



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

SUNITINIB - SUTENT[®]

Indicazione in esame:

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

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 19

data di redazione: novembre 2015

Documento approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta, membri (votanti)

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GIGLI Vincenzo, Rappresentante FederAnziani
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
NARNE Elena - Direzione Medica - Azienda Ospedaliera Padova
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico Regionale - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaci – Protesica – Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaci –Protesica – Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	SUTENT®
Principio Attivo	Sunitinib
Ditta Produttrice	Pfizer srl
ATC	L01XE04
Formulazione	Capsule
Dosaggio	37,5 mg (12,5+25 mg)
Categoria Terapeutica	Inibitori della protein-chinasi
Indicazioni oggetto di valutazione	Sunitinib e' indicato per il trattamento di tumori neoendocrini pancreatici ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti. L'esperienza con sunitinib come farmaco di prima linea e' limitata.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di followup, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, gastroenterologo, epatologo, internista, endocrinologo (RNRL).
Prezzo SSN	SUTENT*30CPS 12,5MG = € 1.275,03* SUTENT*30CPS 25MG = € 2.550,32* SUTENT*30CPS 50MG = € 5.100,64*
Ulteriori condizioni negoziali	Cost sharing al 10% Payment by Result a 6 mesi
Registro AIFA	Si. Il paziente è eleggibile al trattamento se: - età ≥18 anni; - presenta malattia in progressione documentata radiologicamente (CT, MRI, Octreoscan); - non ha ricevuto precedente trattamento con sunitinib; - non presenta funzionalità epatica compromessa Child-Pugh C

*Gazzetta n. 198 del 27/08/2015; *Prezzo massimo di cessione ospedaliera al netto dell'IVA al 10%.*

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

E' raccomandato l'utilizzo di sunitinib in prima linea per il trattamento dei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia?

Raccomandazione: **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata/bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: sovrapponibile ad everolimus

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10-30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro: la raccomandazione è stata approvata dai membri del Gruppo di lavoro (14 votanti) con le seguenti votazioni: 1 Moderatamente raccomandato e 13 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: Sunitinib, dopo everolimus, è la seconda target therapy specificamente indicata nel trattamento di prima linea dei tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, metastatici, in progressione e non operabili. Le terapie sistemiche utilizzate in questo setting prima dell'introduzione di questi farmaci prevedevano diversi approcci farmacologici, senza uno standard di riferimento.

L'**efficacia** di sunitinib è stata dimostrata nell'unico studio registrativo di fase III, randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 171 pazienti con pNET ben differenziato avanzato/metastatico, in progressione e non operabile (31% non precedentemente trattati con terapia sistemica). La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata aumentata significativamente da sunitinib vs placebo sia nella popolazione generale (endpoint primario: 11,4 vs 5,5 mesi; HR 0,42; $p < 0,001$), sia nel sottogruppo dei pazienti in prima linea (HR 0,36; IC 95%: 0,16–0,86). Durante lo studio, interrotto prematuramente, l'incidenza di morte è stata inferiore con sunitinib (HR 0,41; $p = 0,02$), ma la sopravvivenza mediana (OS) non è stata raggiunta.

I principali **eventi avversi**, riportati nella popolazione generale con sunitinib, sono stati eventi gastrointestinali, cutanei, eventi dovuti a mielosoppressione, astenia, affaticamento, ipertensione, epistassi, insonnia, dolore lombare, mal di testa. L'incidenza di eventi avversi seri è stata di 26,5% e 41,5% con sunitinib e placebo, rispettivamente, e i principali con sunitinib sono stati insufficienza cardiaca; dolore dell'addome superiore e insufficienza renale. La frequenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata, rispettivamente, 18,1% e 8,5%.

La **qualità** delle evidenze è stata ritenuta dal Panel di grado moderato/basso: la principale criticità dello studio registrativo è l'interruzione precoce, prima del raggiungimento del numero di eventi di progressione o morte pianificati (rischio di sovrastima dell'effetto del farmaco).

Per quanto concerne la trasferibilità, è da segnalare, principalmente, che nello studio, la sottopopolazione dei pazienti in prima linea di trattamento era sottorappresentata (34% con Sunitinib vs 28% con placebo) e che sono stati esclusi pazienti con ECOG performance status ≥ 2 ; con metastasi cerebrali sintomatiche, compressione spinale o coinvolgimento leptomeningeo.

Il costo della terapia con sunitinib è sovrapponibile ad everolimus, unico e diretto comparatore in terapia.

