



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**  
**Farmaci biologici per il trattamento del**  
**tumore renale**  
**metastatico o non operabile**  
**in tutte le linee di terapia**

**Sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, pazopanib,**  
**sorafenib ed everolimus**

Aggiornamento gennaio 2012

Le raccomandazioni sul Pazopanib contenute  
nel presente documento sono state aggiornate  
e sono reperibili nel documento DocPTR213 (aprile 2014)

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Arizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
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*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### 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*

## Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.



© Regione Emilia-Romagna 2012  
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 del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

### Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Farmaci biologici per il trattamento del tumore renale metastatico o non operabile in tutte le linee di terapia: sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, pazopanib, sorafenib ed everolimus. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, Aggiornamento gennaio 2012.*

## Premessa

Il tumore a cellule renali rappresenta, in Italia e nel mondo, circa il 3% delle malattie neoplastiche dell'adulto. In termini di mortalità incide per il 2,5% del totale dei decessi per neoplasia nei maschi e dell'1,8% nelle femmine. L'incidenza del tumore del rene si manifesta in crescita nel corso del tempo a fronte però di una riduzione della mortalità. I principali fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'obesità, l'ipertensione. Il tumore a cellule renali comprende più istotipi, che rispondono in modo differente ai trattamenti. Il più rappresentato è quello a cellule chiare (70-80%), seguito dal tumore a cellule papillari (10-15%) ed a cellule cromofobe (3-5%).

Nei pazienti con malattia metastatica o che sono andati incontro a recidiva dopo nefrectomia, la speranza di vita a 5 anni non supera il 10%.

La chemioterapia in questa patologia ha dimostrato scarsa attività, pertanto, negli ultimi 20 anni, il trattamento standard ha compreso interleukina-2 ed interferone (citochine). La prima, in bolo ad alte dosi, si è dimostrata in grado di ottenere un 7% di remissioni complete di malattia in pazienti selezionati ed il secondo, in due grossi trials randomizzati, ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza quando confrontato con il medrossiprogesterone acetato o la vinblastina; tale beneficio è stato confermato anche dai risultati di una revisione della Cochrane del 2005. Entrambi i trattamenti però sono sempre risultati gravati da importate tossicità.

La miglior conoscenza della biologia molecolare ha permesso di individuare due pathways di crescita importanti per il tumore renale metastatico, il vascular endothelial growth factor (VEGF) ed il mammalian target della rapamicina (mTOR). Su di essi sono stati disegnati i nuovi farmaci a bersaglio molecolare in grado di inibire il VEGF, bevacizumab, pazopanib, sunitinib e sorafenib, e l'mTOR, temsirolimus ed everolimus.

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

Sutent<sup>®</sup> (Sunitinib) è indicato nel trattamento del carcinoma renale metastatico o non operabile.

Avastin<sup>®</sup> (Bevacizumab) è indicato in combinazione con interferone alfa-2α in prima linea nel trattamento del carcinoma renale metastatico o non operabile.

Torisel<sup>®</sup> (Temsirolimus) è indicato in prima linea nel trattamento dei pazienti con carcinoma renale metastatico o non operabile a peggior prognosi secondo l' MSKCC risk groups.

Votrient<sup>®</sup> (Pazopanib) e' indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata. (*Approvazione condizionata EMA* )

Nexavar<sup>®</sup> (Sorafenib) è indicato nel trattamento dei pazienti con carcinoma renale metastatico già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2α o con interleukina 2 o che non siano idonei alle suddette terapie.

Afinitor<sup>®</sup> (Everolimus) è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.

### Quesito clinico 1

### I linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **in prima linea**, è raccomandabile l'impiego di **sunitinib** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

### Raccomandazione

**Positiva  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **sunitinib PUO' essere utilizzato in prima linea**, in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità moderata**



**bilancio benefico/rischi favorevole**

Il trattamento con sunitinib ha mostrato un miglioramento sulla PFS di 6 mesi (11 vs 5) e un miglioramento della sopravvivenza globale di poco inferiore alla significatività statistica (26,4 vs 21,8 mesi) rispetto ai pazienti trattati con IFN. Gli eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento sono caratterizzati da diarrea, vomito e hand-foot sindrome, mai eccedenti il 5% di incidenza.

#### **Indicatore di monitoraggio:**

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **sunitinib** è intorno al 60-70% dei pazienti candidati ad un trattamento attivo.

### Quesito clinico 2

### I linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, **in prima linea**, è raccomandabile l'impiego di **temsirrolimus** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

### Raccomandazione

**Positiva  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, **temsirrolimus PUO' essere utilizzato in prima linea**, in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità moderata**



**bilancio benefico/rischi incerto**

Il trattamento con temsirrolimus rispetto al braccio standard con IFN ha mostrato un miglioramento in sopravvivenza globale di 3,6 mesi (10,9 vs 7,3) con una PFS rispettivamente di 3,8 mesi vs 1,9 mesi. Il braccio sperimentale è stato gravato da un aumento di tossicità farmaco correlata.

#### **Indicatore di monitoraggio:**

L'uso di temsirrolimus in prima linea è riservato ai pazienti a scarsa prognosi, che rappresentano circa il 30% della popolazione affetta dal carcinoma renale metastatico e di questi almeno il 50% potrebbero essere sottoposti alla terapia.

### Quesito clinico 3

### I linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **in prima linea**, è raccomandabile l'impiego di **bevacizumab** in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa?

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **bevacizumab NON dovrebbe essere utilizzato** in prima linea in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

Nei due studi disponibili l'aggiunta di bevacizumab ad IFN ha determinato, rispetto al solo IFN, un miglioramento della PFS (4,8 e 3,3 mesi rispettivamente). Tali valutazioni, però, sono state effettuate non in cieco e a tale incremento non consegue un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS). L'anti-VEGF comporta un aumento di tossicità specifica, in particolare di tipo cardiovascolare, che si va ad associare alle già note tossicità da citochine.

#### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **Bevacizumab** associato ad IFN è intorno al 10-20% di pazienti candidati ad un trattamento attivo, ben informati e motivati, a conoscenza delle altre alternative terapeutiche, in buone condizioni generali, senza comorbidità cardiovascolari, in grado di tollerare un trattamento di associazione con citochine.

### Quesito clinico 4

### I linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, sottoposti ad alcun trattamento per la malattia metastatica, è raccomandabile l'impiego, **in pri-**

**Vedi aggiornamento DocPTR213 (aprile 2014)**

more del rene metastatico, che non siano stati sottoposti ad alcun trattamento per la malattia metastatica, è raccomandabile l'impiego, **in pri-**

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **pazopanib**, in prima linea di terapia, **NON dovrebbe essere utilizzato**

Raccomandazione formulata sulla base di:

☆☆☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

Lo studio registrativo ha confrontato pazopanib con placebo, pur in presenza di alternative terapeutiche efficaci, mostrando un aumento della PFS nel braccio di trattamento di 5 mesi sull'intera popolazione e di circa 8 mesi nel sottogruppo dei pazienti naive. I dati sulla OS, esito secondario, non erano disponibili al momento del cut off dello studio. Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, ipertensione, modifiche della pigmentazione dei capelli, nausea, anoressia e vomito. L'analisi della qualità della vita non ha evidenziato differenze dei punteggi tra i pazienti trattati con pazopanib e quelli sottoposti a placebo. Il confronto con il placebo impedisce di collocare il pazopanib nell'ambito di una corretta strategia terapeutica.

#### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **pazopanib** è intorno al 10%

### Quesito clinico 5

### I linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, è raccomandabile l'impiego, **in prima linea, di sorafenib?**

### Raccomandazione

#### Negativa debole

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, in prima linea, **sorafenib NON dovrebbe essere utilizzato.**

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

La popolazione in prima linea non è rappresentata nello studio registrativo. Sorafenib, inoltre, non raggiunge l'endpoint primario (OS) pur confrontandosi con placebo. Nello studio il farmaco sperimentale, anche se complessivamente ben tollerato, determina un incremento di eventi avversi, in particolare cardiovascolari (ipertensione ed ischemia cardiaca), hand-foot sindrome, diarrea e dispnea.

#### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di sorafenib in prima linea è intorno al 10-20% dei pazienti non sono idonei al trattamento con citochine. Questa è una popolazione difficilmente identificabile e che al di fuori di casi singoli, con specifiche comorbidità, potrebbe avere altre alternative terapeutiche più efficaci.

### Quesito clinico 6

### II linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile,

**Vedi aggiornamento DocPTR213 (aprile 2014)**

re del rene metastatico, già sottoposti

### Raccomandazione

#### Negativa debole

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento a base di citochine, **pazopanib** in seconda linea, **NON dovrebbe essere utilizzato.**

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

Lo studio registrativo ha confrontato pazopanib con placebo, pur in presenza di alternative terapeutiche efficaci, mostrando un aumento della PFS nel braccio di trattamento di 5 mesi sull'intera popolazione e di circa 3 mesi nel sottogruppo dei pazienti già trattati con citochine. I dati sulla OS, esito secondario, non erano disponibili al momento del cut off dello studio. Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, ipertensione, modifiche della pigmentazione dei capelli, nausea, anoressia e vomito. L'analisi della qualità della vita non ha evidenziato differenze dei punteggi tra i pazienti trattati con pazopanib e quelli sottoposti a placebo. Esistono problemi di trasferibilità nella pratica clinica dal momento che la popolazione selezionata, pretrattata con citochine, è oggi poco rappresentata per la presenza di alternative efficaci (antiangiogenetici) in prima linea.

#### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **pazopanib** è intorno al 10%.

### Quesito clinico 7

### II linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2a o con interleukina 2, è raccomandabile l'impiego, in **seconda linea**, di **sorafenib**?

#### Raccomandazione

**NON definita**

Il panel per l'utilizzo di sorafenib in seconda linea, nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2a o con interleukina 2, non ha formulato la raccomandazione

*Raccomandazione **NON definita**, il panel risulta diviso in modo sostanziale sulla formulazione della raccomandazione*

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefico/rischi favorevole**

Lo studio registrativo, pur confrontandosi con placebo, non raggiunge l'endpoint primario (OS): il dato diventa statisticamente significativo quando dall'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a trattamento attivo. Il farmaco sperimentale determina un peggioramento di tossicità quale ipertensione, hand-foot sindrome, diarrea, dispnea e ischemia cardiaca.

