

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

## **Raccomandazioni evidence-based**

### *Farmaci per il **Tumore differenziato della Tiroide in progressione, refrattario allo iodio radioattivo***

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

Raccomandazione d'uso n. 58  
febbraio 2017

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*  
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*  
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*  
Donati Caterina- *Farmacista, IRST Meldola (FC)*  
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*  
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*  
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*  
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*  
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*  
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*  
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*  
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*  
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*  
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*  
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*  
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*  
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*  
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*  
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Formoso Giulio - *Farmacista metodologo-Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*  
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2017

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, cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Raccomandazioni evidence-based: Farmaci per il tumore differenziato della tiroide, in progressione, refrattario allo iodio radioattivo. *Febbraio 2017*

## Indice

Premessa	pag. 4
Quesito Clinico	pag. 5
<b>Sintesi delle Raccomandazioni</b>	pag. 6
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 9
Bibliografia	pag. 14
Appendice 1. Metodologia	pag. 15
Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome	pag. 16

## Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

*Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.*

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso fino ad oggi utilizzata, allo scopo di favorire il monitoraggio regionale dell'applicazione delle raccomandazioni prodotte attraverso analisi periodiche dei reali consumi nei singoli contesti locali. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

I dati provenienti dal monitoraggio verranno periodicamente discussi all'interno del gruppo GReFO ed inviati a tutti i Centri oncologici, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici della Regione.

## Contesto

I farmaci disponibili per il trattamento del tumore differenziato della tiroide, progressivo, avanzato o metastatico refrattario allo iodio radioattivo, in commercio in Italia sono due: lenvatinib e sorafenib. Quest'ultimo è in fascia di rimborsabilità C, non a carico del SSN. Il Panel ha, quindi, identificato un solo quesito clinico su lenvatinib rispetto al quale formulare la raccomandazione, la valutazione scientifica sulle prove di efficacia è stata effettuata anche per sorafenib.

## Quesito clinico

Nei pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC; papillare/follicolare/a cellule di Hürthle), in stadio avanzato (localmente avanzato o metastatico), **in progressione, refrattario allo iodio radioattivo** (Radioactive Iodine, RAI) è raccomandabile il trattamento con Lenvatinib?

## Strategia terapeutica per il trattamento del Tumore differenziato della Tiroide in progressione, refrattario allo iodio radioattivo

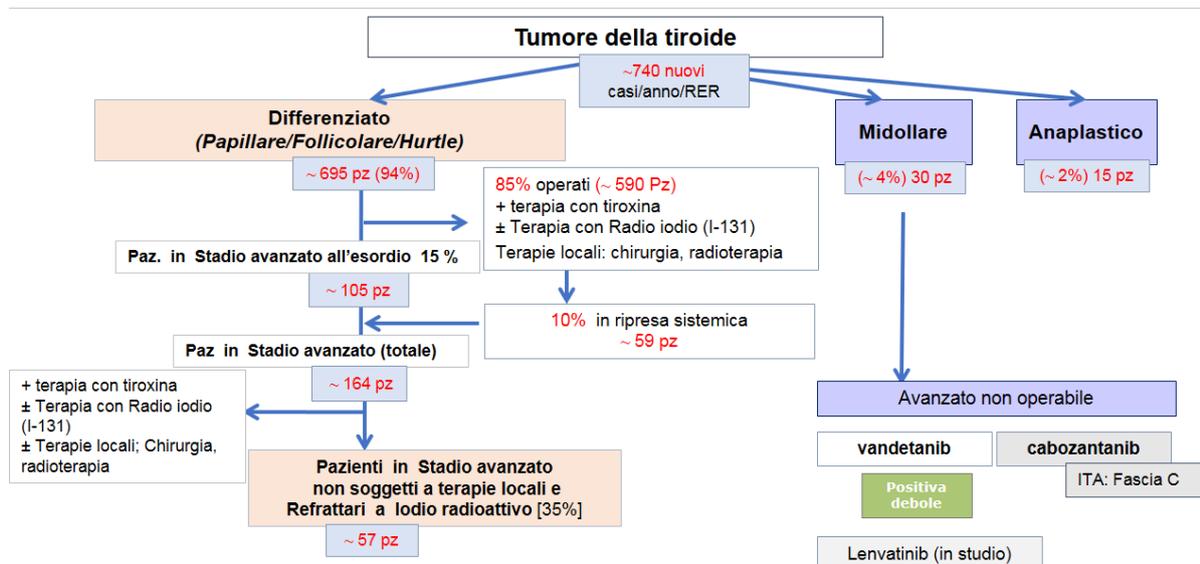


Fig. 1: flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per trattamento del Tumore differenziato della Tiroide in progressione, refrattario allo iodio radioattivo

