



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

EVEROLIMUS - AFINITOR®

Indicazione in esame:

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

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 4

data di redazione: gennaio 2015

Documento approvato nella seduta del 29 gennaio 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta**Membri (votanti)**

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEDE DEL FARMACO

NOME COMMERCIALE	AFINITOR®
Principio Attivo	Everolimus
Ditta Produttrice	Novartis Farma spa
ATC	L01XE10
Formulazione	Compresse
Dosaggio	5-10 mg
Categoria Terapeutica	Inibitori della proteina chinasi
Indicazione in Esame	Afinitor® è indicato per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Oncologo, internista (RNRL).
Ulteriori condizioni negoziali	Ulteriori condizioni negoziali Payment-by-result, con rimborso per le pazienti
Prezzo SSR*	30 cpr da 5 mg = € 2.144,34 30 cpr da 10 mg = € 3.049,73
Registro AIFA	SI. Il paziente è eleggibile se: <ul style="list-style-type: none"> • diagnosi di carcinoma mammario, con stadio della malattia localmente avanzato non candidabile a trattamento loco-regionale con intento curativo o metastatico; • status dei recettori ormonali (ER, PgR) positivo; • status Her2/neu, valutato tramite analisi immunoistochimica e FISH, essere negativo; • donne in menopausa, in assenza di metastasi viscerali sintomatiche e con funzionalità epatica normale (se compromessa, non oltre il grado Child Pugh B) Il medicinale può essere usato in prima linea, in terapia metastatica, in pazienti con recidiva durante o dopo trattamento adiuvante con inibitore dell'aromatasi non steroideo. Il medicinale può essere usato fino alla quarta linea, in terapia metastatica, in pazienti con progressione durante o dopo un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.

*Prezzo SSN al netto degli sconti negoziali e dell'IVA 10%;

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario HR+/HER2- in assenza di malattia viscerale sintomatica, è indicato il trattamento di 1° linea con Exemestane + Everolimus se la recidiva di malattia si verifica durante o entro 1 anno dal termine del trattamento adiuvante includente un antiaromatasi non steroideo?

Raccomandazione RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore alla maggior parte delle alternative; inferiore a chemio+bevacizumab

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 13 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado basso in quanto questa tipologia di pazienti costituiva una minoranza della popolazione arruolata (<20%) e il comparator utilizzato (exemestane) non era il più appropriato. Non sono disponibili studi di confronto diretto verso fulvestrant. Per questi pazienti, nella pratica clinica esistono alternative soddisfacenti, di minore costo (con l'eccezione di paclitaxel+bevacizumab) e maggiore tollerabilità (fulvestrant, capecitabina, paclitaxel, paclitaxel+ bevacizumab).

Quesito clinico N. 2

Nelle pazienti in post menopausa con carcinoma mammario HR+/HER2- in assenza di malattia viscerale sintomatica, è indicato il trattamento di 1° linea con Exemestane + Everolimus se la recidiva di malattia si verifica dopo 1 anno dal termine di un trattamento adiuvante comprendente un antiaromatasi non steroideo?

Raccomandazione RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 13 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado basso in quanto questa tipologia di pazienti costituiva una minoranza della popolazione arruolata e il comparator utilizzato (exemestane) non era il più appropriato. Anche per questa tipologia di pazienti, nella pratica clinica esistono alternative soddisfacenti, di minore costo (con l'eccezione di paclitaxel+bevacizumab) e maggiore tollerabilità (fulvestrant, capecitabina, paclitaxel, paclitaxel + bevacizumab).

Quesito clinico N. 3

Nelle pazienti in post menopausa con carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico in assenza di malattia viscerale sintomatica e pretrattate con un antiaromataseico non steroideo, è indicato il trattamento con Exemestane in combinazione con Everolimus in seconda linea?

Raccomandazione MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 13 Moderatamente raccomandato.

Commento: La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto il comparator utilizzato non è stato considerato come il più appropriato. Per questa tipologia di pazienti, le alternative disponibili (fulvestrant, capecitabina, paclitaxel, paclitaxel+bevacizumab) sono meno soddisfacenti, in quanto per questa linea di trattamento il beneficio è minore a fronte di una maggiore tossicità.