#### Indicatore di monitoraggio:

Il **sorafenib** ha indicazione in pazienti in progressione alle citochine: questa è una popolazione che oggi non rappresenta più la comune pratica clinica essendo il primo farmaco di scelta un anti VEGF. Questa anomalia è ben espressa dall'incertezza con cui è stata votata dal panel la forza della raccomandazione: 5 → positiva debole e 4 → negativa debole. **Pertanto si ritiene opportuno limitarne l'utilizzo a pochi casi ben selezionati, informati e motivati.**

### Quesito clinico 8

### II linea di terapia

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in **seconda linea**, in progressione dopo o durante trattamento con un anti-VEGF, è raccomandabile l'impiego di **everolimus**?

#### Raccomandazione

**Positiva debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in progressione di malattia dopo o durante trattamento con un anti-VEGF, **everolimus PUO' essere utilizzato in seconda linea.**

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★★★☆ **evidenze considerate di qualità moderata**



**bilancio benefico/rischi incerto**

Everolimus ha ottenuto, in pazienti pretrattati, un miglioramento della PFS di 2.1 mesi (endpoint surrogato), valutazione pianificata ad interim dopo il 60% di eventi osservati. Il trattamento sperimentale non sembra incidere sulla qualità di vita, anche se gli eventi avversi di grado 3-4 sono statisticamente maggiori tra i pazienti trattati con everolimus.

#### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di everolimus è intorno al 50% dei pazienti in seconda linea di terapia.

## Indice

Presentazione	pag. 9
Contesto clinico	pag. 9
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro I linea di terapia</b>	
Quesito clinico 1- sunitinib in prima linea	pag. 8
Quesito clinico 2 – temsirolimus in prima linea	pag. 13 pag. 15
Quesito clinico 3 – bevacizumab + Interferone in prima linea	
Quesito clinico 4 - pazopanib in prima linea	pag. 18
Quesito clinico 5 – sorafenib in prima linea	pag. 20
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro II linea di terapia</b>	
Quesito clinico 6 - pazopanib in seconda linea	pag. 22
Quesito clinico 7 – sorafenib in seconda linea	pag. 24
Quesito clinico 8 – everolimus in seconda linea	pag. 26
<i>Bibliografia</i>	pag. 30
Appendice 1 – metodologia	pag. 31
Appendice 2 – definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 32
Appendice 3 – tabelle delle evidenze	pag. 33

## Legenda

Qualità delle evidenze:

- ★★★★★ alta
- ★★★★☆ moderata
- ★★★☆☆ bassa
- ★★☆☆☆ molto bassa

Valutazione benefici/rischi:

- 😊 favorevole
- 😐 incerto
- ☹ sfavorevole



## Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento del tumore renale metastatico o non operabile, in tutte le linee di terapia, 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, 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.

## Contesto clinico

Il tumore a cellule renali rappresenta, in Italia e nel mondo, circa il 3% delle malattie neoplastiche dell'adulto. In termini di mortalità incide per il 2,5% del totale dei decessi per neoplasia nei maschi e dell'1,8% nelle femmine. L'incidenza del tumore del rene si manifesta in crescita nel corso del tempo a fronte però di una riduzione della mortalità. Il rischio di avere una diagnosi di tumore del rene nel corso della vita (tra 0 e 74 anni) è di 16,2‰ fra gli uomini e di 6,8‰ fra le donne, rischio che aumenta proporzionalmente con il crescere dell'età (range mediano 50-70 anni). I principali fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'obesità, l'ipertensione. Altre potenziali cause ambientali possono essere l'assunzione protratta di acetaminofene ed altri antidolorifici, e l'esposizione all'asbesto. Circa il 2-3% dei casi è ereditario e determinato principalmente da un'anomalia di un tumor suppressor gene identificato sul cromosoma 3 (3p25-26) che caratterizza la Sindrome di von Hippel-Lindau. Alterazioni del gene VHL si riscontrano però anche in diversi pazienti affetti da forme sporadiche, non ereditarie. Il tumore a cellule renali comprende più istotipi, che rispondono in modo differente ai trattamenti. Il più rappresentato è quello a cellule chiare (70-80%), seguito dal tumore a cellule papillari (10-15%) ed a cellule cromofobe (3-5%).

I pazienti che si presentano alla diagnosi con una malattia limitata al rene, e pertanto operabili radicalmente, hanno una sopravvivenza a 5 anni dell'85%. Nei pazienti con malattia metastatica o che sono andati incontro a recidiva dopo nefrectomia, la speranza di vita a 5 anni non supera il 10%. La chemioterapia in questa patologia ha dimostrato scarsa attività, pertanto, negli ultimi 20 anni, il trattamento standard ha compreso interleukina-2 ed interferone (citochine). La prima, in bolo ad alte dosi, si è dimostrata in grado di ottenere un 7% di remissioni complete di malattia in pazienti selezionati (Fyfe G, Fisher RI, Rosemberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukine-2 therapy. J Clin Oncol 1995;13:688-96) ed il secondo, in due grossi trials randomizzati, ha ottenuto un miglioramento della sopravvivenza quando confrontato con il medrossiprogesterone acetato o la vinblastina, beneficio confermato anche da una revisione della Cochrane del 2005. Entrambi i trattamenti però sono sempre risultati gravati da importate tossicità. La miglior conoscenza della biologia molecolare ha permesso di individuare due pathways di crescita importanti per il tumore renale metastatico, il vascular endothelial growth factor (VEGF) ed il mammalian target della rapamicina (mTOR). Su di essi sono stati disegnati i nuovi farmaci a bersaglio molecolare in grado di inibire il VEGF, bevacizumab, pazopanib, sunitinib e sorafenib, e l' mTOR, temsirolimus ed everolimus. Le linee guida sul tumore renale più aggiornate al momento sono quelle NCCN (V.1.2012) e del Cancer Care Ontario (#3-8-4 del 2009). Quelle ESMO sono datate settembre 2008, mentre quelle AIOM per ora non hanno previsto una revisione sul trattamento del tumore renale. Il NICE nell'agosto 2009 ha pubblicato una valutazione complessiva delle target therapy in prima e seconda linea nel trattamento del carcinoma renale metastatico.

## Quesito Clinico 1

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **in prima linea**, è raccomandabile l'impiego di **sunitinib** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: sunitinib

Sull'impiego del sunitinib in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa è stato reperito un solo studio (l'analisi finale dei risultati è stata pubblicata successivamente, *Motzer, JCO 2009*). Si riporta di seguito una breve descrizione dello studio e la valutazione della qualità metodologica.

**Motzer RJ, et al. (NEJM 2007)** "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 356(2): 115-124.

Lo studio di Motzer è uno studio di fase III che ha reclutato 750 pazienti con RCC a cellule chiare, con età mediana di 60 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, PS 0-1, con score prognostico MSKCC buono o moderato. 375 pazienti sono stati randomizzati a ricevere sunitinib alla dose di 50 mg die per 4 settimane e 2 successive settimane di riposo. 375 pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFN (3M UI x 3 volte alla settimana -1° settimana, 6 M UI -2° settimana, indi 9 M UI successivamente). L'endpoint primario dello studio era PFS; gli endpoints secondari: OR, OS, HRQoL, sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica. La durata mediana del trattamento è stata di 6 e 4 mesi rispettivamente nel braccio sunitinib ed IFN; mentre le ragioni per la sospensione della terapia sono state la PD nel 25% e 45%, eventi avversi nel 8% e 13% e ritiro del consenso nel 1% e 8% rispettivamente. Gli eventi avversi correlati al trattamento, di grado 3-4, più frequenti nel braccio IFN sono stati la fatigue (12% vs 7%), mentre nel braccio sunitinib sono risultati più frequenti diarrea (5% vs 0), vomito (4% vs 1%), Hand-foot Sindrome (5% vs 0). Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è stato del 38% e 32% rispettivamente nel braccio con sunitinib e interferone alfa; il 32% e 21% dei pazienti, rispettivamente nei due bracci, ha ridotto la dose per eventi avversi. I risultati di efficacia in termini di PFS sono stati di 11 mesi vs 5 mesi e di OR 31% vs 6%, di OS 26,4 vs 21,8 mesi (aggiornamento ASCO 2008, dati pubblicati da Motzer et al. JCO 2009) rispettivamente nel braccio sunitinib ed IFN. La HRQoL è stata significativamente migliore ( $p < 0,001$ ) nel braccio sunitinib. La PFS era più lunga nel braccio sunitinib in tutte e 3 le categorie prognostiche, tuttavia la quota di pazienti con MSKCC score 3 non eccedeva il 7%.

Referenza	Tipo di studio	Trattamento	Controllo attivo	Esito principale	Esito secondario
Motzer RJ, NEJM 2007	RCT di fase III, verso IFN-alfa, in aperto	sunitinib (50 mg/die in monosomministrazione per 4 settimane a cicli ripetuti di 6 settimane) 375 pz.	IFN-alfa 9 MU sc x3/settimana 375 pz.	PFS	ORR OS qualità di vita tossicità
Motzer RJ, JCO 2009	Aggiornamento di Motzer RJ, NEJM 2007, analisi finale dei dati	sunitinib (50 mg/die in monosomministrazione per 4 settimane a cicli ripetuti di 6 settimane) 375 pz.	IFN-alfa 9 MU sc x3/settimana 375 pz.	PFS	ORR OS qualità di vita* tossicità

\*dato non riportato

Tabella 1: Studi disponibili per sunitinib nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea.

### **Risk of bias**

Si tratta di uno studio di fase III di adeguate dimensioni, la qualità globale delle evidenze è stata considerata **MODERATA** (downgrade complessivo di un punto) per i seguenti principali motivi:

- a) la valutazione completa degli esiti è stata fatta dagli sperimentatori (treating physicians) che non erano in cieco rispetto agli effetti trattamento-specifici;
- b) non viene descritta la modalità di nascondimento della lista di allocazione al trattamento-allocation concealment.

**Coerenza tra studi:** non applicabile

**Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

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

### **In conclusione**

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal panel **MODERATA**.

### **Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel**

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di sunitinib.

*Bilancio  
benefici rischi*  
**FAVOREVOLE**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato: FAVOREVOLE.  
In particolare 8 membri hanno espresso un giudizio di "favorevole" e 1 membro ha espresso un giudizio "incerto".