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

### Carcinoma differenziato della tiroide

**Lenvatinib**  
(Lenvima®)  
cpr 4/10 mg);

è indicato negli adulti per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide (Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC) (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) progressivo, localmente avanzato o metastatico, in progressione, refrattario allo iodio radioattivo (Radioactive Iodine, RAI).

Fascia: H-Rnrl (endocrinologo, oncologo)

**Sorafenib**  
(Nexavar®)

è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) localmente avanzato o metastatico, in progressione, refrattario al radioiodio.

Fascia: C. Parere negativo alla rimborsabilità  
G.U.: 30 del 6/02/2016

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC; papillare/follicolare/a cellule di Hürthle), in stadio avanzato (localmente avanzato o metastatico), **in progressione, refrattario allo iodio radioattivo** (Radioactive Iodine, RAI) è raccomandabile il trattamento con Lenvatinib?

### Raccomandazione

**Positiva  
debole**

Nei pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC; papillare/follicolare/a cellule di Hürthle), in stadio avanzato (localmente avanzato o metastatico), **in progressione, refrattario allo iodio radioattivo** (Radioactive Iodine, RAI) **Lenvatinib potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

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

**rapporto benefici/rischi: favorevole** 😊

### Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, il Panel concorda che nei pazienti con tumore differenziato della tiroide in stadio avanzato, il numero atteso di pazienti da trattare con lenvatinib e loro caratteristiche siano le seguenti:

#### - **Lenvatinib: circa 17 trattamenti/anno**

Si tratta di pazienti non soggetti a terapie locali e refrattari a terapia con Iodio radioattivo, sintomatici, o asintomatici ma in progressione rapida o a rischio invasione strutture vitali.

Il Panel suggerisce che la prescrizione del farmaco avvenga nell'ambito di una valutazione congiunta che preveda la presenza delle seguenti figure professionali: oncologo, endocrinologo, chirurgo, radioterapista, medico di medicina nucleare, nell'ambito di una struttura che consenta l'erogazione di una terapia radiometabolica.

## Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento del tumore differenziato della Tiroide, in progressione, refrattario all'iodio radioattivo