Il Panel sottolinea l'importanza del fatto che la scelta terapeutica debba essere condivisa da un gruppo multidisciplinare dedicato, in considerazione del fatto che: **(i)** la patologia è estremamente eterogenea; **(ii)** le scelte terapeutiche, in particolare per la malattia avanzata, dipendono da diverse possibili strategie terapeutiche, (i.e. chirurgia, terapia radio-recettoriale, terapia loco-regionale, terapia medica, etc..) oltre che dalla disponibilità di diversi specifici farmaci (i.e. everolimus, sunitinib, etc...); **(iii)** la miglior sequenza delle risorse terapeutiche disponibili non è ancora codificata e condivisa.

Quesito clinico N. 2

E' raccomandato l'utilizzo di sunitinib nelle linee successive alla prima per il trattamento dei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: sovrapponibile ad everolimus

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30-60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro: la raccomandazione è stata approvata dai membri del Gruppo di lavoro (14 votanti) con le seguenti votazioni: 7 Moderatamente raccomandato e 7 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: Sunitinib, dopo everolimus, è la seconda target therapy specificamente indicata nel trattamento sistemico, in linee successive alla prima, dei tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, metastatici, in progressione e non operabili. Le terapie sistemiche utilizzate in questo setting prima dell'introduzione di questi farmaci prevedevano diversi approcci farmacologici, senza uno standard di riferimento.

L'**efficacia** di sunitinib è stata dimostrata nell'unico studio registrativo di fase III, randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 171 pazienti con pNET ben differenziato avanzato/metastatico, in progressione e non operabile (69% precedentemente trattati con terapia sistemica). La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata aumentata significativamente da sunitinib vs placebo sia nella popolazione generale (endpoint primario: 11,4 vs 5,5 mesi; HR 0,42; p<0,001), sia nel sottogruppo dei pazienti precedentemente trattati (HR 0,46; IC 95%: 0,26-0,79). Durante lo studio, interrotto prematuramente, l'incidenza di morte è stata inferiore con sunitinib (HR 0,41; p=0,02), ma la sopravvivenza mediana (OS) non è stata raggiunta.

Il **profilo di sicurezza** è disponibile solo in riferimento alla popolazione generale (vedi commento per la prima linea).

La **qualità** delle evidenze è stata ritenuta dal Panel di grado moderato: la principale criticità dello studio registrativo sono l'interruzione precoce, prima del raggiungimento del numero di eventi di progressione o morte pianificati (rischio di sovrastima dell'effetto del farmaco).

Per quanto concerne la trasferibilità, è da segnalare, principalmente, che nello studio, la sottopopolazione dei pazienti in precedenza trattati con terapia sistemica rappresentava la maggioranza del campione sperimentale (66% con Sunitinib vs 72% con placebo) e che sono stati esclusi pazienti con ECOG performance status ≥ 2 ; con metastasi cerebrali sintomatiche, compressione spinale o coinvolgimento leptomeningeo.

Il costo della terapia con sunitinib è sovrapponibile ad everolimus, unico e diretto comparatore in terapia.

Il Panel sottolinea l'importanza del fatto che la scelta terapeutica, data anche la poca numerosità dei casi e le varie alternative disponibili, sia fatta dopo una valutazione di un gruppo multidisciplinare dedicato di patologia.

La più forte raccomandazione del farmaco in linee successive alla prima è correlata al fatto che, più frequentemente rispetto alla prima linea, in questo setting il paziente è avviato al solo trattamento medico piuttosto che a strategie integrate che includano terapie locali e sistemiche e che perseguano un più elevato tasso di risposte obiettive.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

I tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) sono un gruppo eterogeneo di tumori rari maligni delle cellule endocrine del pancreas, con una incidenza annua di 0,32/100.000¹. La classificazione a fine prognostico prevede, oltre alla definizione delle dimensioni e dell'invasività del tumore, anche il grading, definito sulla base delle caratteristiche morfologiche, istologiche e dell'attività proliferativa del tumore. Un maggiore livello di grading corrisponde a un minor grado di differenziazione e a un più alto livello di malignità. Sono definite tre categorie: ben differenziato (G1), moderatamente differenziato (G2) e scarsamente differenziato (G3)^{2,3}. I pazienti italiani presentano pNET ben differenziato e metastatico nel 45% dei casi⁴. La sopravvivenza stimata a 5 anni in caso di malattia metastatica è del 25%¹.