*Forza della rac-  
comandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita: POSITIVA DEBOLE.  
In particolare 7 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 2 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte".

### **Raccomandazione**

**Positiva  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **sunitinib PUO' essere utilizzato in prima linea**, in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità moderata**



**bilancio benefici/rischi favorevole**

### **Indicatore di monitoraggio**

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **sunitinib** è intorno al 60-70% dei pazienti candidati ad un trattamento attivo.

Quesito  
Clinico 2

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, **in prima linea**, è raccomandabile l'impiego di **temsirolimus** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: temsirolimus

Sull'impiego del temsirolimus in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa è stato reperito un solo studio. Si riporta di seguito una breve descrizione dello studio e la valutazione della qualità metodologica.

**Hudes G, et al. (NEJM 2007)** "Temsirrolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 356(22):2271-81.

Lo studio di Hudes è uno studio di fase III che ha reclutato 626 pazienti affetti da RCC con prevalente istologia a cellule chiare (80%), con età mediana di 60 anni e 70% dei pazienti con età ≤ 65 anni, con malattia metastatica incluse le metastasi SNC se stabili clinicamente e non richiedenti steroidi, KPS ≤ 60 (ECOG PS 0-2), con score prognostico MSKCC modificato con almeno 3 su 6 fattori negativi. 209 pazienti sono stati randomizzati a ricevere temsirolimus alla dose di 25 mg alla settimana. 207 pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFN (3M UI x 3 volte alla settimana -1° settimana, 9 M UI -2° settimana, quindi 18 M UI successivamente). 210 pazienti sono stati randomizzati a ricevere una combinazione di temsirolimus alla dose di 15 mg alla settimana e IFN (3M UI x 3 volte alla settimana, indi 6 M UI successivamente). Il trattamento è stato pianificato fino a progressione di malattia o alla comparsa di eventi avversi intollerabili. Circa l'80% dei pazienti presentava un KPS di 60-70 e i 2/3 erano stati sottoposti a nefrectomia. L'endpoint primario dello studio era OS, i secondari PFS, OR, Clinical Benefit (OR+ SD ad almeno 24 settimane). L'analisi dello studio era eseguita sulla popolazione ITT. I risultati riportati sono relativi a temsirolimus ed interferone da soli, in quanto il braccio di combinazione è risultato inferiore al solo temsirolimus. La durata mediana del trattamento è stata di 17 settimane nel braccio temsirolimus e 8 settimane nel braccio IFN; mentre si è verificata una sospensione della terapia correlata ad eventi avversi nel 7% e 14% e a peggioramento dei sintomi nel 7% e 14% rispettivamente. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-4 erano del 26% nel braccio contenente IFN e 11% nel braccio con solo temsirolimus, in particolare in quest'ultimo erano più frequenti iperglicemia (11% vs 2%), ipercolesterolemia, edema periferico (2% vs 0%), dispnea (9% vs 6%), dolore (5% vs 2%), rash (4% vs 0%), mentre astenia era più frequente nei bracci con IFN (26% vs 11%). Efficacia: OS 10,9 mesi vs 7,3 mesi, OR 8,6%, 4,8%, PFS 3,8 vs 1,9 mesi, Clinical Benefit 32,1% vs 15,5% rispettivamente nel braccio temsirolimus e IFN.

Ref.	Tipo di studio	Trattamento	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Hudes G, NEJM 2007	RCT di fase III, cecità non dichiarata	Temsirrolimus 25 mg ev/ settimana 209 pz.	Temsirrolimus 15 mg ev/settimana + IFN-alfa 6 MIU 3 volte/settimana 210 pz.	IFN-alfa, inizialmente 3 MIU sc 3 volte/settimana aumentati fino a 18 MIU sc 3 volte/settimana - dose raggiunta in 3 settimane (207 pz.)	OS	PFS ORR Clinical Benefit Rate tossicità

Tabella 2: studi disponibili per temsirolimus nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea.

**Risk of bias**

Il Panel ha considerato che si è avuta una perdita delle valutazioni indipendenti sulle immagini radiografiche per la PFS (34% di immagini in meno rispetto alle valutazioni degli sperimentatori).

**Trasferibilità nella pratica clinica:** il comparator utilizzato nello studio, interferone ad alti dosaggi (fino a 18 MUI somministrato tre volte a settimana), risulta essere un dosaggio gravato da tossicità elevata e non rappresenta la scelta ottimale nella normale pratica clinica.

**Coerenza tra studi:** non applicabile

**Stime imprecise:** niente da rilevare

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

**In conclusione**

**Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel**

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di temsirolimus.

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "incerto" e 3 membri hanno espresso un giudizio "favorevole".

*Forza della raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE. In particolare 7 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 2 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole".

**Raccomandazione**

**Positiva  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, **temsirolimus PUO' essere utilizzato in prima linea**, in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità moderata**



**bilancio benefici/rischi incerto**

**Indicatore di monitoraggio**

L'uso di temsirolimus in prima linea è riservato ai pazienti a scarsa prognosi, che rappresentano circa il 30% della popolazione affetta dal carcinoma renale metastatico e di questi almeno il 50% potrebbero essere sottoposti alla terapia.

Quesito  
Clinico 3

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di **bevacizumab** in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa?

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: bevacizumab

Gli studi selezionati sull'impiego del bevacizumab in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa sono due, si riporta di seguito una breve descrizione degli studi disponibili e la valutazione sulla qualità metodologica.

**Escudier B, et al. (Lancet 2007).** "Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial." Lancet 370(9605): 2103-11.

Si tratta di uno studio di fase III in doppio cieco controllato con placebo che ha reclutato 649 pazienti con RCC con istologia prevalente (>50%) a cellule chiare, con età mediana di 60 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, KPS = 70, in assenza di recente intervento chirurgico maggiore, ipertensione non controllata pur con farmaci, significativa malattia cardiovascolare o trattamento cronico con corticosteroidi. 327 pazienti sono stati randomizzati a ricevere bevacizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane e IFN 9 M UI x 3 volte alla settimana (dose raggiunta entro 2 settimane) per 52 settimane o fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. 322 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo ed IFN con le stesse modalità sopra riportate. L'endpoint primario dello studio era la Overall Survival (OS), i secondari progression free survival (PFS), objective rate (OR) e sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'esito primario, tuttavia, a fronte del potenziale cross-over cui sarebbero stati sottoposti i pazienti in progressione di malattia, in relazione ai subentranti risultati di altri studi con altre molecole, gli sperimentatori, in accordo con le Agenzie regolatorie, decisero di presentare i risultati della analisi prespecificata relativa a PFS. Pertanto lo studio fu emendato per essere "unblinded" al momento dell'analisi PFS. I risultati sono così riassumibili: la durata mediana del trattamento con bevacizumab nel braccio d'intervento è stata di 9,7 mesi rispetto ai 5,1 mesi con placebo nel braccio di controllo. La durata mediana del trattamento con IFN è stata di 7,8 e 4,6 mesi rispettivamente nel braccio bevacizumab e placebo; gli eventi avversi responsabili di sospensione della terapia si sono verificati nel 28% e 12% rispettivamente.

Efficacia: PFS mediana 10,2 mesi vs 5,4 mesi, OR 31% vs 13%. La sopravvivenza globale (OS) mediana, secondo l'aggiornamento presentato all'ASCO 2009, è risultata di 23,3 mesi vs 21,3 mesi rispettivamente nel braccio bevacizumab e placebo (p=ns). La PFS era più lunga nel braccio bevacizumab in tutte e 3 le categorie prognostiche, tuttavia la quota di pazienti con MSKCC score pari a 3 non eccedeva il 9%. Gli eventi avversi di grado 3-4 erano del 29% e 16% rispettivamente nel braccio bevacizumab e placebo, in particolare gli eventi più frequenti nel braccio di trattamento con bevacizumab erano fatigue (12% vs 8%), astenia (10% vs 7%), ipertensione (3% vs <1%), proteinuria (7% vs 0%), depressione (3% vs 1%) e VTE (2% vs <1%).

Referenza	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Escudier B, Lancet 2007	RCT di fase III, in doppio cieco, (apertura del cieco al momento dell'analisi finale dei dati relativi alla PFS)	Bevacizumab (10 mg/kg ev ogni 2 settimane) + IFN alfa-2a (9 MIU 3 volte/settimana) 327 pz.	IFN alfa-2a (9 MIU 3 volte/settimana) + placebo 322 pz.	OS*	PFS* ORR tossicità
Rini BI, JCO 2008	RCT di fase III, in aperto.	Bevacizumab (10 mg/kg ev ogni 2 settimane) + IFN (9 MIU sc 3 volte/settimana) 369 pz.	IFN (9 MIU sc 3 volte/settimana) 363 pz.	OS**	PFS ORR tossicità

\* l'esito principale è stato modificato nel corso dello studio da OS a PFS  
\*\* Sulla base dei risultati dello studio AVOREN il Data Safety Monitoring Board ha deciso autonomamente di rilasciare i dati di PFS ma non quelli di OS

Tabella 3: studi disponibili per Bevacizumab+INF alfa, nel carcinoma renale metastatico in prima linea.

### **Risk of bias**

Si tratta di uno studio di fase III, in cui l'endpoint primario è stato modificato nel corso dello studio da OS a PFS, i risultati sulla sopravvivenza globale derivano da una interim analysis e pertanto a rischio di una possibile sovrastima dell'effetto.

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** (downgrade di un punto) per i motivi sopra riportati.

**Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare

**Stime imprecise:** nulla da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

**Coerenza tra studi:** nulla da rilevare

**Rini BI, et al. (JCO 2008)** "Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206." *J Clin Oncol* 26(33): 5422-8.