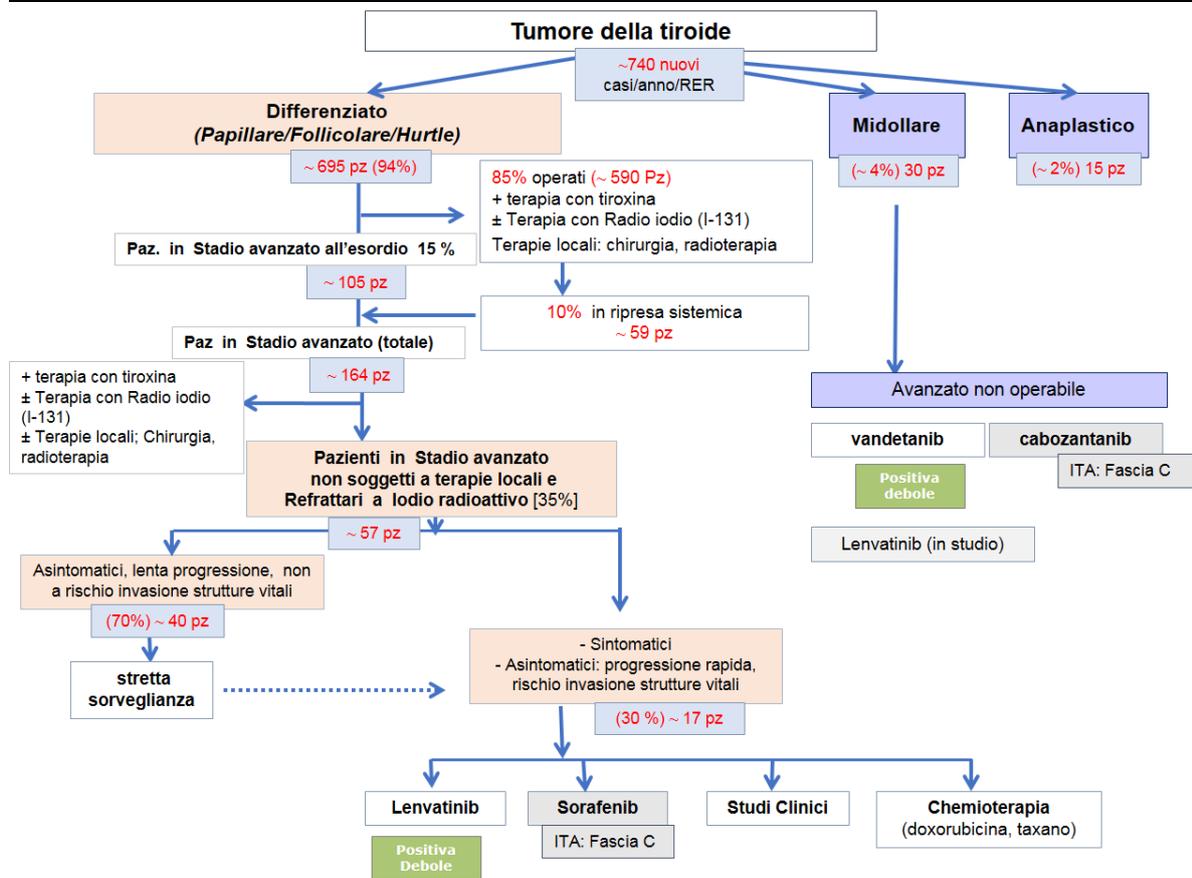


Fig. 2: flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per trattamento del Tumore differenziato della Tiroide, in progressione, refrattario all'iodio radioattivo. Raccomandazioni formulate dal Panel e numero dei pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

## Contesto Clinico

Si stima che, nel 2014 in Italia, siano stati diagnosticati più di 16.000 nuovi casi di carcinomi della tiroide, rappresentano il 4% delle neoplasie maligne e colpiscono prevalentemente le donne. L'incidenza appare in aumento, verosimilmente per l'incremento dei piccoli carcinomi papillari a prognosi favorevole, e ciò comporta stazionarietà della mortalità.

Sono stati individuati diversi fattori di rischio, tra cui l'esposizione a radiazioni ionizzanti, l'introito di iodio, le tiroiditi autoimmuni, la patologia nodulare, l'obesità.

La forma più comune di tumore della tiroide si manifesta a carico delle cellule follicolari che producono la maggioranza degli ormoni tiroidei.

La terapia per le forme iniziali è la chirurgia (emitiroidectomia o tiroidectomia totale) a cui associare la linfadenectomia laterocervicale in presenza di metastasi linfonodali accertate in fase preoperatoria. Successivamente l'impiego del radioiodio adiuvante non trova indicazione nelle forme a basso rischio di recidiva, mentre è opportuna, previa condivisione con il paziente, nelle forme a rischio intermedio/alto. In quest'ultime trova sempre indicazione l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva. In presenza di recidiva locale, trovano prima indicazione la chirurgia e la radioterapia metabolica (se fattibile e nelle forme captanti lo iodio).

In presenza di malattia metastatica, se iodio sensibile, può essere considerato il trattamento radiometabolico.

In assenza di radiosensibilità, trova indicazione il trattamento sistemico con TKi, Lenvatinib e Sorafenib. A differenza di altri tipi di tumori maligni, questa neoplasia è caratterizzata spesso da periodi lunghi di stabilità in assenza di trattamento; pertanto la scelta di iniziare un trattamento sistemico è quando, a fronte di un possibile trattamento locoregionale, va presa opportunamente sempre nell'ambito di un'equipe specialistica multidisciplinare.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

Nei pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC; papillare/follicolare/a cellule di Hürthle), in stadio avanzato (localmente avanzato o metastatico), **in progressione, refrattario allo iodio radioattivo** (Radioactive Iodine, RAI) è raccomandabile il trattamento con Lenvatinib?

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

Di seguito si riporta lo studio registrativo di fase III di lenvatinib.

