



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Vismodegib
Carcinoma basocellulare metastatico o
in stadio localmente avanzato

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 42
Febbraio 2015

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
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*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Manghi Iva - *Direzione Sanitaria, Reggio AUSL, Reggio Emilia*
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*

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

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

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco. Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco. Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco. Regione Emilia-Romagna*

.....

© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

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

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

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Carcinoma basocellulare metastatico o in stadio localmente avanzato. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali. Febbraio 2015*

Indice

Presentazione	pag. 4
Contesto clinico	pag. 6
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 7
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 9
Bibliografia	pag. 10
Appendice 1. Metodologia	pag. 11
Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome	pag. 12

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di vismodegib, nei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico o in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Quesito clinico

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico o in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia è raccomandabile l'utilizzo di Vismodegib?

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Erivedge® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da:

- carcinoma basocellulare metastatico sintomatico
- carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico o in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia è raccomandabile l'utilizzo di vismodegib?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico o in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia, il vismodegib **può** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

Il Panel ha formulato una raccomandazione positiva debole in considerazione dell'assenza di alternative terapeutiche per il setting di pazienti cui il farmaco è rivolto. Il Panel sentito il parere dello specialista dermatologo concorda, inoltre, che quando possibile la chirurgia rimane la prima scelta di trattamento.

Data la bassa incidenza della malattia in stadio avanzato o metastatico e della difficoltà di trovare dati epidemiologici esaustivi dai registri tumori, il Panel ha preferito non formulare formalmente un indicatore di monitoraggio ma stimare il numero di casi possibili da trattare col farmaco intorno a 25-30 casi anno in Emilia Romagna. Il Panel raccomanda anche che il trattamento con vismodegib avvenga nell'ambito di unità di valutazione multidisciplinare per la valutazione congiunta di chirurghi, oncologi e dermatologi.

Contesto clinico

Il carcinoma basocellulare (BCC) è un tumore maligno della cute, localmente invasivo, a crescita lenta, che colpisce prevalentemente i caucasici. Anche se è il tumore maligno più comune a livello mondiale, è molto difficile stimare l'incidenza e la prevalenza del BCC in quanto i casi di solito vengono classificati come tumori cutanei non-melanomatosi (NMSC), che comprendono tumori sia a cellule basali (BCC) che a cellule squamose (SCC). Inoltre, non esiste un sistema di stadiazione standardizzato per i BCC. Da ciò risulta che l'epidemiologia e la storia naturale dei BCC sono scarsamente descritte. Le stime indicano un'incidenza annuale di **234 per 100.000 per Europa**, mentre negli Stati Uniti vengono diagnosticati 2,8 milioni di nuovi casi ogni anno. Principale fattore di rischio è l'esposizione solare. La maggior parte dei BCC sono piccoli e vengono trattati dai dermatologi che utilizzano trattamenti locali tra cui la chirurgia, la terapia fotodinamica e trattamenti topici, come Imiquimod. La chirurgia, compresa la chirurgia micrografica di Mohr, normalmente riservata alle lesioni facciali ad alto rischio, ha una percentuale di pazienti vivi a 10 anni vicina al 100%, ma il tasso di recidiva a 3 anni è del 65-85%. Una percentuale molto piccola di BCC può evolvere verso uno stadio localmente avanzato o metastatico, non più sensibile ai trattamenti disponibili. In questi casi la malattia progredisce con invasione e distruzione dei tessuti locali, soprattutto in aree del viso, della testa e del collo, risultando inoperabili e non più trattabili con radioterapia, in quanto già eseguita o controindicata, oppure con metastasi a distanza (non asportabili).

Non esistono dati pubblicati sulla prevalenza e l'aspettativa di vita per pazienti con BCC localmente avanzato a causa della sua assenza dai principali registri e banche dati. Sulla base dei dati pubblicati l'incidenza di **BCC metastatico** è ritenuta essere significativamente **inferiore allo 0,1% dei casi**. Le scelte terapeutiche fino ad oggi, sono state la radioterapia e chemioterapia a base di cisplatino. La sopravvivenza mediana è risultata essere di circa 8 a 10 mesi.

Negli anni 90 è stato dimostrato che la comparsa di BCC è guidata dall'attivazione della via Hedgehog (Hh). La via di Hedgehog è regolata da un meccanismo a cascata di trasduzione del segnale che porta all'attivazione di fattori di trascrizione oncogenetici associati al glioma (GLI) e all'induzione di geni bersaglio di Hedgehog, molti dei quali coinvolti nella proliferazione, sopravvivenza e differenziazione.