È uno studio di fase III in aperto che ha reclutato 732 pazienti con RCC con istologia a cellule chiare, con età mediana di 61 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, KPS 70, in assenza di storia di trombosi venosa entro 12 mesi o trombosi arteriosa, ipertensione non controllata pur con farmaci, significativa malattia cardiovascolare o trattamento cronico con corticosteroidi, ulcere fratture ossee, difetti di cicatrizzazione. 369 pazienti sono stati randomizzati a ricevere bevacizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane e IFN 9 M UI x 3 volte alla settimana fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso. 363 pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFN come sopra. L'85% dei pazienti sottoposti a nefrectomia. L'endpoint primario dello studio era OS, gli endpoint secondari PFS, ORR, sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario, con un approccio ITT. Anche tale studio a fronte della pubblicazione dei risultati dello studio AVOREN è stato poi emendato per essere "unblinded" al momento dell'analisi PFS e non OS. I risultati sono così riassumibili: la durata mediana del trattamento è stata di 6 mesi e 3 mesi rispettivamente nel braccio bevacizumab e solo IFN; mentre le ragioni per la sospensione della terapia sono state la progressione di malattia nel 56% e 61%, eventi avversi nel 24% e 19% e rifiuto ad ulteriore terapia nel 11% e 9% rispettivamente. Relativamente agli eventi avversi, quelli di grado 3-4 erano del 79% e 61% rispettivamente nel braccio bevacizumab e solo IFN, in particolare in questo ultimo erano meno frequenti "fatigue" (30% vs 37%) e nausea (4% vs 7%), mentre nel braccio bevacizumab erano più frequenti ipertensione (10% vs 0%), proteinuria (15% vs 0%), perdita di peso (4% vs 1%), dispnea (6% vs 3%), disfunzione ventricolare sinistra (2% vs 0%), ischemia cardiaca (1% vs 0%), VTE (2% vs 1%). Efficacia: la PFS mediana 8,5 mesi vs 5,2 mesi (HR= 0.71; 95%CI: 0.61-83), OR: 25,5% vs 13,1%. Il dato sulla sopravvivenza, disponibile nell'aggiornamento presentato all'ASCO 2009 in forma di abstract, mostra una mediana di OS di 18,3 mesi vs 17,4 mesi rispettivamente nel braccio bevacizumab + IFN e solo IFN (HR= 0.86; 95%CI: 0.73-1.01; p=ns). La PFS era più lunga nel braccio bevacizumab in tutte e 3 le categorie prognostiche, tuttavia la quota di pazienti con MSKCC score 3 non eccedeva il 10%. I limiti dello studio dichiarati dagli stessi autori sono studio non controllato con placebo, mancanza della cecità e di una revisione indipendente delle immagini radiologiche.

### **Risk of bias:**

a) il trial non è in cieco x la PSF

b) non vi è stata una valutazione indipendente delle indagini radiologiche.

**Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare

**Stime imprecise:** nulla da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

**Coerenza tra studi:** nulla da rilevare

### **In conclusione**

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **BASSA**



## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa.

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

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

*Forza della raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 3 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole".

## Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **bevacizumab NON dovrebbe essere utilizzato** in prima linea in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

## Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **bevacizumab** associato ad IFN è intorno al 10-20% di pazienti candidati ad un trattamento attivo, ben informati e motivati, a conoscenza delle altre alternative terapeutiche, in buone condizioni generali, senza comorbidità cardiovascolari, in grado di tollerare un trattamento di associazione con citochine.



**Quesito  
Clinico 4**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano stati sottoposti ad alcun trattamento per la malattia metastatica, è raccomandabile l'impiego, **in prima linea**, di **pazopanib**?

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

Di seguito si riporta l'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di pazopanib in prima linea per il trattamento del carcinoma renale avanzato o metastatico.

**Sternberg CN, et al. (JCO 2010)**

È uno studio di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 435 pazienti (233 naive e 202 precedentemente trattati con citochine) affetti da RCC con istologia prevalentemente a cellule chiare, già sottoposti ad una prima linea terapeutica contenente citochine (dopo l'arruolamento di 7 pz il protocollo è stato emendato e sono stati arruolati anche pazienti naive) con età mediana di 59-60 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi a livello del SNC, PS 0-1 (ECOG). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere pazopanib alla dose di 800 mg al giorno o placebo continuativamente fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario dello studio era la PFS, i secondari erano: OS, ORR, il tempo alla progressione e la sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario. La PFS mediana, valutata nella popolazione ITT, è statisticamente migliore nel gruppo trattato con pazopanib rispetto a quello sottoposto a placebo (9.2 v 4.2 mesi; HR=0.46; 95% CI: 0.34-0.62;  $P < .0001$ ); nella popolazione naive la PFS è stata di 11.1 v 2.8 mesi (HR= 0.40; 95% CI: 0.27-0.60;  $p < .0001$ ) e in quella precedentemente trattata con citochine di 7.4 vs 4.2 mesi (HR= 0.54; 95% CI: 0.35-0.84;  $p < .001$ ). La valutazione della OS è ancora in corso, al tempo del cut off dello studio gli eventi raggiunti (176 dei 247 richiesti) non consentivano di stimare la sopravvivenza globale.

L'ORR è stato del 30% con il pazopanib rispetto ad un 3% con il placebo ( $p < .001$ ). La durata di risposta mediana al trattamento con pazopanib è stata superiore ad un anno. Con il farmaco sperimentale gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, ipertensione, modifiche della pigmentazione dei capelli, nausea, anoressia e vomito. Non si sono evidenziate però modifiche statisticamente significative nella qualità della vita tra i pazienti trattati con pazopanib e quelli sottoposti a placebo.

**Risk of bias:**

il farmaco sperimentale è stato confrontato con placebo pur in presenza di alternative terapeutiche efficaci (sunitinib, sorafenib, bevacizumab).

**Stime imprecise:** il campione di popolazione naive (233 pz) è piccolo e solleva dubbi di imprecisione sulla stima dei benefici.

**Coerenza tra studi:** niente da rilevare

**Trasferibilità nella pratica clinica:** si evidenzia un problema di trasferibilità del risultato alla pratica clinica rispetto al quesito (terapia di prima linea), in quanto lo studio disponibile valuta il trattamento in una popolazione costituita per circa il 47% da pazienti già pretrattati con citochine.

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

**In conclusione**

la qualità globale delle evidenze è stata giudicata dal panel **BASSA** in quanto le informazioni derivano da un unico studio di fase 3, di piccola dimensione, in cui pazopanib è stato confrontato con placebo, pur in presenza di alternative terapeutiche efficaci. Si evidenzia pertanto un problema di adeguatezza del comparator utilizzato e di trasferibilità alla pratica clinica poiché il confronto con placebo non consente di collocare il farmaco nell'ambito di una strategia terapeutica.

Referenza	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Sternberg C, JCO 2010	RCT di fase III in doppio cieco, controllato con placebo,	Pazopanib (800 mg/die) 290 pz.	Placebo 145 pz.	Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	OS ORR tossicità

Tabella 4: studi disponibili per pazopanib, nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea.

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (8 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di pazopanib.

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "incerto" e 2 membri hanno espresso un giudizio "favorevole".

*Forza della raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 2 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

## Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **pazopanib**, in prima linea di terapia, **NON dovrebbe essere utilizzato**

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

## Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **pazopanib** è intorno al 10%

Quesito  
Clinico 5

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, è raccomandabile l'impiego, in prima linea, di **sorafenib**?

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

Si riporta di seguito l'unico studio disponibile (studio registrativo) del sorafenib nei pazienti con tumore renale a cellule chiare metastatico.

**Escudier B, et al. (NEJM 2007)** "Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma". *N Engl J Med* 356(2): 125-34.

E' uno studio di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo che ha reclutato 903 pazienti con RCC con istologia a cellule chiare, sottoposti a nefrectomia e progrediti entro 8 mesi dopo una prima linea terapeutica contenente citochine e/o radioterapia, con età mediana di 59 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, PS 0-1 (ECOG), con score prognostico MSKCC buono o intermedio, in assenza di precedente terapia con farmaci antiangiogenetici. 451 pazienti sono stati randomizzati a ricevere sorafenib alla dose di 400 mg due volte al giorno continuativamente fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. 452 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo con pari modalità. L'endpoint primario dello studio era OS, i secondari erano: PFS, OR e sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario. Efficacia: i risultati sono così riassumibili: ad un follow-up mediano di 6,6 mesi la OS attuariale mediana con sorafenib era non raggiunta, mentre era di 14,7 mesi nel braccio Placebo; PFS mediana era di 5,5 e 2,8 mesi rispettivamente. Nel gruppo Sorafenib CR<1%, PR 10%, SD 74%, mentre nel gruppo placebo PR 2%, SD 53%. La durata mediana della terapia era di 23 e 12 settimane rispettivamente nel braccio sorafenib e placebo. La proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento era del 10% e 8% rispettivamente nel braccio sorafenib e placebo. Le ragioni per la interruzione della terapia sono state principalmente di tipo dermatologico (Hand-foot Sindrome, rash), diarrea e dispnea. Relativamente agli eventi avversi di grado 3-4 nel braccio Sorafenib erano più frequenti ipertensione (4% vs <1%), Hand-foot Sindrome (6% vs 0%), diarrea (2% vs 1%), dispnea (4% vs 2%), ischemia cardiaca (3% vs <1%).

Dall'analisi aggiornata, dopo un follow-up di 22.6 mesi la differenza fra i due bracci in termini di sopravvivenza globale, nella popolazione ITT, non risulta statisticamente significativa. Anche con il prolungarsi del follow up, la tossicità si mantiene complessivamente accettabile e caratterizzata da eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione), cutanei (hand-foot sdr), intestinali (diarrea) e respiratori (dispnea).

Referenza	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Escudier B, NEJM 2007	RCT di fase III, doppio cieco (crossover a studio in corso, con apertura del cieco, all'analisi dei dati relativi alla PFS (gennaio 2005))	Sorafenib (400 mg x 2/ die) 451 pz.	Placebo 452 pz.	sopravvivenza globale (OS)	PFS ORR tossicità
Escudier B, JCO 2009	Aggiornamento dello studio di Escudier B, NEJM 2007, analisi dei dati dopo follow up di 16 mesi dal crossover	Sorafenib (400 mg x 2/ die)	Placebo	sopravvivenza globale (OS)	tossicità

Tabella 5: studi disponibili per sorafenib nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea.

### Risk of bias:

Il trial è stato interrotto prima del previsto "for benefit" e i risultati, derivati da una analisi ad interim, hanno documentato un miglioramento della PFS. L'endpoint primario dello studio, la OS, viene presentata nell'aggiornamento pubblicato su JCO 2009: la differenza fra i due bracci non è statisticamente significativa nella popolazione ITT (possibile crossover confounding). Il dato raggiunge la significatività statistica quando nell'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a sorafenib (possibile bias di popolazione).