Quesito clinico N. 4

Nelle pazienti in post menopausa con carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico in assenza di malattia viscerale sintomatica e pretrattate con un antiaromataseico non steroideo, è indicato il trattamento con Exemestane in combinazione con Everolimus in III° e IV° linea?

Raccomandazione MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 13 Moderatamente raccomandato.

Commento: La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto il comparator utilizzato non è stato considerato come il più appropriato. Per questa tipologia di pazienti, maggiormente rappresentata nello studio registrativo, le alternative disponibili (fulvestrant, capecitabina, paclitaxel, paclitaxel+bevacizumab) sono meno soddisfacenti, in quanto per questa linea di trattamento il beneficio è minore a fronte di una maggiore tossicità.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Everolimus è un inibitore selettivo del mTOR e viene somministrato per via orale al dosaggio di 10 mg/die.

L'approvazione di everolimus si è basata sui risultati di un unico studio sponsorizzato, BOLERO-2, un RCT internazionale di fase III, in doppio cieco e multicentrico, il cui obiettivo era dimostrare la superiorità di everolimus in combinazione con exemestane verso il solo exemestane, in donne in postmenopausa affette da cancro avanzato della mammella ER positivo e refrattario a precedenti trattamenti con letrozolo o anastrozolo.

Le pazienti incluse nello studio dovevano avere almeno una lesione evidente oppure lesioni ossee principalmente litiche, un ECOG performance status da 0 a 2, un'adeguata funzionalità d'organo e valori ematologici adeguati. Le pazienti che avevano assunto in precedenza altri trattamenti endocrini antitumorali e un singolo ciclo di chemioterapia per la fase avanzata della patologia sono state, comunque, incluse nello studio. I precedenti trattamenti includevano letrozolo o anastrozolo (100%), tamoxifene (48%), fulvestrant (16%) e chemioterapia (68%), con una mediana di tre precedenti linee di terapia.

In questo studio, 724 pazienti sono state randomizzate (in rapporto 2:1) a ricevere everolimus per via orale (10 mg/die) o placebo, entrambi in associazione con exemestane per via orale 25 mg/die.

L'end-point primario dello studio era la PFS, valutata secondo i criteri RECIST e basata sulla valutazione dello sperimentatore. Le analisi di supporto per la PFS sono state basate sulla revisione radiologica centralizzata indipendente. Gli end-point secondari comprendevano la OS, il tasso di risposta obiettiva, il tasso di beneficio clinico, il tempo al peggioramento dell'ECOG Performance Status, la sicurezza e la qualità di vita.

Sia nell'analisi ad interim che nella analisi finale, la superiorità dell'associazione everolimus+exemestane rispetto al controllo in relazione all'endpoint primario di efficacia è stata dimostrata.

In particolare, nell'analisi finale, l'associazione di everolimus con exemestane ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione con una PFS mediana di 7.8 mesi contro 3.2 mesi del gruppo con il solo exemestane (HR = 0.45, $p < 0.0001$) secondo la valutazione dello sperimentatore e di 11,0 mesi vs 4,1 mesi (HR = 0.38, $p < 0,0001$) secondo la valutazione della commissione indipendente .

Sono stati recentemente presentati a un congresso europeo i risultati finali dello studio BOLERO-2, dai quali non si evincono differenze staticamente significative in termini di OS fra i due bracci di trattamento (everolimus+exemestane: 31 mesi vs controllo 26 mesi; HR: 0,89 $p = ns$). Il Panel ritiene che il guadagno di sopravvivenza globale riscontrato sia comunque rilevante dal punto di vista clinico.

Il profilo di tollerabilità è sfavorevole: la terapia con everolimus più exemestane è stata associata a una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al solo exemestane. Gli eventi avversi più comuni, di grado 3/4, sono stati: stomatiti (8% nel gruppo con everolimus più exemestane vs. 1% nel gruppo con il solo exemestane), anemia (6% vs. <1%), dispnea (6% vs. <1%), iperglicemia (4% vs. <1%), stanchezza (4% vs. <1%) e polmonite (3% vs. 0%).