L'attivazione della cascata avviene a seguito dell'interazione fra i ligandi di Hedgehog (Hh) con la proteina di membrana PTCH1, che normalmente inibisce la proteina *Smoothed* (SMO) mantenendo la sua localizzazione a livello di membrana. Quando avviene il legame PTCH1-Hh, la SMO perde l'inattivazione e il segnale di Hh è trasdotto nel citoplasma con successiva attivazione dei fattori di trascrizione. Nella maggior parte dei BCC (90%) è stata osservata una carenza della PTCH1.

Vi è, inoltre, una sindrome ereditaria rara associata con segnalazione aberrante Hh: la sindrome di Gorlin, nota anche come sindrome basocellulare nevoide (NBCCS). Questa sindrome è causata da mutazioni germinali del gene PTCH1. Le principali manifestazioni cliniche includono il BCC, cheratocisti odontogene della mandibola, ipercheratosi palmo-plantare, anomalie scheletriche, calcificazioni ectopiche intracraniche e dismorfismi facciali (macrocefalia, labio/palatoschisi e gravi anomalie oculari). I BCC più spesso compaiono tra pubertà e 35 anni di età, ma casi sono stati segnalati in pazienti di 3 o 4 anni.

Vismodegib è una piccola molecola che inibisce la via di segnale Hh, legandosi e inibendo direttamente la proteina SMO. I meccanismi di resistenza a Vismodegib sono dovuti a mutazioni specifiche identificate all'interno SMO, in grado di alterare la capacità del farmaco di legare e di inibire l'attività di SMO.

Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. Arch Dermatol 2010; 146: 283-7.

Sicpre - Linee Guida Tumori Cutanei, 2012.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico o in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia è raccomandabile l'utilizzo di vismodegib?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: vismodegib

Le valutazioni di efficacia e sicurezza del vismodegib si basano su un solo studio pilota di fase II, non randomizzato in due coorti di pazienti con carcinoma basocellulare in stadio seguito descritto.

Sekulic A. Et Al. NEJM 2012

È uno studio multicentrico, internazionale, a due coorti, non randomizzato di fase II in cui 71 pazienti con carcinoma basocellulare (BCC) localmente avanzato non operabile e non più trattabile con radioterapia (di cui solo 63 sono stati valutati per efficacia perché 8 non avevano cellule di BCC nella biopsia basale) e 33 con malattia metastatica, sono stati trattati con vismodegib 150 mg/die fino a progressione, tossicità inaccettabile o rifiuto del paziente. Obiettivo principale era la risposta obiettiva (RR), sottoposta a rivalutazione indipendente, secondario la durata della risposta. I pazienti avevano un'età mediana di 62 aa e PS 0-2. Nei pazienti con **malattia metastatica, la risposta** valutata dal Panel **indipendente** è stata del 30%, statisticamente superiore ($P=0.001$) rispetto all'ipotesi nulla del 10%. In base alla valutazione dei ricercatori la risposta era del 45%, con un livello di accordo tra le due valutazioni del 79%. Le risposte sono state tutte parziali. **La durata mediana**, con la valutazione indipendente, è stata di 7.6 mesi, per i ricercatori di 12.9 mesi. Nel primo caso la sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata di 9.5 mesi, nel secondo di 9.2.

Nei pazienti con malattia localmente avanzata le **risposte dopo rivalutazione indipendente** sono state del 43% (95%CI 31-56, $P<0.001$ rispetto all'ipotesi nulla del 20%) con risposte complete nel 21% dei casi (biopsie negative). Secondo i ricercatori le risposte rappresentavano il 60% (con il 60% di accordo tra le due valutazioni). In entrambe le valutazioni **la durata della risposta** è stata di 7.6 mesi, con una PFS di 9.5 mesi per il panel indipendente e di 11.3 mesi per i ricercatori. La durata mediana del trattamento è stata di 10 mesi per entrambe le coorti.

La principale causa di interruzione del farmaco nei pazienti metastatici è stato per progressione (18%) mentre per decisione del paziente (25%) per i pazienti con malattia localmente avanzata. Le ragioni di tali decisioni non sono state documentate altrimenti. Tutti i pazienti hanno avuto almeno un evento avverso, nel 57% di grado 1 o 2. Gli eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati spasmi muscolari, perdita di peso, fatigue e perdita dell'appetito. Nel 12% ciò ha comportato l'interruzione del trattamento. Nel 25% sono stati eventi avversi seri. Ci sono state 7 morti (1 pz metastatico e 6 pazienti con malattia localmente avanzata): 3 per cause sconosciute, uno shock ipovolemico, un infarto miocardico, un evento cerebrale ischemico, una patologia meningea. Sconosciuta è risultata la relazione tra gli eventi ed il farmaco.