**Trasferibilità nella pratica clinica:** si evidenzia un problema di trasferibilità del risultato alla pratica clinica rispetto al quesito posto (terapia di prima linea), in quanto lo studio disponibile valuta il trattamento in seconda linea: in pazienti in cui ha fallito un precedente trattamento con citochine o radioterapia.

**Stime imprecise:** nulla da rilevare

**Coerenza tra studi:** non applicabile

**Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

### In conclusione

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli outcome di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **BASSA**

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di sorafenib.

Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "incerto", 2 membri hanno espresso un giudizio "favorevole" e 1 "sfavorevole"

Forza della raccomandazione

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. In particolare 5 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole", 3 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 1 di "negativa forte"

## Raccomandazione

Negativa  
debole

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, in prima linea, **sorafenib NON dovrebbe essere utilizzato.**

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

## Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di sorafenib in prima linea è intorno al 10-20% dei pazienti non sono idonei al trattamento con citochine. Questa è una popolazione difficilmente identificabile e che al di fuori di casi singoli, con specifiche comorbidità, potrebbe avere altre alternative terapeutiche più efficaci.

### Quesito Clinico 6

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti ad un trattamento a base di citochine, è raccomandabile l'impiego, **in seconda linea**, di **pazopanib**?

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: pazopanib

Le evidenze disponibili per il pazopanib nel tumore renale metastatico o non operabile in seconda linea di terapia fanno riferimento principalmente allo studio registrativo (Sternberg CN, et al. JCO 2010) che include pazienti in prima e seconda linea di terapia. La descrizione dello studio è riportata nella sezione relativa al quesito clinico 4.

Referenza	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Sternberg C, JCO 2010	RCT di fase III in doppio cieco, controllato con placebo,	Pazopanib (800 mg/die) 290 pz.	Placebo 145 pz.	Sopravvivenza libera da malattia (PFS)	OS ORR tossicità

Tabella 6: studi disponibili per pazopanib nel trattamento del carcinoma renale metastatico in seconda linea.

#### Risk of bias

il farmaco sperimentale è stato confrontato con placebo pur in presenza di alternative terapeutiche efficaci (sunitinib, sorafenib, bevacizumab).

*Stime imprecise:* il campione di popolazione naive (233 pz) è piccolo e solleva dubbi di imprecisione sulla stima dei benefici

*Coerenza tra studi:* niente da rilevare

*Trasferibilità nella pratica clinica:* si evidenzia un problema di trasferibilità del risultato alla pratica clinica rispetto al quesito posto (terapia di prima linea), in quanto lo studio disponibile valuta il trattamento in una popolazione costituita per circa il 47% da pazienti già pretrattati con citochine.

*Rischio di mancata pubblicazione:* improbabile

#### In conclusione

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata dal panel **BASSA** in quanto le informazioni derivano da un unico studio di fase 3, di piccola dimensione, in cui pazopanib è stato confrontato con placebo, pur in presenza di alternative terapeutiche efficaci. Si evidenzia pertanto un problema di adeguatezza del comparator utilizzato e di trasferibilità alla pratica clinica poiché il confronto con placebo non consente di collocare il farmaco nell'ambito di una strategia terapeutica.

### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (8 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di pazopanib.

#### Bilancio Benefici rischi INCERTO

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

#### Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE. In particolare 5 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 3 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento a base di citochine, **pazopanib** in seconda linea, **NON dovrebbe essere utilizzato.**

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi incerto**

### Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di **pazopanib** è intorno al 10%

Quesito  
Clinico 7

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile è raccomandato l'impiego, **in seconda linea**, di **sorafenib** dopo aver ricevuto citochine come trattamento di prima linea?

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

Sull'impiego del sorafenib dopo aver ricevuto citochine come trattamento di prima linea è stato reperito un solo studio, i cui dati di sopravvivenza sono stati aggiornati con un follow-up di 22.6 mesi (Escudier JCO 2009). Si riporta di seguito una breve descrizione dei benefici e rischi dello studio selezionato e la valutazione sulla qualità metodologica; si tratta dello stesso studio riportato per il quesito n. 5 su sorafenib in prima linea.

**Escudier B, et al. (NEJM 2007)** "Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma." *N Engl J Med* 356(2): 125-34.

Lo studio di Escudier è uno studio di fase III in doppio cieco controllato con placebo che ha reclutato 903 pazienti con RCC con istologia a cellule chiare, sottoposti a nefrectomia e progrediti entro 8 mesi dopo una prima linea terapeutica contenente citochine e/o radioterapia, con età mediana di 59 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, PS 0-1 (ECOG), con score prognostico MSKCC buono o intermedio, in assenza di precedente terapia con farmaci antiangiogenetici. 451 pz sono stati randomizzati a ricevere Sorafenib alla dose di 400 mg due volte al giorno continuativamente fino a PD o tossicità inaccettabile. 452 pz sono stati randomizzati a ricevere placebo con pari modalità. L'endpoint primario dello studio era OS, i secondari erano: PFS, OR e sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario. Efficacia: i risultati sono così riassumibili: ad un follow-up mediano di 6,6 mesi la OS attuariale mediana con Sorafenib era non raggiunta, mentre era di 14,7 mesi nel braccio placebo; PFS mediana era di 5,5 e 2,8 mesi rispettivamente. Nel gruppo Sorafenib CR<1%, PR 10%, SD 74%, mentre nel gruppo placebo PR 2%, SD 53%. La durata mediana della terapia era di 23 e 12 settimane rispettivamente nel braccio sorafenib e placebo. La proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento era del 10% e 8% rispettivamente nel braccio Sorafenib e placebo. Le ragioni per la interruzione della terapia sono state principalmente di tipo dermatologico (Hand-foot Sindrome, rash), diarrea e dispnea. Relativamente agli eventi avversi di grado 3-4 nel braccio Sorafenib erano più frequenti ipertensione (4% vs <1%), Hand-foot Sindrome (6% vs 0%), diarrea (2% vs 1%), dispnea (4% vs 2%), ischemia cardiaca (3% vs <1%). Dall'analisi aggiornata, dopo un follow-up di 22.6 mesi la differenza fra i due bracci in termini di sopravvivenza globale, nella popolazione ITT, non risulta statisticamente significativa. Anche con il prolungarsi del follow up, la tossicità si mantiene complessivamente accettabile e caratterizzata da eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione), cutanei (hand-foot sdr), intestinali (diarrea) e respiratori (dispnea).

Referenza	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Escudier B, NEJM 2007	RCT di fase III, doppio cieco (crossover a studio in corso, con apertura del cieco, all'analisi dei dati relativi alla PFS (gennaio 2005)	Sorafenib (400 mg x 2/ die) 451 pz.	Placebo 452 pz.	sopravvivenza globale (OS)	PFS ORR tossicità
Escudier B, JCO 2009	Aggiornamento dello studio di Escudier B, NEJM 2007, analisi dei dati dopo follow up di 16 mesi dal crossover	Sorafenib (400 mg x 2/ die)	Placebo	sopravvivenza globale (OS)	tossicità

Tabella 7: studi disponibili per sorafenib nel trattamento del carcinoma renale metastatico in seconda linea

#### Risk of bias:

Il trial è stato interrotto prima del previsto "for benefit" e i risultati, derivati da una analisi ad interim, hanno documentato un miglioramento della PFS. L'endpoint primario dello studio, la OS, viene presentata nell'aggiornamento pubblicato su JCO: la differenza fra i due bracci non è statisticamente significativa nella popolazione ITT (possibile crossover confounding). Il dato raggiunge la significatività statistica quando nell'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a sorafenib (possibile bias di popolazione).

**Trasferibilità nella pratica clinica:** la popolazione inclusa nello studio (la maggioranza dei pazienti ha effettuato una prima linea di terapia con citochine) non rappresenta la popolazione che ad oggi si riscontra nella pratica clinica in quanto è ormai standard in prima linea utilizzare un inibitore delle tirosinchinasi o un inibitore di mTor.

**Stime imprecise:** nulla da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

**Coerenza tra studi:** non applicabile

#### In conclusione

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli outcome di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **BASSA**.

### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di sorafenib.

*Bilancio  
Benefici rischi  
FAVOREVOLE*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dai membri presenti del panel FAVOREVOLE. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "favorevole" e 3 membri hanno espresso un giudizio "incerto".

*Forza della raccomandazione*

**La forza della raccomandazione NON è stata definita** in quanto il panel risulta diviso in modo sostanziale sulla formulazione della raccomandazione. In particolare 5 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 4 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole".

### Raccomandazione

**NON definita**

Il panel per l'utilizzo di sorafenib in seconda linea, nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2a o con interleukina 2, non ha formulato la raccomandazione

*Raccomandazione **NON definita**, il panel risulta diviso in modo sostanziale sulla formulazione della raccomandazione*

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



**bilancio benefici/rischi favorevole**

### Indicatore di monitoraggio

Il **sorafenib** ha indicazione in pazienti in progressione alle citochine: questa è una popolazione che oggi non rappresenta più la comune pratica clinica essendo il primo farmaco di scelta un anti VEGF. Questa anomalia è ben espressa dall'incertezza con cui è stata votata dal panel la forza della raccomandazione: 5 → positiva debole e 4 → negativa debole. **Pertanto si ritiene opportuno limitarne l'utilizzo a pochi casi ben selezionati, informati e motivati.**



**Quesito  
Clinico 8**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in seconda linea, (in progressione di malattia dopo o durante trattamento con un anti-VEGF) è raccomandabile l'impiego di **everolimus**?

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

Sull'utilizzo di everolimus dopo fallimento di una prima linea con un anti-VEGF è disponibile un solo studio (Motzer, Lancet 2008). Si riporta di seguito una breve descrizione dello studio selezionato e la valutazione sulla qualità metodologica.

**Motzer RJ, et al (Lancet 2008)** "Efficacy of Everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial" Lancet 2008;327: 449-56.

E' uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha reclutato 410 pazienti, con età mediana di 60-61 anni, PS 0-1, affetti da neoplasia renale a cellule chiare, metastatica, con score prognostico MSKCC buono, intermedio o scarso, già sottoposti a sunitinib, sorafenib o entrambi. Era concesso anche il trattamento precedente con bevacizumab, interleuchina 2 o interferone  $\alpha$ . 272 pz sono stati randomizzati a ricevere everolimus 10 mg/die e 138 pz a ricevere placebo con pari modalità. Al momento della progressione, era permesso il crossover. L'end point primario dello studio era la PFS, valutata secondo criteri RECIST e con revisione centralizzata indipendente; endpoints secondari la OS, l'ORR, la sicurezza, i sintomi correlati alla malattia e la QOL. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata al raggiungimento del 60% degli eventi previsti (191 su 290). La PFS è risultata statisticamente più lunga nel braccio sperimentale, con 4.0 mesi ottenuti con everolimus rispetto a 1.9 mesi con placebo. Al momento dell'analisi, per il braccio sperimentale non era stata raggiunta la sopravvivenza mediana, che per il braccio con placebo era di 8.8 mesi. La sopravvivenza globale non era differente tra i due gruppi, probabilmente a causa del cross over concesso. Risposte obiettive sono state documentate nell'1% dei pazienti trattati con il farmaco sperimentale. Le modifiche della QOL sembravano equivalenti tra i due bracci, anche se astenia, stomatiti, diarrea e rash (soprattutto di grado 1-2) interessavano maggiormente i pazienti trattati con everolimus. Eventi avversi di grado 3-4 statisticamente più frequenti nel braccio sperimentale erano stomatiti, infezioni, ipercolesterolemia, iperglicemia, linfopenia ed ipofosfatemia.

Referenza	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Motzer RJ, Lancet 2008	RCT di fase III, controllato con placebo, doppio cieco, con follow up pianificato di 5 mesi (crossover* deciso a studio in corso, con apertura del cieco, in base all'analisi ad interim dei dati relativi alla PFS)	Everolimus (10 mg 1 volta/die) 272 pz.	Placebo 138 pz.	PFS	Sopravvivenza globale (OS) ORR Tossicità

Tabella 8: studi disponibili per everolimus nel trattamento del carcinoma renale metastatico in II linea

**Risk of bias:**

Si tratta di uno studio di fase III, unico disponibile al momento, dove l'outcome principale è la PFS che offre un risultato significativo all'analisi ad interim (pianificata dopo 60% di eventi osservati): 4 mesi nei trattati vs 1.9 nei controlli.

Ai pazienti trattati con placebo era concesso il trattamento sperimentale dopo progressione. Gli outcome misurati dopo crossover (OS) non è chiaro se anche altri esiti sono stati valutati dopo il crossover, non sono in cieco e sono in parte compromessi dalla somministrazione del trattamento sperimentale anche nel braccio di controllo, il che si è verificato in quasi tutti i pazienti che progredivano. Le curve della OS sono sovrapponibili, non c'è differenza in termini di significatività statistica, con una mediana di sopravvivenza raggiunta per pochi eventi solo nel controllo e pari a 8.8 mesi.

**Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare  
**Stime imprecise:** nulla da rilevare  
**Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare  
**Coerenza tra studi:** non applicabile

**In conclusione:** sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **MODERATA**.

### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di everolimus dopo o durante trattamento con un anti-VEGF.

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

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

*Forza della raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 3 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole".

### Raccomandazione

**Positiva  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in progressione di malattia dopo o durante trattamento con un anti-VEGF, **everolimus PUO' essere utilizzato in seconda linea.**

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità moderata**



**bilancio benefici/rischi incerto**

### Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di everolimus è intorno al 50% dei pazienti in seconda linea di terapia.

## Stato delle indicazioni approvate in base agli studi registrativi:

Il carcinoma a cellule renali metastatico, a differenza della maggior parte delle altre neoplasie solide, è resistente alla chemioterapia ed alla terapia ormonale. Pertanto molti studi hanno preso in considerazione le citochine e dal 1980 circa interferone  $\alpha$  ed interleukina-2 hanno rappresentato il trattamento standard.

Con la miglior conoscenza delle basi biologiche della malattia tumorale, negli ultimi anni si sono resi disponibili vari farmaci a bersaglio molecolare tra cui gli inibitori delle tirosinchinasi (sunitinib, sorafenib), i farmaci antiangiogenetici (bevacizumab ed a breve pazopanib) e gli inibitori di mTor (temsirolimus ed everolimus).

I trials di fase III randomizzati, che hanno portato alla loro registrazione, non hanno mai confrontato due molecole tra loro (l'unico studio di confronto diretto tra due farmaci in prima linea è attualmente in corso, tra sunitinib e pazopanib) e non esistono al momento studi di strategia terapeutica che suggeriscano sequenze di trattamento; inoltre tutti questi farmaci, anche se definiti target therapy, non hanno un bersaglio molecolare e sono disponibili per la totalità dei pazienti. Nel decidere, quindi, quale terapia sia meglio in prima linea, è necessario individuare un algoritmo che prenda spunto non tanto dal meccanismo d'azione del farmaco quanto dalle caratteristiche cliniche dei pazienti (comorbidità specifiche).

La valutazione iniziale deve comprendere l'eventuale presenza di sintomi e lo stato di progressione della malattia. La terapia sistemica è raccomandata nei pazienti con malattia avanzata. Laddove vi siano metastasi, anche multiple, potenzialmente resecabili, la chirurgia resta, però, una opzione importante, in quanto potenzialmente curativa. Escluso il trattamento chirurgico, la scelta del trattamento sistemico può essere fatta in base alla presenza di fattori di rischio prognostici: il temsirolimus ha indicazione in prima linea nei pazienti con scarsa prognosi (almeno 3 su 6 MSKCC risk factors) mentre il sunitinib non ha restrizioni di utilizzo né per quel che riguarda i fattori prognostici né le linee di trattamento. Il bevacizumab, in associazione all'Interferone  $\alpha$ , può essere utilizzato in prima linea: l'associazione con la citochina comporta però un profilo di tossicità differente che suggerisce il suo utilizzo prevalentemente in pazienti con buon PS, più giovani, in assenza di comorbidità, in particolare di tipo cardiovascolare.

Altre comorbidità dovrebbero essere tenute presenti nel momento in cui si sceglie una terapia sistemica: laddove sia presente ipertensione non controllata, sarà opportuno evitare gli inibitori delle tirosinchinasi (sunitinib e sorafenib); in pazienti con ipotiroidismo potrebbe essere opportuno non somministrare sunitinib e non sono indicati gli inibitori di mTor nei pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico.

Le opzioni per la seconda linea possono essere il sunitinib (eventualmente dopo IFN associato a bevacizumab) e il sorafenib (dopo fallimento di un precedente trattamento a base di citochine). L'everolimus, inibitore di mTor per uso orale, avendo indicazione dopo fallimento con farmaci anti VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib), può essere utilizzato in seconda linea e oltre.

Un paziente giovane, in buone condizioni generali, senza comorbidità di tipo cardiovascolare, in una prospettiva di controllo a lungo termine della malattia tumorale, potrebbe in prima linea essere trattato con bevacizumab, per poi alla progressione utilizzare sia sunitinib che sorafenib, e in terza linea passare ad everolimus.

Un paziente con una malattia a peggior prognosi può essere trattato con temsirolimus in prima linea per poi utilizzare alla progressione sunitinib, se le condizioni cliniche e le eventuali comorbidità lo consentono.

Un paziente anziano, con una malattia non aggressiva, senza comorbidità, può essere trattato con sunitinib, per poi utilizzare alla progressione everolimus.

L'utilizzo di sorafenib dopo sunitinib rappresenta una pratica clinica supportata da studi di fase II di piccole dimensioni, in cui peraltro la sequenza sorafenib→sunitinib, piuttosto che viceversa, sembra comportare maggior controllo di malattia.

## Raccomandazioni per ciascun farmaco sulla base delle evidenze disponibili

Le tabelle sottostanti riassumano le raccomandazioni formulate dal Panel sui farmaci biologici per il tumore renale metastatico o non operabile in prima e seconda linea di terapia.

Tumore renale metastatico, terapia di I linea	Qualità evidenze/sintesi benefici	Raccomandazione del panel
<b>Sunitinib</b> In sostituzione di INF alfa	<b>Moderata</b> Motzer NEJM 2007 Motzer JCO 2009 (aggiorn.)	<b>Positiva debole</b>
<b>Temsirolimus</b> In sostituzione di INF alfa In paz. a peggior prognosi	<b>Moderata</b> Hudes NEJM 2007	<b>Positiva debole</b>
<b>Bevacizumab</b> in aggiunta a INF alfa	<b>Bassa</b> Escudier Lancet 2007 Rini JCO 2008	<b>negativa debole</b>
<b>Pazopanib</b> In sostituzione di INF alfa	<b>Bassa</b> Sternberg C. JCO 2010	<b>negativa debole</b>
<b>Sorafenib</b> In sostituzione di INF alfa Nei paz. non idonei al trattamento con citochine	<b>Bassa</b> Escudier NEJM 2007 Escudier JCO 2009 (aggiorn.)	<b>negativa debole</b>

Tumore renale metastatico, terapia di II linea	Qualità evidenze/sintesi benefici	Raccomandazione del panel
<b>Sorafenib</b> dopo trattamento con citochine	<b>Bassa</b> Escudier NEJM 2007 Escudier JCO 2009	<b>NON DEFINITA</b> <b>Positiva debole (5)</b> <b>negativa debole (4)</b>
<b>Pazopanib</b> In sostituzione di INF alfa	<b>Bassa</b> Sternberg C. JCO 2010	<b>negativa debole</b>
<b>Everolimus</b> Dopo trattamento con un anti-VEGF	<b>Moderata</b> Motzer Lancet 2008	<b>Positiva debole</b>

Tabella 9

## Bibliografia

- Motzer RJ et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124
- Motzer RJ et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1-7
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukine-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-96
- Sutent. EPAR - Scientific Discussion No. EMEA/H/C/687/II/01. EMA marzo 2007. Disponibile on-line: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human\\_med\\_001069.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
- Hudes G et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007;356(22):2271-81
- Torisel: EPAR - Scientific Discussion. EMA dicembre 2007. Disponibile on-line: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human\\_med\\_001098.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human_med_001098.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
- Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11
- Rini BI et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422-8
- Avastin-H-582-II-15: EPAR - Assessment Report – Variation. EMA gennaio 2008. Disponibile on-line: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
- Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34
- Escudier B et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-18
- Nexavar: EPAR-Scientific Discussion. EMA marzo 2007. Disponibile on-line: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human\\_med\\_000929.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
- Motzer RJ et al. Efficacy of Everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;327:449-56
- Afinitor : EPAR - Public assessment report EMEA/H/C/001038. EMA settembre 2009. Disponibile on-line: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human\\_med\\_000633.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
- Sternberg CN et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-68
- Cella D. et Al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer* (2011). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.017>
- Votrient: CHMP assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/001141. EMA giugno 2010. Disponibile on-line: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001141/human\\_med\\_001337.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001141/human_med_001337.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

## 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) 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 votazione 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 sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, pazopanib, sorafenib ed everolimus.
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi dei farmaci biologici per il trattamento del tumore renale

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.