Per quanto riguarda la qualità della vita, un recente studio ha mostrato un tempo al deterioramento della qualità della vita globale maggiore nel braccio everolimus+exemestane rispetto al controllo (rispettivamente 8,3 mesi vs 5,8 mesi, $p = 0.0084$).

La qualità delle evidenze è stata ritenuta complessivamente di grado moderato in quanto, come evidenziato anche da EMA, non ci sono studi di confronto diretto verso le migliori alternative disponibili (es. fulvestrant). Inoltre, nel braccio di controllo è stato registrato un tasso di risposta obiettiva del 0.4% che rappresenta una percentuale di molto inferiore rispetto a quella attesa (15%). C'è quindi la possibilità che i pazienti del braccio di controllo abbiano ricevuto un trattamento sub-ottimale.

Il costo della terapia con everolimus in associazione a exemestane varia a seconda della linea di trattamento, a causa della diversa durata della terapia. Il farmaco, considerando gli accordi negoziali, ha un costo stimabile tra 12.000 e 25.000 € a paziente, che risulta essere superiore alle alternative disponibili (chemioterapie e fulvestrant) come evidenziato dalle Tabelle 1-4.

Tabella 1. Prima linea terapeutica in pazienti con recidiva entro un anno

Farmaco	Schedula	Costo somm. ciclo	Costo Totale ciclo*†‡§	Durata	Costo Totale Somm	Costo Totale lordo accordi negoziali*§	Costo Totale netto accordi negoziali*§
Everolimus + Exemestane	EVE: 10 mg/die + EXE: 25 mg/die	€0	€ 3.187	10 mesi	€0	€34.142	€20.723
Fulvestrant	1° mese: 500 mg+500 mg 1,14 die ogni 28 die; Succ: 500 mg 1,14 die ogni 28 die	€0	1° mese: € 936 Successivi: € 468	10 mesi	€0	€5.148	€5.148
Capecitabina	1.250 mg/m2 BID 1-14 giorni ogni 21#	€0	€209	10 mesi	€0	€ 2.088	€ 2.088
Paclitaxel	90 mg/m2 giorni 1,8,15 ogni 28#	€1.050	€1.086	10 mesi	€11.550	€ 11.950	€ 11.950
Bevacizumab + Paclitaxel	BEVA: 10 mg/kg 1,15 ogni 28‡ + PAC: 90 mg/m2 giorni 1,8,15 ogni 28#	€1.050	€5.681	10 mesi	€11.550	€47.556**	€47.556**

*Costo comprensivo IVA 10% e di spreco di prodotto. † Per il costo ciclo si sono considerati 28 giorni di terapia.

‡Costo ciclo al lordo di accordi negoziali. §Costo complessivo incluso dei costi di somministrazione #Superficie corporea 1,7m².

‡Peso corporeo 65 kg. **Bevacizumab ha lo stesso costo data la tipologia dell'accordo indipendente dalla risposta clinica).

Tabella 2. prima linea terapeutica in pazienti con recidiva dopo un anno

Farmaco	Schedula	Costo somm. ciclo	Costo Totale ciclo*†‡§	Durata	Costo Totale Somm	Costo Totale lordo accordi negoziali*§	Costo Totale netto accordi negoziali*§
Everolimus + Exemestane	EVE: 10 mg/die + EXE: 25 mg/die	€0	€ 3.187	12 mesi	€0	€41.539	€25.213
Fulvestrant	1° mese: 500 mg+500 mg 1,14 die ogni 28 die; Succ: 500 mg 1,14 die ogni 28 die	€0	1° mese: € 936 Successivi: € 468	12 mesi	€0	€6.086	€6.086
Capecitabina	1.250 mg/m2 BID 1-14 giorni ogni 21#	€0	€209	12 mesi	€0	€ 2.506	€ 2.506
Paclitaxel	90 mg/m2 giorni 1,8,15 ogni 28#	€1.050	€1.086	12 mesi	€13.650	€ 14.123	€ 14.123

*Costo comprensivo IVA 10% e di spreco di prodotto. † Per il costo ciclo si sono considerati 28 giorni di terapia.