L'approccio terapeutico dei pNET avanzati è molto vario, data l'eterogeneità della patologia, e prevede (i) in caso di malattia sufficientemente localizzata, la resezione chirurgica o trattamenti loco regionali (ad es. radioterapia, chemioembolizzazione); (ii) in caso di malattia in progressione e non operabile, la terapia sistemica. In quest'ultimo caso, sono da sempre stati utilizzati diversi regimi chemioterapici, senza che fosse definito un approccio standard, data l'assenza di trattamenti di comprovata efficacia, fino all'introduzione delle *target therapy*^{2,3}, prima tra tutte everolimus. Everolimus è indicato, in prima e successive linee di terapia sistemica, nei pazienti con pNET bene/moderatamente differenziato, in cui aveva dimostrato un vantaggio di PFS vs placebo (endpoint primario dello studio di fase III: 11,0 vs 4,6 mesi, HR 0.35, $p < 0.001$)⁵

Sunitinib, inibitore multichinasico, è la seconda target therapy specificamente indicata in pazienti con pNET ben differenziati, avanzati/metastatici, in progressione e non operabili. Everolimus e sunitinib sono gli unici farmaci con indicazione specifica nei pNET ben differenziati.

La posologia raccomandata di sunitinib è di 37,5 mg da assumere per via orale una volta al giorno, senza un periodo di riposo programmato. Il trattamento va proseguito fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile⁶.

L'**efficacia** di sunitinib è stata dimostrata in uno studio randomizzato e controllato (RCT) di fase III (studio A6181111)⁷, condotto in doppio cieco in 171 pazienti con diagnosi di pNET ben differenziato (classificazione WHO 2000) confermato istologicamente e citologicamente. Erano inclusi nello studio pazienti di età ≥ 18 anni, con tumore localmente avanzato e/o metastatico, in progressione secondo i criteri RECIST, sulla base di un referto radiologico (CT, MRI, o Octreoscan) nei 12 mesi precedenti all'inclusione, e non candidabile a chirurgia, radioterapia o altro trattamento ritenuto curativo. I pazienti dovevano avere ECOG Performance Status (PS) 0-1ⁱ e aspettativa di vita di almeno tre mesi. Erano invece esclusi i pazienti con tumore scarsamente differenziato; con precedente trattamento con inibitori tirosin-chinasici o inibitori del VEGF; con metastasi cerebrali, compressione spinale o coinvolgimento leptomeningeo. Erano inoltre esclusi pazienti con eventi cardiaci o embolismo polmonare nei 12 mesi precedenti all'inclusione; alterazioni del ritmo cardiaco o prolungamento del tratto Qt; metastasi cerebrali sintomatiche; frazione di eiezione ventricolare $\leq 50\%$ ⁷.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere sunitinib 37,5 mg/die orale o placebo. Il trattamento è proseguito fino a progressione, tossicità inaccettabile o decesso. Nello studio era consentito l'utilizzo di analoghi della somatostatina.

In seguito a progressione, ai pazienti in trattamento con placebo veniva data la possibilità di *cross-over* a ricevere sunitinib in aperto in uno di due ulteriori studi di estensione.

I pazienti arruolati avevano un'età mediana di circa 56 anni; nel 31% dei casi erano pazienti naive alla terapia sistemica. Nei due bracci di trattamento (sunitinib vs placebo), all'inclusione, l'ECOG PS era pari 0

ⁱ Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 e 5, in cui 0 indica che il paziente è attivo; 1 che non è in grado di svolgere attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria; 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività; punteggi superiori indicano gradi di disabilità crescenti.

nel a 62% vs 48% dei pazienti; il tempo mediano dalla diagnosi all'inclusione era di 2,4 anni vs 3,2 anni; la frequenza di metastasi extraepatiche era del 24% vs 40%⁷.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata dallo sperimentatore, secondo i criteri RECIST 1.1 modificati. I principali endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sicurezza e la qualità di vita

Lo studio è stato interrotto prematuramente su indicazione della Safety Monitoring Committee, per il favorevole profilo beneficio/rischio emerso (per l'elevato numero di morti ed eventi avversi seri riscontrati con placebo, a fronte della differenza in termini di PFS a favore di sunitinib).