<b>Esiti di beneficio</b>	<b>media</b>	<b>importanza</b>
Sopravvivenza globale	8	critico
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	7	critico
Tasso di risposta (Response rate)	6	importante
Qualità della vita	7	critico
<b>Esiti di tossicità generale e specifica</b>	<b>media</b>	<b>importanza</b>
Mortalità correlabile al trattamento	9	critico
Tossicità di grado III o IV	8	critico
Interruzione del trattamento in assenza di progressione	7	critico
Astenia	7	critico
Eventi cardiovascolari	8	critico
Ipertensione	7	critico

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 recente lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

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

## Appendice 3. Tabelle delle evidenze

### Sunitinib I linea di terapia

Tabella 1: sintesi dei benefici e dei rischi del **sunitinib** - studi disponibili per il trattamento in prima linea del tumore renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento sunitinib	Controllo INF-a	differenza	
<b>Sopravvivenza globale - OS</b>	critico		Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		No evidenze disponibili	-	-	-	-
Motzer JCO 2009 (aggiornamento Motzer 2007 – analisi finale)		moderata	26.4 (23.0-21.8)	21.8 (17.9-26.9)	4.6*	HR= 0.82 (0.67-1.00)
<b>Intervallo libero da progressione- PFS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		moderata	11 (10-12)	5 (4-6)	6*	HR= 0.42 (0.33-0.52) ; p<0.001
Motzer JCO 2009		moderata	11 (11-13)	5 (4-6)	6*	HR= 0.54 (0.45-0.64) ; p<0.001
<b>Tasso di risposta</b>	importante	moderata	% (95% CI)			RR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		moderata	30.9 (26-36)	5.9 (4-9)	25%*	RR= 5.24 (3.25-8.43); p<0.001
Motzer JCO 2009		moderata	47 (42-52)	12 (9-16)	35%*	p<0.001
<b>Qualità della vita</b> 9 questions out of 15 (FKSI-15) ; range of scores: 0-4; Better indicated by higher values	critico	alta	Punteggio QOL FKSI-DRS			Punteggio
Cella 2008 su dati Motzer NEJM 2007		alta	29.4	27.4	2	MD= 1.98 (95% CI: 2,36 - 2,51)

Esiti di sicurezza selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento sunitinib	Controllo INF-a	differenza	
<b>Mortalità per trattamento</b>	critico		Incidenza %			
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>Interruzione dovuta al trattamento</b>	importante		Incidenza %			
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>EA su cute/ mucose- diarrea</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Chu. Clin Genitourin Cancer 2009		moderata	8.3	0.6 0.4	7.7 7.9	RR= 9.86 (3.1-31.31)
<b>Mielotossicità grado IV (casi di neutropenia grado III-IV)</b>	importante		Incidenza %			
Motzer NEJM 2007		moderata	12	6.9	n.s.	RR 1.74 (1.04 to 2.9)
<b>Astenia grado III-IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		moderata	4	3.9	n.s.	RR 1.05 (0.5 to 2.2)
<b>Ischemia miocardica</b>	critico		Incidenza %			
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>Ipertensione di grado III e IV</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		alta	8	1.1		RR 7.3 (2.54 to 21.07)
<b>Sanguinamenti di grado III -IV</b>	critico		Incidenza %			
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>distiroidismo</b>	importante		Incidenza %			
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-



## Temsirolimus, I linea di terapia

Tabella 2: Sintesi dei benefici e dei rischi del temsirolimus - studi disponibili per il trattamento in prima linea del tumore renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento temsirolimus	Controllo INF-a	differenza	
<b>Sopravvivenza globale - OS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	10.9 (8.6-12.7)	7.3 (6.1-8.8)	3.6*	HR 0.73 (0.58-0.92) p=0.008
<b>Intervallo libero da progressione- PFS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	3.8 (3.5-3.9)	1.9 (1.7-1.9)	1.9*	HR 0.50 (0.41- 0.62)*
<b>Tasso di risposta</b>	importante	moderata	% (95% CI)			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	8.6 (4.8-12.4)	4.8 (1.9-7.8)	3.8* (n.s.)	RR 1.8 (0.84 to 3.77)*
<b>Qualità della vita</b>	critico					
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-

Esiti di sicurezza selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento temsirolimus	Controllo INF-a	differenza	
<b>Mortalità per trattamento</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>Interruzione dovuta al trattamento</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	7.2	14	6.8	RR 0.51 (0.28 to 0.92)
<b>Mielotossicità grado IV</b> (anemia come proxy di mielotossicità)	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	20	22	n.s.	RR 1.02 (0.92- 1.12)
<b>Astenia grado III-IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		bassa	11	26	n.s.	RR 1.06 (0.93- 1.2)
<b>Dispnea di grado III -IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		bassa	9	6	n.s.	RR 0.96 (0.91-1.02)
<b>Iperglicemia di grado III-IV</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	11	2	9	RR 0.9 (0.86-0.95)
<b>Iperlipemia</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		bassa	3	0.5	n.s.	RR 6 (0.71- 50.25)

## Bevacizumab, I linea di terapia

Tabella 3: sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab in aggiunta a interferone alfa - studi disponibili per il trattamento in prima linea del tumore renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento Bevacizumab +INF-a	Controllo INF-a	differenza	
<b>Sopravvivenza globale - OS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	Non disponibile	19.8	-	HR 0.79 (0.72 to 1.02)
Rini JCO 2008		-	Esito non misurato			
<b>Intervallo libero da progressione- PFS</b>	critico	bassa	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	10.2	5.4	4.8*	HR 0.63 (0.52 to 0.75)
Rini JCO 2008		bassa	8.5 (7.5-9.7)	5.2 (3.1-5.6)	3.3	HR 0.71 (0.6 - 0.83)
<b>Tasso di risposta</b>	importante	bassa	% (95% CI)			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	29*	11*	18*	RR 2.52 (1.78- 3.56)*
Rini JCO 2008		bassa	25.5 (20.9-30.6)	13.1(9.5-17.3)	12.4	RR 1.9 (1.35 to 2.84)*
<b>Qualità della vita</b>	critico					
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-

  

Esiti di sicurezza selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento Bevacizumab +INF-a	Controllo INF-a	differenza	
<b>Mortalità per trattamento</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		Moderata	2	2.2	n.s.	-
Rini JCO 2008		Non riportata	4/366	3/349	n.s.	-
<b>Interruzione dovuta al trattamento</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		Alta	28	12	16	RR 2.3 (1.63 to 3.28)
Rini JCO 2008		moderata	23	18.2	4.8	RR 1.28 (0.9 to 1.82)
<b>Mielotossicità grado IV (neutropenia come proxy di mielotossicità)</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	4.5	2.3	n.s.	RR 1.9 (0.79 to 4.7)
Rini JCO 2008		moderata	1.1	0.3	n.s.	RR 3.67 (0.41 to 32.92)
<b>Astenia grado III-IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		Alta	10.1	6.6	n.s.	RR 1.5 (0.9 to 2.61)
Rini JCO 2008		moderata	36.6	29.8	n.s.	RR 1.24 (0.93 to 1.67)
<b>Eventi trombo embolici tutti i gradi</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	4.6	1.6	n.s.	RR 2.7 (1 to 7.36)
Rini JCO 2008		moderata	1.6	0.9	n.s.	RR 1.86 (0.46 to 7.46)
<b>Sanguinamenti di grado III-IV</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	3	0.5	2.5	RR 9.9 (1.29 to 76.4)
Rini JCO 2008		moderata	1.4	0.3	n.s.	RR 4.67 (0.54 to 40.04)
<b>Ipertensione di grado III-IV</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	3	0.2	2.8	RR 4.96 (1.1- 22.2)
Rini JCO 2008		moderata	9.8	0	9.8	RD 0.098 (0 to 0)

\*dato calcolato; i dati di OS, pubblicati su Escudier, Lancet 2007, sono riferiti ad un'analisi ad interim.

## Pazopanib, I linea di terapia

Tabella 4: sintesi dei benefici e dei rischi di pazopanib - studi disponibili per il trattamento in prima linea del tumore renale metastatico

Sternberg C.N. J Clin Oncol 2008				
	Popolazione dello studio	Intervento (2:1)	Controllo	
<b>Metodologia dello studio</b>	435 pazienti randomizzati con tumore renale (RCC) in fase avanzata o metastatica, in pazienti naive ( <i>I linea</i> ) e pazienti pretrattati con citochine ( <i>II linea</i> )	N =290	N =145	<b>Durata del trattamento:</b> fino a progressione o comparsa di tossicità inaccettabile.
<b>RCT</b> di fase III, in doppio cieco	<b>Età</b> → 59-60 aa; <b>Sesso:</b> Maschi→68%-75% <b>PS:</b> 0→42-41%; 1→58-59% <b>Istologia:</b> cellule chiare→ 87%-84%; a predominanza cell chiare→ 9%-11% <b>Origine etnica:</b> Caucasici→87%-84% Asiatici→12%-16% Altro→<1% <b>MSKCC risk:</b> favorevole→ 39%-39% intermedio→ 55%-53% scarso → 3%-3% non noto→ 3%-4% <b>Precedente nefrectomia:</b> 89%-88% <b>Precedente terapia:</b> -paz. Naive→ 53%-54% -trattam. Con citochine→ 47-46%	<b>Pazopanib (800 mg/die)</b>	<b>placebo</b>	<b>Criteria GRADE</b> (valutazione qualitativa): <input checked="" type="checkbox"/> problemi di validità interna <input checked="" type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
<b>BENEFICI</b>				
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)</b>		<b>Intervento</b>	<b>Controllo</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
Tutti i pazienti (435)		n= 290 pz 9,2 mesi	n= 145 pz 4,2 mesi	0.46 (0.34-0.62)
Pazienti (Pz) naive (233)		n= 155 pz 11.1 mesi	n= 78 pz 2,8 mesi	0.40(0.27-0.60)
Pazienti (Pz) pretrattati con citochine (202)		n= 135 pz 7.4 mesi	n= 67pz 4.2 mesi	0.54 (0.35-0.84)
<b>Overall Survival (interim analysis)</b>				
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>		Stima non raggiunta 176 eventi dei 247 richiesti (61%)		-
<b>ORR-Tasso di risposta</b> (da revisione indipendente)		<b>Intervento</b>	<b>Controllo</b>	<b>effetto relativo</b>
Tutti i pz		30% (95% CI: 25.1-35.6)	3% (95% CI: 0.5-6.4)	NR
Pz naive		32% (95% CI: 24.3-38.9)	4% (95% CI: 0.0-8.1)	NR
Pz pretrattati con citochine		29% (95% CI: 21.2-36.5)	3% (95% CI: 0.0-7.1)	NR
<b>Durata della risposta</b>		<b>mesi</b>	<b>mesi</b>	<b>effetto relativo</b>
Tutti i pz		58.7 settimane	NR	NR
HRQoL		Differenza*		
EORTC QLQ-30 a 48 sett.		- 0.67 (95% CI: -6.8 to 5.14)		