**Schlumberger M et Al.** Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:621-30.

Il principale studio registrativo di lenvatinib è un RCT di fase III, di confronto verso placebo, in doppio cieco, su 392 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, in stadio localmente avanzato o metastatico, con malattia misurabile ed evidenza di refrattarietà allo iodio radioattivo (definita come almeno una lesione misurabile che non capta iodio radioattivo o almeno una lesione progredita secondo i criteri RECIST entro 12 mesi dalla terapia con radio iodio) e con evidenza di progressione radiologica, rivalutata in modo indipendente, nei precedenti 13 mesi dall'ingresso nello studio. Era consentito aver ricevuto un precedente trattamento con inibitori della tirosin chinasi (TKI), i pazienti potevano avere un ECOG Performance Status tra 0 e 2.

Lo studio ha randomizzato 392 pazienti in rapporto 2:1 a ricevere lenvatinib 24 mg/die per os (261 pz) o placebo (131 pz) in cicli di 28 giorni, fino a progressione o tossicità inaccettabile. La randomizzazione era stratificata per età, regione geografica, precedente trattamento con TKI.

Era consentita l'interruzione o la riduzione della dose e il cross over verso il braccio di trattamento alla progressione, confermata dalla commissione indipendente.

End point primario era la Progression Free Survival (PFS), esiti secondari erano il tasso di risposta obiettiva come miglior risposta (completa o parziale) e la sopravvivenza globale (OS) e sicurezza. Gli esiti erano valutati da una commissione indipendente e sulla popolazione intention to treat. Analisi esplorative erano: il tasso di controllo della malattia (risposta completa o parziale o malattia stabile) e il beneficio clinico (risposta completa o parziale o stabilità di malattia duratura per più di 23 settimane). Rispetto alle caratteristiche basali la popolazione presentava un'età di 64-61 anni, PS: 0-1 nel 95%-98.5% dei casi (PS: 2-3 era presente nel 5% dei casi del gruppo lenvatinib e 1.5% nel gruppo placebo), il 25-20% dei pazienti era stato precedentemente esposto ad un trattamento con un TKI; rispetto alla differenziazione istologica il 50-52% era di tipo papillare, il 10-14% era scarsamente differenziato, circa il 20-17% era di tipo follicolare e circa il 18-16% a cellule di Hurtle. Circa il 40-37% presentava metastasi ossee e il 87-95% metastasi polmonari.

Referenza (tipo studio)	Pazienti	Intervento (261 pz)	Controllo (131 paz)	Esito principale	Esiti secondari
<i>Schlumberger NEJM 2015</i> RCT fase III In doppio cieco Stratificato per: - Età - regione geografica, - precedente usodi TKI.	392 paz. con carcinoma differenziato della tiroide, avanzato, radio refrattario e in progressione radiologica	Lenvatinib (24 mg/die per os)	Placebo	Progression Free Survival (PFS)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tasso di risposta obiettiva</li><li>• Sopravvivenza globale (OS)</li><li>• sicurezza</li></ul>

Tabella 1: Studi disponibili di fase III per lenvatinib

Al tempo dell'analisi, con un follow-up mediano di 17.1 mesi, la **PFS mediana è risultata di 18.3 mesi per il gruppo lenvatinib e di 3.6 mesi per il gruppo placebo**, con una differenza di 14.7 mesi a favore di lenvatinib (**HR: 0.21, 99%CI: 0.14-0.31**); il tasso di malattia libera da progressione era di 77.5% e di 25.4% rispettivamente nei bracci lenvatinib e placebo (% a sei mesi). Le analisi di sensitività hanno confermato il beneficio di lenvatinib in diversi sottogruppi: età, sesso, etnia, precedente esposizione a TKI, istologia e livelli di tireotropina. La PFS mediana nei pazienti con precedente esposizione ad un TKI è risultata 15.1 mesi nei pazienti trattati con lenvatinib.

Il lenvatinib ha mostrato un miglioramento in termini di **tasso di risposta** rispetto a placebo, rispettivamente del 64.8% vs 1.5%, OR= 28.87, 95%CI: 12.46-66.86. La risposta completa è stata osservata in 4 pazienti trattati con lenvatinib e in nessun paziente del gruppo placebo; la risposta parziale è stata ottenuta nel 63.2% vs 1.5% rispettivamente per i due bracci lenvatinib e placebo. Il disease control rate è stato dell'87.7% con lenvatinib e del 55.7 con placebo.

