



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Everolimus

***Nel carcinoma mammario avanzato
dopo il fallimento di terapia con antiaromatasi***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 24
Settembre 2013

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

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

Segreteria Scientifica GReFO

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

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

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

.....

© Regione Emilia-Romagna 2013

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). Everolimus nel carcinoma mammario avanzato dopo il fallimento di terapia con antiaromatasi. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2013*

Indicazione registrata EMA/AIFA

Everolimus è indicato per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo è raccomandabile l'utilizzo di everolimus in associazione ad exemestane?

Raccomandazione

Negativa debole

Nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica, dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, everolimus in combinazione con exemestane **non dovrebbe essere utilizzato nella maggior parte delle pazienti** dopo una prima linea di trattamento ormonale.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😐

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede che il farmaco everolimus in associazione ad exemestane potrebbe essere utilizzato in una minoranza di pazienti (30-40%), affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica. L'indicatore tiene conto del fatto che i dati di efficacia derivano da uno studio su una popolazione pluritratata, come mostrato dalla sopravvivenza ridotta (2.9 mesi) ottenuta nel braccio di controllo trattato con exemestane, trattamento che non è stato considerato da tutti adeguato rispetto agli standard attuali. Ciò traspare anche dalle votazioni, in cui il Panel risulta sostanzialmente diviso nel suo giudizio finale.

I dati di efficacia dell'associazione sono da considerare trasferibili principalmente su a una popolazione sottoposta a più linee di terapia ormonale e con un buon performance status (PS 0-1).

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo è raccomandabile l'utilizzo di everolimus in associazione ad examestane?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Studio Bolero-2. Baselga J et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone- Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-9

Studio di fase III in doppio cieco di superiorità, interessante 724 pazienti, PS0-2, di età media 62-61 anni, affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, andato in progressione ad un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, sia in fase adiuvante che metastatica, randomizzate 2:1 a ricevere examestane + everolimus o examestane + placebo. L'obiettivo era la PFS che è risultata ad un'analisi ad interim di 6.9 mesi vs 2.8 mesi per il braccio con l'associazione. La valutazione di efficacia centralizzata ha confermato il dato con un miglioramento di 6.5 mesi a vantaggio del braccio con l'associazione. La tossicità di grado 3-4 più frequente è stata la stomatite (8% nel braccio con everolimus vs 1% nel braccio con solo antiaromatasi) seguita da anemia (6% vs <1%), dispnea (4% vs 1%), iperglicemia (4% vs <1%), fatigue (4% vs 1%) e polmonite (3% vs 0%).

Vi è un unico trial in cui la popolazione è eterogenea per il numero di linee di trattamento precedentemente effettuate. E' sostanzialmente una popolazione pluritratata e la progressione libera da malattia ottenuta dal braccio in trattamento con il solo examestane, 2.8 mesi a fronte dei 6.9 mesi ottenuti con la combinazione, sembra darne la conferma. Pertanto il comparator non pare adeguato per questo setting di pazienti, ponendo problemi di trasferibilità dei risultati nella pratica clinica, dal momento che si ritiene siano disponibili, per la popolazione a cui è rivolta la raccomandazione, trattamenti più efficaci (Faslodex, monochemioterapia). Il Panel ha pertanto deciso di ridurre la qualità delle evidenze di due punti.

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

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

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

*Bilancio
Benefici rischi*

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

*Forza della
raccomandazione*

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. (votazione: 8 negativa debole; 5 positiva debole; 1 positiva forte).

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica, dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, everolimus in combinazione con exemestane non **do-
vrebbe essere utilizzato nella maggior parte delle pazienti** dopo una prima linea di trattamento ormonale.

Bibliografia

- Studio Bolero-2. Baselga J et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone- Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012;366:520-9
- EMA. Pertuzumab (Afinitor®). EPAR 2013. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001038/WC500089454.pdf
(ultimo accesso 07/10/2013)

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

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

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

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

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

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