<b>Rischi/Eventi avversi</b>	<b>Intervento</b> n=290	<b>Controllo</b> n=145
<b>Eventi Avversi Grado 3-4</b>	Incidenza %	
Qualsiasi evento avverso - grado 3	33%	14%
Qualsiasi evento avverso - grado 4	7%	6%
<b>Disturbi di grado 3</b>		
Ipertensione	4%	<1%
Diarrea	3%	<1%
Astenia	3%	0
Fatigue	2%	0
Dolori addominali	2%	0
Aumento ALT	10%	1%
Aumento AST	7%	<1%
Aumento bilirubina totale	3%	1%
ipofosfatemia	4%	0%
Ipomagnesemia	3%	2%
<b>Disordini del sangue e del sistema linfatico</b>		
Neutropenia	1%	0
Infocitopenia	4%	1%

NR: non riportato

\* minima differenza importante considerata nel punteggio globale sulla qualità della vita è di 5-10

## Sorafenib, I linea di terapia

Tabella 5: sintesi dei benefici e dei rischi di sorafenib - studi disponibili per il trattamento del tumore renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento sorafenib	Controllo placebo	Differenza (dato calcolato)	
<b>Sopravvivenza globale – OS (esito primario)</b>	<b>critico</b>	bassa	Mediana <sup>a</sup> in mesi		mesi	HR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (analisi maggio 2005) al momento del crossover			non raggiunta	14.7	-	0.72 (0.54-0.94); P=0.02 <sup>oooo</sup>
Escudier B, NEJM 2007 (analisi novembre 2005) dopo crossover			19.3	15.9	3.4 (ns)	0.77 (0.63-0.95); P=0.02 <sup>oooo</sup>
Escudier B, JCO 2009 (a 16 mesi su popolazione ITT)			17.8	15.2	2.6 (ns)	0.88 (0.74-1.04); P= 0.146
Escudier B, JCO 2009 (a 16 mesi, con esclusione dei pazienti passati a sorafenib (crossover))			17.8	14.3	3.5	0.78 (0.62-0.97); P=0.0287
<b>Sopravvivenza libera da progressione- (PFS) (esito secondario)</b>	<b>critico</b>	bassa	Mediana in mesi		mesi	HR (95% CI)
Escudier B NEJM 2007 (dato relativo a 769 pz., genn 2005)			5.5*	2.8*	2.7*	HR= 0.44 (0.35-0.55); P<0.001*
Escudier B NEJM 2007 (risultati relativi ai 903 pazienti complessivi, maggio 2005, al momento del crossover)			5.5	2.8	2.7	HR= 0.51 (0.43-0.60); P<0.001
Escudier B, JCO 2009			---	---	---	---
<b>Tasso complessivo di risposta (OR)** (esito secondario)</b>	<b>importante</b>	bassa	(% pz.) 95% CI		%	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (dati relativi ai 903 pz., maggio 2005)			62% (57-66)	37% (33-42)	---	nr
Escudier B, JCO 2009			---	---	---	---

Evento avverso	effetto assoluto		Differenza	Effetto relativo
	Trattamento sorafenib	Controllo placebo		
<b>Iperensione</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	1%	0%	1%	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	4%	0%	4%	nr
<b>Ischemia cardiaca e infarto</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (il dato include 2 morti nel gruppo sorafenib e 1 nel placebo)	3%	<1%	---	nr; P=0.01
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	4.9% (22/452); 1.33%# (6/452 considerati farmaco-correlati)	nr	---	nr
<b>Ischemia cerebrale</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	nr	nr	---	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	1.5%	0.7%	0.8%	nr
<b>Anemia di grado 3-4</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	3%	4%	-1%	nr; P=0.21
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Sanguinamento grave</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	3%	2%	1%	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Diarrea di grado 3-4</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	2%	1%	1%	nr; P=0.06
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	3%	1%	2%	nr
<b>Astenia di grado 3-4</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	5%	4%	1%	nr; P=0.41
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	3%	1%	2%	nr
<b>Dolore osseo di grado 3-4</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	1%	3%	-2%	nr; P=0.007
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Dispnea di grado 3-4</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	4%	2%	2%	nr; P=0.44
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Rash o desquamazione di grado 3-4</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	1%	<1%	---	nr; P=0.37
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	1%	<1%	---	nr
<b>Sindrome palmo-plantare di grado 3-4</b>	Incidenza %		% calcolata	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	6%	nr	---	nr; P<0.001
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	6%	<1%	---	nr

oooo dato non significativo: la soglia di significatività statistica fissata (P) è 0.0005

o i risultati sono espressi in termini di mediana attuariale a 6.6 mesi di follow-up mediano (Escudier 2007) e a 16 mesi dal cross-over

\* revisione indipendente dei dati pianificata nel protocollo dello studio

\*\*\*tiene conto (somma) dei pz. con risposta completa (CR), parziale (PR) e malattia stabile (SD)

ns= statisticamente non significativo; nr= non riportato;

## Everolimus, II linea di terapia

Tabella 6: sintesi dei benefici e dei rischi di everolimus - studi disponibili per il trattamento in seconda linea del tumore renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento everolimus	Controllo placebo	Differenza (dato calcolato)	
<b>Sopravvivenza globale (OS)</b> (esito secondario)	<b>critico</b>		Mediana in mesi (95% CI)		mesi	HR (95% CI)
Motzer RJ, Lancet 2008 (analisi dei dati condotta dopo crossover)			non raggiunta	8.8 (7.9-nd)	---	0.83 (0.50-1.37); p=0.23
<b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)</b> (esito primario)	<b>critico</b>		Mediana in mesi (95% CI)		mesi	HR (95% CI)
Motzer RJ, Lancet 2008 (analisi dei dati al 60% degli eventi che dovevano essere raggiunti, condotta prima del crossover)			4.0 (3.7-5.5)	1.9 (1.8-1.9)	2.1	0.30 (0.22-0.40); p<0.0001
<b>Tasso di risposte obiettive (ORR)</b> (esito secondario)	<b>importante</b>		% pz. con risposta parziale		%	RR (95% CI)
			1%	0% (nessuno)	1%	nr
			% pazienti con stabilizzazione* della malattia		%	RR (95% CI)
			63%	32%	31%	---
			% pazienti con progressione della malattia		%	RR (95% CI)
			19%	46%	27%	---
<b>Qualità di vita</b> (esito secondario)	<b>importante</b>		Tempo al peggioramento definitivo del punteggio EORTC QLQ-C30		---	HR (95% CI)
			nr	nr	---	0.94 (0.64-1.39)
			Tempo al peggioramento definitivo del punteggio GHS/QoL		---	HR (95% CI)
			nr	nr	---	1.02 (0.70-1.50)
			Tempo al peggioramento definitivo del punteggio FKSI-DRS		---	HR (95% CI)
			nr	nr	---	0.82 (0.57-1.18)

Evento avverso	effetto assoluto			Effetto relativo
	Trattamento everolimus	Controllo placebo	Differenza	
<b>Stomatite di grado 3-4</b> (comprese stomatite aftosa, ulcere del cavo orale e stomatiti)	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	0% (nessuna)	3%	nr; p=0.03	
<b>Diarrea di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	0% (nessuna)	nr	
<b>Astenia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	<1%	nr	
<b>Fatigue di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	<1%	nr	
<b>Infiammazione delle mucose di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	0% (nessuna)	nr	
<b>Infezioni di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	0% (nessuna)	nr; p=0.03	
<b>Pneumoniti di grado 3-4</b> (incluse pneumonite interstiziale, infiltrazione polmonare, pneumonite, emorragia alveolare, tossicità polmonare)	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	0% (nessuna)	nr	
<b>Dispnea di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	0% (nessuna)	nr	
<b>Rash di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	0% (nessuna)	nr	
<b>Anemia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	9%	5%	nr	
<b>Linfopenia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	16%	5%	nr; P=0.002	
<b>Leucopenia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	0% (nessuna)	<1%	nr	
<b>Trombocitopenia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	<1%	nr	
<b>Ipercolesterolemia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	0% (nessuna)	nr; p=0.03	
<b>Ipertrigliceridemia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	0% (nessuna)	nr	
<b>Iperglicemia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	12%	1%	nr; p<0.0001	
<b>Incremento della creatinemia di grado 3-4</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	0% (nessuna)	nr	
<b>Interruzione definitiva del trattamento a causa degli EA</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	10%	4%	nr	
<b>Riduzione del dosaggio a causa degli EA</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	5%	<1%	nr	
<b>Interruzione temporanea del trattamento a causa degli EA</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	34%	15%	nr	
<b>Mortalità correlabile al trattamento</b>	Incidenza %	% calcolata	RR (95% CI)	
Motzer RJ, Lancet 2008	nr (1 pz.)	nr	nr	

\*stabilizzazione = la malattia rimane invariata per almeno 56 giorni  
 ns = statisticamente non significativo  
 nd = non disponibile  
 nr= non riportato