Non sono state osservate differenze in termini di **sopravvivenza globale**, con un Hazard ratio per morte di 0.73 (95%CI: 0.50-1.07). In nessuno dei due bracci è stata raggiunta la OS mediana (dalla curva si sopravvivenza aggiustata per cross over si nota che a 2 anni, più del 50% dei pazienti con tumore della tiroide radiorefrattari è vivo in entrambi i bracci (HR aggiustato per Cross over: 0.62; 95% CI:0.40-1.0). La percentuale di pazienti crossati dal placebo verso il braccio di trattamento è stata del 83%.

La **durata mediana di trattamento** è stata di 13.8 mesi con lenvatinib e di 3.9 mesi con placebo. La dose media di lenvatinib utilizzato è stata di 17.2 mg/die.

L'incidenza di eventi avversi (qualsiasi grado) correlati al farmaco è stata del 97,3% per lenvatinib vs 59.5% per il placebo; quella degli eventi avversi gravi, correlati al farmaco è stata rispettivamente del 30.3% verso 6.1%. Il tasso di sospensione del trattamento è stato del 82.4% per lenvatinib e del 18% per placebo, mentre la riduzione della dose è avvenuta nel 67.8% e 4.6% dei casi rispettivamente nei gruppi di trattamento e placebo.

Gli eventi avversi, di grado >3, più frequenti rispettivamente nei bracci lenvatinib e placebo, sono stati: ipertensione (41.8% vs 2.3%), proteinuria (10% vs 0%), diarrea (8% vs 0%), perdita di appetito (5.4% vs 0%), perdita di peso (9.6% vs 0%), fatigue o astenia (9.2% vs 2.3%), embolia polmonare (2.7 % vs 1.5%), ipocalcemia (2.7% vs 0%), mal di testa (2.7% vs 0%)

Si sono osservati 20 **eventi fatali** nel gruppo di trattamento, di cui 6 correlati al farmaco, mentre nel placebo 6 eventi fatali, nessuno correlato al farmaco. I 6 eventi fatali correlati al trattamento con lenvatinib includevano: un caso di embolia polmonare, 1 di stroke emorragico, 1 di deterioramento generale e 3 di morte improvvisa.

## Sorafenib

Rispetto agli altri farmaci disponibili per l'indicazione nel tumore differenziato della tiroide vi è anche sorafenib, farmaco che in Italia non ha ottenuto la rimborsabilità (classificato in fascia C) pertanto il Panel non ha formulato una raccomandazione. E' stato comunque analizzato il principale studio registrativo a scopo informativo, che si riporta di seguito.

### Brose M.S et Al. Lancet Oncology 2014

Lo studio registrativo principale di sorafenib (DECISION) è un RCT di fase III, in doppio cieco, in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, in stadio localmente avanzato o metastatico, con malattia misurabile ed evidenza di refrattarietà allo iodio radioattivo e in progressione (secondo i criteri RECIST con almeno una lesione misurabile-RECIST) nei precedenti 14 mesi dall'ingresso nello studio. La radio-iodio refrattarietà era così definita: almeno una lesione misurabile che non capta iodio radioattivo, pazienti il cui tumore capta lo iodio ma in progressione al radio iodio entro i 16 mesi dal trattamento, oppure in progressione a due trattamenti con radio iodio distanti meno di 16 mesi l'uno o dall'altro. I pazienti potevano avere un PS: 0-2, con adeguata funzionalità midollare, epatica e renale. Non era consentito aver ricevuto un precedente trattamento con inibitori della tirosin chinasi (TKI), talidomide o chemioterapia.

Lo studio ha randomizzato 419 pazienti a ricevere (1:1) sorafenib alla dose di 400 mg/die per due volte al giorno per os oppure corrispondente dose di placebo fino a progressione o tossicità inaccettabile. La randomizzazione era stratificata per età (<60 vs ≥ 60 anni) e per regione geografica (Nord America, vs Europa, vs Asia). In caso di progressione di malattia era consentita l'apertura del cieco e il passaggio dal braccio placebo a quello con sorafenib. L'esito principale era la Progression Free Survival (PFS), esiti secondari erano: la sopravvivenza globale (OS), il tempo alla progressione, il tasso di risposta obiettiva (completa o parziale), il tasso di controllo della malattia (risposta completa o parziale o malattia stabile per 4 settimane), durata della risposta ed esiti di sicurezza.