Referenza	Intervento Coorte 1	Intervento Coorte 2	Esito principale	Esiti secondari
Sekulic A. Et Al. NEJM 2012	71 pz con BCC localmente avanzato non operabile	33 pazienti con BCC metastatico	Risposta obiettiva (RR)	Durata della risposta

Tabella: - studi disponibili

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: vismodegib

Validità interna:

Si riscontra una debolezza rispetto ai dati disponibili sull'efficacia di vismodegib nei pazienti con BCC localmente avanzato o metastatico: un unico studio sponsorizzato, di fase II, senza braccio di confronto, che valuta come esito principale la risposta obiettiva in assenza di alternative terapeutiche (-1 punto id downgrade).

Trasferibilità nella pratica clinica:

Problemi legati alla trasferibilità per quanto riguarda la corretta definizione della popolazione (molto dipendente dal giudizio medico) in trattamento (momento della selezione dei pazienti da trattare) e nel momento della valutazione della risposta, tenuto conto anche della non concordanza tra i due panel di valutatori. (-1 punto id downgrade).

Coerenza tra studi: non valutabile

Stime imprecise: non valutabile

In conclusione:

Sulla base delle considerazioni sopra riportate e della presenza di un unico studio disponibile la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel **BASSA** (la fiducia nella stima è limitata, il vero beneficio potrebbe essere sostanzialmente diverso dall'entità dell'effetto stimata nello studio*).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (12 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull' utilizzo di vismodegib.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE/
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel FAVOREVOLE. 7 membri del panel hanno considerato il rapporto benefici/rischi favorevole e 5 incerto.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**. 8 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole", 3 membri di "positiva forte" e 1 di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico o in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia, il vismodegib **può** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

Il Panel ha formulato una raccomandazione positiva debole in considerazione dell'assenza di alternative terapeutiche per il setting di pazienti cui il farmaco è rivolto. Il Panel sentito il parere dello specialista dermatologo concorda, inoltre, che quando possibile la chirurgia rimane la prima scelta di trattamento.

Data la bassa incidenza della malattia in stadio avanzato o metastatico e della difficoltà di trovare dati epidemiologici esaustivi dai registri tumori, il Panel ha preferito non formulare formalmente un indicatore di monitoraggio ma stimare il numero di casi possibili da trattare col farmaco intorno a 25-30 casi anno in Emilia Romagna. Il Panel raccomanda anche che il trattamento con vismodegib avvenga nell'ambito di unità di valutazione multidisciplinare per la valutazione congiunta di chirurghi, oncologi e dermatologi.

Bibliografia

- EMA. Vismodegib (Erivedge®). Public assessment report 2013. 25 April 2013
EMA/297688/2013. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- EMA. Vismodegib (Erivedge®). Riassunto delle caratteristiche tecniche del prodotto. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf
- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Basal cell Skin cancer. Version 1.2015
- Sekulic, A et Al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2171-9.

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

😊 favorevole
😐 incerto
☹ sfavorevole

Valutazione benefici/rischi:

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

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

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

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

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

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di vismodegib
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

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

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. La votazione riportata è una valutazione generale degli outcomes.

Esiti di beneficio	media	importanza
Tasso di risposta (response rate), come risoluzione dell'ulcerazione	8	critico
Qualità della vita	8	critico
Durata della risposta	7	critico
Tasso di risposta (response rate), come riduzione $\geq 30\%$ della parte esternamente visibile o identificabile radiologicamente	7	critico
Intervallo libero da progressione (progression free survival)	6	importante
Sopravvivenza globale (overall survival)	4	Importante ^o
Esiti di tossicità generale*	media	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	7	critico
Interruzione in assenza di progressione di malattia	7	critico
Astenia di grado III o IV	7	critico
Spasmi muscolari	7	critico
Nausea	6	importante
Diarrea	6	importante
Perdita di peso	6	importante
Perdita di appetito	6	importante
Alopecia	4	importante

Considerazioni del Panel sugli outcome

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.

^ol'importanza dell'outcome "sopravvivenza globale" ha ricevuto un punteggio di 4, considerato quindi importante ma non critico. Tale risultato va interpretato in relazione alla tipologia di neoplasia in questione, ci si riferisce prevalentemente al BCC localmente avanzato che in rari casi metastatizza, con una bassa probabilità di interferire con la sopravvivenza globale.

*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)