La PFS mediana valutata dallo sperimentatore (sunitinib vs placebo) è stata di 11,4 mesi vs 5,5 mesi, (HR= 0,42, p<0,001)⁷. Il risultato è comparabile con l'analisi del valutatore in cieco⁸ (12,6 mesi vs 5,8 mesi; HR= 0,31, p=0.000015). Il risultato di PFS è stato sovrapponibile, e pertanto confermato in diversi sottogruppi di pazienti, tra cui quelli precedentemente non trattati con terapia sistemica (HR=0,36; IC 95%: 0,16 – 0,86) e quelli precedentemente trattati con terapia sistemica (HR= 0,46; IC 95%: 0,26 – 0,79) .

Solo nel braccio sunitinib è stata rilevata una risposta al trattamento (tasso di risposta obiettiva: 9,3%; di risposta completa: 2%; di risposta parziale: 6%). Durante lo studio l'incidenza di morte è stata inferiore tra i pazienti trattati con sunitinib (10% vs 25%; HR= 0,41 p=0,02; 69% cross-over)⁷. Tuttavia, la sopravvivenza mediana non è stata raggiunta in alcun braccio di studio. Dopo un follow-up aggiuntivo di due anni dalla fine dello studio, la mortalità tra i pazienti che avevano partecipato è stata del 47% vs 55% (sunitinib vs placebo, con sopravvivenza mediana di 33,0 vs 26,7 mesi, p=ns)⁸.

La qualità della vita è stata valutata attraverso il questionario EORTC QLQ-C30 per i primi 10 cicli di trattamento (i dati disponibili si riferiscono all'84,8% dei pazienti arruolati nello studio). Nessuna differenza in termini di qualità della vita è stata evidenziata tra il gruppo che assumeva il farmaco e quello che assumeva placebo ad eccezione della diarrea⁷.

Tollerabilità: Nello studio registrativo, gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequentemente riportati con sunitinib rispetto a placebo sono stati: diarrea (59% vs 39%), nausea (45% vs 29%), astenia (34% vs 27%), vomito (34% vs 30%), affaticamento (32% vs 27%), cambio del colore dei capelli (29% vs 1%), neutropenia (29% vs 4%), ipertensione (26% vs 5%), eritrodissiestesia palmo plantare (23% vs 2%), anoressia (22% vs 21%), stomatite (22% vs 2%), disgeusia (20% vs 5%), epistassi (20% vs 5%), mal di testa (18% vs 13%), insonnia (18% vs 12%), rash (18% vs 5%), trombocitopenia (17% vs 5%), infiammazione mucosa (16% vs 7%) e perdita di peso (16% vs 11%)⁷.

Gli eventi avversi di grado 3/4 più frequenti tra i pazienti trattati con sunitinib rispetto a placebo sono stati: neutropenia (12% vs 0), ipertensione (10% vs 1%), eritrodissiestesia palmo plantare (6% vs 0), diarrea (5% vs 2%); astenia (5% vs 4%), stomatite (4% vs 0) e trombocitopenia (4% vs 0)⁷.

Eventi avversi seri sono stati riportati nel 26,5% e nel 41,5% dei pazienti trattati con sunitinib e placebo, rispettivamente, e i più frequenti con sunitinib sono stati: progressione di malattia (3,6% vs 2,4%), nausea (2,4% vs 1,2%), insufficienza cardiaca, dolore all'addome superiore e insufficienza renale, ciascuno riportato solo nel braccio sunitinib (2,4%) Rispettivamente, il 18,1% e l'8,5% dei pazienti hanno interrotto il trattamento per eventi avversi⁷.

La **qualità delle evidenze** è stata ritenuta complessivamente moderata: l'efficacia di sunitinib è stata dimostrata in uno studio di fase III, randomizzato in doppio cieco e controllato vs placebo, che presenta le seguenti criticità: **(i)** la scelta di utilizzare un endpoint surrogato, la PFS, e di basare l'analisi primaria sulla valutazione dello sperimentatore (il risultato è stato comunque confermato dall'analisi del valutatore indipendente); **(ii)** l'interruzione precoce dello studio (analisi primaria condotta al raggiungimento del 31% degli eventi pianificati per quella finale e al 62% di quelli pianificati per l'analisi ad interim). In queste condizioni è abbastanza probabile incorrere in una sovrastima dell'effetto reale del trattamento in studio, soprattutto in presenza di un endpoint non completamente oggettivo come la PFS⁹; **(iii)** la scelta di permettere il *cross-over* dei pazienti del braccio placebo al trattamento con regorafenib, che inficia la stima della differenza di OS tra i gruppi in studio; **(iv)** un leggero sbilanciamento tra i bracci di trattamento, a sfavore di placebo, relativamente a ECOG PS (62% nel braccio sunitinib vs 48% in quello con placebo

avevano un ECOG PS pari a 0); al tempo mediano dalla diagnosi all'inclusione (2,4 anni vs 3,2 anni) e alla frequenza di metastasi extraepatiche (24% vs 40%).