**La popolazione al basale** presentava un'età mediana di 63 anni, una malattia prevalentemente con metastasi a distanza (96.4% dei casi). Le metastasi erano a livello polmonare (86%), a livello linfonodale (51.3%) e a livello osseo (27.1%). Il tempo mediano dalla diagnosi era di circa 5.5 anni, PS principalmente tra 0-1 (circa 97%); solo il 3% circa era stato precedentemente trattato con terapia sistemica.

Al follow-up mediano di 16.2 mesi, **la PFS mediana** è risultata di 10.8 mesi nel gruppo sorafenib e di 5.8 mesi nel gruppo placebo, con una differenza di PFS mediana di 5 mesi a favore di sorafenib (HR: 0.58; 95%CI: 0.45-0.76); l'efficacia in termini di PFS si mantiene nei sottogruppi analizzati. L'analisi della **sopravvivenza globale** non ha mostrato differenze significative fra i due bracci, la PFS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci. Il 71.4% dei pazienti nel braccio placebo, al momento della progressione, ha effettuato il cross over verso sorafenib. **Il tasso di risposta obiettiva** è stata di 12.2% nel gruppo sorafenib vs 0.5% nel gruppo placebo. La durata mediana della risposta nei pazienti con risposta parziale è stata di 10.2 mesi nel gruppo sorafenib; il controllo di malattia (risposta parziale + risposta completa + stabilità di malattia per più di 6 mesi), da valutazioni post hoc, è stato del 54.1% con sorafenib vs 33.8% con placebo.

La durata mediana del trattamento è stata di 10.6 mesi nel gruppo sorafenib e di 6.5 mesi nel gruppo placebo. La dose media somministrata è stata di 651 mg/die con sorafenib e di 793 mg/die con placebo. I tassi di sospensione del trattamento, riduzione della dose e di interruzione del trattamento sono stati rispettivamente nel braccio sorafenib di 66%, 64% e 19% vs 26%, 9% e 4% nel braccio placebo. Gli eventi avversi più frequenti, di grado III, sono stati: hand-foot skin reaction (20.3% vs 0%), diarrea (5.3% vs 1%), rash o desquamazione (4.8% vs 0%), fatigue (5.3% vs 1.4%), perdita di peso (5.8% vs 1%), ipertensione (9.7% vs 2.4%).

Fra gli eventi avversi gravi osservati nel gruppo sorafenib si sono verificate neoplasie secondarie (4.3%), dispnea (3.4%) ed effusione pleurica (2.9%), mentre i tassi corrispondenti per il gruppo placebo sono stati: 1.9%; 2.9%; 1.9%. Si sono osservati due eventi fatali correlati al farmaco, uno nel braccio sorafenib (infarto miocardico) e uno al placebo (ematoma subdurale).

Referenza (tipo studio)	Pazienti	Intervento (207 paz.)	Controllo (paz.)	Esito principale	Esiti secondari
Brose M.S et Al. <i>Lancet Oncology</i> 2014 (DECISION) <i>NEJM</i> 2015 RCT fase III In doppio cieco Stratificato per: - Età - regione geografica, - precedente uso di TKI.	419 paz. con carcinoma differenziato della tiroide, avanzato, radio refrattario e in progressione radiologica	Sorafenib alla dose di 400 mg/die per due volte al giorno per os	Placebo	Progression Free Survival (PFS),	- sopravvivenza globale (OS) - tempo alla progressione, - tasso di risposta obiettiva - tasso di controllo della malattia - durata della risposta - sicurezza

Tabella 2: Studi disponibili di fase III per sorafenib

## Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Di seguito si riporta la valutazione della qualità metodologica dello studio registrativo di lenvatinib

