



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Nab-paclitaxel
nel carcinoma del pancreas esocrino metastatico
(I linea di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 40
Febbraio 2015

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

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

Segreteria Scientifica GReFO

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

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

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

.....
© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

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

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

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Nab-paclitaxel nel carcinoma del pancreas esocrino metastatico (I linea di terapia) *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, febbraio 2015*

Indicazione registrata EMA/AIFA

Abraxane in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.

Specialità di abraxane con dosaggio di 5 mg/ml da 100 mg, classificazione ai fini della rimborsabilità: H, pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (6 febbraio 2015).

Raccomandazione

Quesito clinico

Negli adulti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas **con PS 0-1**, è raccomandabile l'utilizzo di nab-paclitaxel in associazione con gemcitabina in prima linea?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Negli adulti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas, PS0-1, in prima linea, nab-paclitaxel in associazione con gemcitabina **PUO'** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di nab-paclitaxel in associazione a gemcitabina del 50% dei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico, in prima linea, con buon performance status (0-1).

Nota

I pazienti che potranno beneficiare del trattamento rappresentano circa la metà della popolazione che giunge all'osservazione del clinico e per i quali si ritiene siano disponibili altre alternative terapeutiche (FOLFIRINOX). Per i pazienti con performance status non ottimale (PS 2) la monoterapia con gemcitabina resta la prima opzione.

Contesto attuale e linee guida disponibili

In Italia il carcinoma pancreatico è tra le prime 5 cause di morte per tumore nel sesso maschile, ed occupa il quarto posto nel sesso femminile. E' una delle neoplasie a prognosi più infausta con solo il 6% vivo a 5 anni dalla diagnosi. La maggior incidenza si ha tra la sesta e la settima decade di vita, con un andamento in crescita in entrambi i sessi. La chirurgia rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo. In fase adiuvante viene raccomandato l'utilizzo di 5FU o gemcitabina per 6 mesi, mentre la radiochemioterapia può essere considerata seppur in assenza di studi con adeguato livelli di qualità.

La chemioterapia sistemica per il trattamento della malattia localmente avanzata prende in considerazione gli schemi comunemente utilizzati per la malattia metastatica.

Per quanto riguarda il tipo di farmaci da impiegare, finora la gemcitabina ha rappresentato il farmaco di riferimento.

Le linee guida sul carcinoma del pancreas esocrino più aggiornate al momento sono quelle NCCN[1] e quelle ESMO[2]. Le linee guida AIOM[3] sono aggiornate al 2013.

Abraxane è composto da paclitaxel legato a nano particelle di albumina. In questo modo il chemioterapico è in grado di uscire dal flusso sanguigno e raggiungere le cellule tumorali in maggior concentrazione entrando in esse attraverso il legame con le proteine SPARC, ben rappresentate nello stroma del carcinoma pancreatico.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

E' raccomandabile in prima linea negli adulti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas, l'utilizzo di nab-paclitaxel in associazione con gemcitabina?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Von Hoff et al. *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.* NEJM 2013;369(18)1691-703

Studio multicentrico, internazionale, randomizzato controllato di fase III prospettico in aperto, che ha confrontato nab-paclitaxel 125 mg/m² più gemcitabina 1000 mg/m² (gg 1,8,15 ogni 28) con gemcitabina in monoterapia (7w ogni 8 il 1° ciclo, poi 3w ogni 4 dal successivo), in termini di efficacia e tollerabilità, come trattamento di I° linea in 861 pazienti (431/430), PS 0-1, affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico.

Obiettivo principale era la sopravvivenza globale e secondari, la PFS e l'ORR. La sopravvivenza globale mediana è stata di 8.5 mesi nel braccio sperimentale verso 6.7 mesi nel braccio sottoposto alla sola gemcitabina (HR 0.72; 95% CI 0.62-0.83; P<0.001). La percentuale di sopravvissuti a 1 anno era del 35% nel braccio con l'associazione verso il 22% nel braccio con la monoterapia; a due anni la sopravvivenza era rispettivamente del 9% e del 4%. La PFS mediana è migliorata di 1.8 mesi (5.5 vs 3.7 mesi; HR 0.69; 95%CI 0.58-0.82; P<0.001). Il tasso di risposta (rivalutato in modo indipendente), era rispettivamente nei due gruppi del 23% e del 7% (P<0.001). Gli eventi avversi più frequenti di G 3 o maggiore, sono stati la neutropenia (38% con l'associazione vs 27% con la monoterapia), la fatigue (17% vs 7%), la neuropatia (17% vs 1%). La neutropenia febbrile si è verificata nel 3% vs l'1% dei pazienti trattati. Le morti tossiche sono state del 4% in entrambi i bracci.

Qualità delle evidenze

Validità interna:

Non completa adeguatezza del **comparator** (gemcitabina in monoterapia) in termini di efficacia per la popolazione PS 0-1 (Karnofsky 100-80 PS; circa il 90% della popolazione dello studio) e con età <76 anni: lo schema FOLFIRINOX è più efficace di Gem in monoterapia (ed in valori assoluti anche di Gem-Abraxane) ma gravato da maggior tossicità e riservato a pazienti con buon PS ed età <76 anni (*Conroy T et al. NEJM 2011. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*).

Esiti valutati: gli endpoints secondari, PFS e ORR sono stati rivalutati da Radiologi indipendenti, non è stata prevista valutazione della QOL.

Coerenza tra studi: E' disponibile un unico studio di fase III, sponsorizzato, in aperto, con endpoint primario la OS.

Trasferibilità nella pratica clinica: solo pazienti con PS 0-1

Stime imprecise: niente da rilevare

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

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

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

*Bilancio
Benefici/rischi
Favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE** (votazione: 14 favorevole)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione: 14 positiva debole).

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Negli adulti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas, PS0-1, in prima linea, nab-paclitaxel in associazione con gemcitabina **PUO'** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di nab-paclitaxel in associazione a gemcitabina del 50% dei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico, in prima linea, con buon performance status (0-1).

Nota

I pazienti che potranno beneficiare del trattamento rappresentano circa la metà della popolazione che giunge all'osservazione del clinico e per i quali si ritiene siano disponibili altre alternative terapeutiche (FOLFIRINOX). Per i pazienti con performance status non ottimale (PS 2) la monoterapia con gemcitabina resta la prima opzione.

Bibliografia

- EMA. Assessment report. Abraxane (Nab-Paclitaxel) EMA/CHMP/627629/2013. disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000778/WC500160234.pdf. Ultimo accesso: marzo 2015
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic cancer. Versione 1.2014. Disponibile on line: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreas.pdf (ultimo accesso 15/05/2014)
- AIOM Linee Guida carcinoma del pancreas esocrino Edizione 2013. Disponibile on line: [http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site\\$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Pancreas_esocrino_V8_10.10.13.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Pancreas_esocrino_V8_10.10.13.pdf) (ultimo accesso 04/04/2014)
- Von Hoff et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. NEJM 2013; 369 (18) 1691-703

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

Appendice 1. Metodologia

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

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

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

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

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

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

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