L'assenza di confronto con il diretto comparatore everolimus è giustificabile perché quando è iniziato lo studio, era appena iniziato anche quello registrativo di everolimus (2007).

Nonostante i limiti dello studio, EMA e FDA hanno ritenuto il risultato di PFS clinicamente rilevante, in quanto confermato dall'analisi condotta dal valutatore in cieco, oltre che da tutte le analisi di sensibilità previste dal protocollo di studio.

Si segnalano problemi di trasferibilità dei risultati relativamente ai pazienti con ECOG performance status ≥ 2 , con metastasi cerebrali sintomatiche, compressione spinale o coinvolgimento leptomeningeo, in quanto esclusi dallo studio registrativo. Altri importanti criteri di esclusione erano i fattori di rischio cardiovascolari che potrebbero impattare negativamente sulla sicurezza del farmaco. Infine, la sottopopolazione dei pazienti in prima linea di trattamento era sottorappresentata (34% con Sunitinib vs 28% con placebo).

Costi: il costo del trattamento con sunitinib, calcolato considerando come durata di terapia la mediana della PFS da studio registrativo, è pari a € 39.247. La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio che prevede: cost-sharing del 10% sul costo del farmaco e payment by result del 100% per i pazienti non responder entro i primi sei mesi. Considerando il cost-sharing e che la percentuale di pazienti non responder a 6 mesi è circa il 30%, secondo la curva di PFS dello studio registrativo⁷, il costo di una terapia con sunitinib è pari a circa € €27.983(**Tabella 1**). Come terapia di confronto è stato scelto everolimus, l'unica altra terapia attualmente con indicazione specifica per i pNET ben differenziati e rimborsata in Italia. Il costo del trattamento con everolimus è stato calcolato analogamente a sunitinib, tenendo conto degli accordi negoziali e dei dati di PFS dello studio registrativo⁵ e è risultato pari a 26.685 (al netto del payment by result). Il costo delle terapie è sovrapponibile.

Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti adulti affetti da tumori neoendocrini pancreatici ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia.

Farmaco	Schedula	Costo* per mese di terapia	Durata mediana di trattamento**	Costo* mediano di terapia al lordo di accordi negoziali	Costo* mediano di terapia al netto di accordi negoziali
Sunitinib	37,5 mg/die	€3.825	11,4 mesi	€43.609	€27.474
Everolimus	10 mg/die	€3.465	11,0 mesi	€38.121	€26.685

*Prezzo massimo di cessione ospedaliera, IVA 10% esclusa. **PFS mediana del rispettivo studio registrativo. ^o L'accordo prevede un cost sharing del 10% sul costo del farmaco e un payment by result del 100% per i pazienti non responder per i primi sei mesi. Sulla base della curva di PFS dello studio registrativo, si ipotizza una percentuale di risparmio del 30% circa in funzione dei pazienti che non risponderanno dopo il sesto mese di terapia.

[§] L'accordo prevede payment by result del 100% per i pazienti non responder per i primi sei mesi. Sulla base della curva di PFS dello studio registrativo, si ipotizza una percentuale di risparmio del 30% circa in funzione dei pazienti che non risponderanno dopo il sesto mese di terapia.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Oberg K et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012
- ² Neuroendocrine tumours. NCCN Guidelines Version I.2015
- ³ Neoplasie neuroendocrine gastroenteropancreatiche. Linee guida AIOM 2013
- ⁴ Zerbi A et al. Clinicopathological Features of Pancreatic Endocrine Tumors: A Prospective Multicenter Study in Italy of 297 Sporadic Cases. *Am J Gastroenterol* 2010, 105:1421-1429
- ⁵ Yao JC et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23
- ⁶ Sunitinib (Sutent). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- ⁷ Raymond E et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13 (full text + appendice + protocollo)
- ⁸ Sutent-H-C-687-II-0021 : EPAR - Assessment Report - Variation.
- ⁹ Blumenthal GM et al. Targeted Therapies in Neuroendocrine Tumors (NET): Clinical Trial Challenges and Lessons Learned. *The Oncologist* 2012;17:1108–1113