astenia di grado III o IV	7		
Neutropenia di grado III-IV	7		
Neutropenia febbrile	7		
ESITI di tossicità* (specifica per sunitinib)	Media	Importanza relativa dell' outcome	
Rash	7	Essenziale/critico	
Mucosite	7		
Anemia	6	Essenziale/critico	
Ipotiroidismo	6		
Tossicità cardiologica	6		
ESITI di tossicità* (specifica per everolimus)	Media		Essenziale/critico
Rash	Accordo del Panel		
Mucosite			
Anemia			
Iperglicemia			

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 di 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)