- ⇒ **Risk of bias:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio disponibile
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** la popolazione studiata appare molto selezionata, pazienti con tumore differenziato della tiroide, avanzato/metastatico, radio refrattario, in progressione:
  - circa il 20% della popolazione aveva utilizzato precedentemente un TKI
  - l'utilizzo del placebo pone difficoltà nel posizionare il farmaco all'interno di una strategia terapeutica (comparator)
  - Le caratteristiche cliniche della popolazione inclusa nello studio con lenvatinib sono poco dettagliate: confrontandola con la popolazione dello studio di sorafenib, lenvatinib viene utilizzato in una popolazione con un maggior numero di metastasi ossee (circa un 10% in più rispetto alla popolazione in studio con sorafenib), per la quale non vengono riportati gli anni intercorsi dalla diagnosi e il numero di precedenti trattamenti diversi da TKI (per sorafenib era solo 3%).  
Inoltre, nello studio con lenvatinib il gruppo placebo mostra una PFS più breve di quella attesa (3.6 mesi rispetto agli 8 mesi di atteso, stimati per la definizione della potenza statistica).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

### In conclusione:

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità complessiva delle evidenze MODERATA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 1 punto).

## Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

### Bilancio Benefici rischi

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**.  
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:

- 8/13 "favorevole"
- 5/13 "incerto"

### Forza della raccomandazione

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**.  
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:

- 11/13 "positiva debole"
- 2/13 "negativa debole"

## Raccomandazione

### Positiva debole

Nei pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC; papillare/follicolare/a cellule di Hürthle), in stadio avanzato (localmente avanzato o metastatico), **in progressione, refrattario allo iodio radioattivo** (Radioactive Iodine, RAI) **Lenvatinib potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

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

**rapporto benefici/rischi: favorevole** 😊

### Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, il Panel concorda che nei pazienti con tumore differenziato della tiroide in stadio avanzato, il numero atteso di pazienti da trattare con lenvatinib e loro caratteristiche siano le seguenti:

#### - Lenvatinib: circa 17 trattamenti/anno

Si tratta di pazienti non soggetti a terapie locali e refrattari a terapia con Iodio radioattivo, sintomatici, o asintomatici ma in progressione rapida o a rischio invasione strutture vitali.

Il Panel suggerisce che la prescrizione del farmaco avvenga nell'ambito di una valutazione congiunta che preveda la presenza delle seguenti figure professionali: oncologo, endocrinologo, chirurgo, radioterapista, medico di medicina nucleare, nell'ambito di una struttura che consenta l'erogazione di una terapia radiometabolica.

## Bibliografia

- Linee guida AIOM, edizione 2016. Tumori della Tiroide.
- Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*; 2016 (26): 1-133
- EMA LENVIMA®. EPAR Public Assessment report su lenvatinib EMA/250082/2015. Marzo 2015
- EMA NEXAVAR® EPAR Public Assessment report su sorafenib. EMA/CHMP/220738/2014. Aprile 2014
- **Schlumberger M et Al.** Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:621-30
- Brose M.S et Al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319–28.

### 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](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).

**PFS:** Progression free survival

**OS:** Overall Survival

**RR:** Response Rate

## Appendice 1.

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che i passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

### Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

### Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ validità interna dello studio (risk of bias)
- ⇒ coerenza tra studi (inconsistency)
- ⇒ trasferibilità nella pratica clinica (directness)
- ⇒ stime imprecise (imprecision e sparse data)
- ⇒ possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, possibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto)
- ⇒ gradiente dose-risposta
- ⇒ effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias

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.

### Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

### Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti.

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

*Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:*

- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394  
G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400  
H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406  
G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 407-415  
G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282  
G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293  
G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1294-1302  
G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1303-1310  
G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1311-1316  
M. Brunetti et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 140-150  
G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 151-157

## Appendice 2. Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi

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
Qualità della vita	8	critico
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	7	critico
Tasso di risposta obiettiva (Response rate)	7	critico
<b>Esiti di tossicità* generale</b>	<b>media</b>	<b>importanza</b>
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	8	critico
Interruzione del trattamento in assenza di progressione di malattia	7	critico
<b>Esiti di tossicità* specifica per lenvatiinib</b>	<b>media</b>	<b>importanza</b>
Ipertensione	7	critico
Astenia o Fatigue di grado 3-4	7	critico
Embolia polmonare	7	critico
Eventi tromboembolici	6	importante
Perdita di appetito	6	importante
Fistola gastrointestinale	6	importante
Insufficienza epatica	6	importante
Prolungamento del tratto QT	6	importante
Diarrea	6	importante
Perdita di peso	6	importante
Proteinuria	6	importante
Eritrodistsesia palmo-plantare	6	importante

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 in letteratura (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.

\*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_) (ultimo accesso febbraio 2012)