‡Costo ciclo al lordo di accordi negoziali. §Costo complessivo incluso dei costi di somministrazione #Superficie corporea 1,7m².

Tabella 3. Seconda linea terapeutica

Farmaco	Schedula	Costo somm. ciclo	Costo Totale ciclo*†]§	Durata	Costo Totale Somm	Costo Totale lordo accordi negoziali*§	Costo Totale netto accordi negoziali*§
Everolimus + Exemestane	EVE: 10 mg/die + EXE: 25 mg/die	€0	€ 3.187	8 mesi	€0	€27.314	€16.579
Fulvestrant	1° mese: 500 mg+500 mg 1,14 die ogni 28 die; Succ: 500 mg 1,14 die ogni 28 die	€0	1° mese: € 936 Successivi: € 468	8 mesi	€0	€4.213	€4.213
Capecitabina	1.250 mg/m2 BID 1-14 giorni ogni 21#	€0	€209	8 mesi	€0	€ 1.671	€ 1.671
Paclitaxel	90 mg/m2 giorni 1,8,15 ogni 28#	€1.050	€1.086	8 mesi	€9.405	€ 9.778	€ 9.778

*Costo comprensivo IVA 10% e di spreco di prodotto. † Per il costo ciclo si sono considerati 28 giorni di terapia.

]Costo ciclo al lordo di accordi negoziali. §Costo complessivo incluso dei costi di somministrazione # Superficie corporea 1,7m².

Tabella 4. Terza-quarta linea terapeutica

Farmaco	Schedula	Costo somm. ciclo	Costo Totale ciclo*†]§	Durata	Costo Totale Somm	Costo Totale lordo accordi negoziali*§	Costo Totale netto accordi negoziali*§
Everolimus + Exemestane	EVE: 10 mg/die + EXE: 25 mg/die	€0	€ 3.187	6 mesi	€0	€20.485	€12.434
Fulvestrant	1° mese: 500 mg+500 mg 1,14 die ogni 28 die; Succ: 500 mg 1,14 die ogni 28 die	€0	1° mese: €936 Successivi: € 468	6 mesi	€0	€3.277	€3.277
Capecitabina	1.250 mg/m2 BID 1-14 giorni ogni 21#	€0	€209	6 mesi	€0	€ 1.253	€ 1.253
Paclitaxel	90 mg/m2 giorni 1,8,15 ogni 28#	€1.050	€1.086	6 mesi	€ 7.350	€ 7.605	€ 7.605

*Costo comprensivo IVA 10% e di spreco di prodotto. † Per il costo ciclo si sono considerati 28 giorni di terapia.

]Costo ciclo al lordo di accordi negoziali. §Costo complessivo incluso dei costi di somministrazione # Superficie corporea 1,7m².

BIBLIOGRAFIA

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013
- Yardley DA. Combining mTOR Inhibitors with Chemotherapy and Other Targeted Therapies in Advanced Breast Cancer: Rationale, Clinical Experience, and Future Directions. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2013;7:7–22.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Afinitor®.
- Linee guida AIOM. Neoplasie della mammella. Edizione 2013 (aggiornamento a luglio 2013).
- Baselga J. et al.; Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 520-9.
- Yardley D. et al.; Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR+ Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. *Advances in Therapy* 2013; 30:870–884.
- Campone M et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2621-32.
- Gnant M et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:654-663.
- Pritchard KI et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer*. 2013; 13(6):421-432.
- Beck JT et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143(3):459-67.
- Noguchi S et al. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer*. 2013.
- Afinitor-H-C-1038-II-20 : EPAR - Assessment Report – Variation.
- Piccart M et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. *Eur J Cancer* 2014; 50 (Supplement 3): S1. Abstract 1LB.
- Bachelot T, et al. Comparative efficacy of everolimus plus exemestane vs fulvestrant for hormone receptor positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143:125-133.
- Rugo HS1, et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(4):808-15.
- Burris, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer* 119: 1908-15.
- www.has-france.fr. Avis 3 aprile 2013.
- www.scottishmedicines.org.uk SMC (872/13).

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA

- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.