

Everolimus i sunitinib en Tumors pancreàtics neuroendocrins

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 15/9/2011

Sunitinib ha estat prèviament avaluat per la CFT del 28/4/2007 en la indicació Tractament de càncer renal avançat o metastàtic i tumors de l'estroma gastrointestinal en segona línia. Everolimus ha estat avaluat en la indicació de carcinoma renal pel PASFTAC al maig del 2011 i en la CFT actual, setembre 2011.

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Everolimus i Sunitinib

Declaració conflicte d' Interessos dels autors: No existeixen conflictes d'interessos.

2.- SOL-LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Indicació clínica sol·licitada: Tractament de tumors pancreàtics neuroendocrins metastàtics avançats o en progressió.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Everolimus

Nom comercial: Afinitor®

Laboratori: Novartis

Grup terapèutic. Denominació: Inhibidors directes de la protein-quinasa

Codi ATC: L01XE

Via d'administració: Via oral

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: centralitzat

Catalunya- Situació programa PASFTAC: No avaluat per la indicació de tumors pancreàtics.

Presentacions i preu EVEROLIMUS			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)*
5 mg càpsules	30	6637920	87,82 €
10 mg càpsules	30	6637937	114,43€

* I a més aplicació Real Decret maig 2010

Nom genèric: Sunitinib

Nom comercial: Sutent®

Laboratori: Pfizer

Grup terapèutic. Denominació: Inhibidors directes de la protein-quinasa

Codi ATC: L01XE

Via d'administració: Via oral

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: centralitzat

Catalunya- Situació programa PASFTAC: No avaluat per la indicació de tumors pancreàtics.

Presentacions i preu SUNITINIB			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)*
12,5 mg càpsules	30	6568644	44,13€
25 mg càpsules	30	6568637	88,07€
50 mg càpsules	30	6568651	175,14€

* I a més aplicació Real Decret maig 2010

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1 Mecanisme d'acció.

Sunitinib és un inhibidor de múltiples receptors de tirosin-quinases implicades en el creixement del tumor, la neoangiogènesis i la progressió metastàtica del càncer. Sunitinib inhibeix les quinases associades als receptors dels factors de creixement derivat de plaquetes (PDGFR α i PDGFR β), als receptors del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), al receptor de factors de cèl·lules mare (Kit), i al factor estimulador de colònies (CSF_{IR}).

Everolimus és un inhibidor selectiu de mTOR (diana de la rapamicina en els mamífers). mTOR és una serina-treonina-quinasa clau l'activitat de la qual està alterada en alguns càncers humans. Everolimus s'uneix a la proteïna intracel·lular FKBP-12, formant un complex que inhibeix l'activitat del complex mTOR 1 (mTORC1). La inhibició de la via de senyals mTORC1 interfereix amb la traducció i síntesi de proteïnes reduint l'activitat de proteïna-quinases que regulen les proteïnes implicades en el cicle cel·lular, l'angiogènesis i la glucòlisis. Everolimus redueix els nivells del factor de creixement endotelial vascular (VEGF), que potencia els processos angiogènics del tumor. Everolimus és un inhibidor potent del creixement i la proliferació de les cèl·lules del tumor, de les cèl·lules endotelials, fibroblastes i de les cèl·lules del múscul llis associades als vasos sanguinis i també redueix la glicòlisis en tumors sòlids *in vitro* e *in vivo*

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

Sunitinib

- EMA
 - Tumors malignes de l'estoma gastrointestinal (GIST) irressecable o metastàtic que han progressat al tractament amb imatinib, o bé són resistentos o intolerants.
 - Carcinoma renal avançat o metastàtic en adults
 - **Maig 2011: Tumor neuroendocrí pancreàtic ben diferenciat, irressecable o metastàtic, en progressió, en adults. La experiència com a primera línia és limitada.**
- FDA
 - Tumors malignes de l'estoma gastrointestinal (GIST) que han progressat o són intolerants al tractament amb imatinib.
 - Carcinoma renal avançat
 - Tumor neuroendocrí pancreàtic ben diferenciat en pacients amb malaltia localment avançada o metastàtica en progressió.

Everolimus

- EMA
 - Carcinoma renal avançat o metastàtic
 - **Juliol 2011: Tumor neuroendocrí d'origen pancreàtic ben o moderadament diferenciat, irressecable o metastàtic, en progressió, en adults**
- FDA Carcinoma renal avançat
 - Carcinoma renal avançat que ha fracassat al tractament amb sunitinib o sorafenib
 - Tumor neuroendocrí pancreàtic irressecable, localment avançat o metastàtic en progressió. La seguretat i eficàcia d'everolimus en el tractament de pacients amb tumors carcinoides no s'ha establert
 - Astrocitoma subependimal de cèl·lules gegants associat amb esclerosi tuberculosa que requereixen intervenció terapèutica però que no són candidats a resecció quirúrgica curativa

4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

Sunitinib

La dosi recomanada de Sunitinib és de 37,5mg per via oral un cop al dia, sense període de descans programat. Sunitinib es pot administrar amb o sense menjar. Es poden aplicar reduccions de dosi de 12,5 mg segons la seguretat i tolerabilitat individual. La dosi màxima administrada en l'estudi de Fase III en TNE va ser de 50 mg al dia.

Poblacions especials:

No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal (ni amb malaltia renal terminal en hemodiàlisi) o hepàtica lleu o moderada (Child-Pugh Clases A y B). No s'ha estudiat l'ús de Sunitinib en cas d'insuficiència hepàtica severa (Child-Pugh Clase C).

Everolimus

La dosi habitual d' Everolimus és de 10 mg/dia de forma continuada, amb o sense menjar. En cas de patir efectes adversos es pot reduir la dosi a 5 mg/dia i fins i si és necessari, aturar el tractament durant una setmana i reiniciar-lo posteriorment a la dosi de 5mg/dia.

Poblacions especials:

No es requereix ajustament de dosi en cas d'insuficiència renal ni en pacients d'edat avançada. En insuficiència hepàtica moderada es recomana reduir la dosi a 5mg/dia i no administrar en cas d'insuficiència hepàtica greu.

4.4 Farmacocinètica.

Sunitinib

Absorció: Les concentracions màximes s'assoleixen al cap de 6-12 hores després de la seva administració.

Distribució: Sunitinib i el seu principal metabòlit s'uneixen en un 95 i un 90% a proteïnes plasmàtiques. El volum de distribució es de 2230L

Metabolisme: Sunitinib es metabolitza principalment pel CYP3A4, donant lloc a un metabòlit actiu, que es metabolitza pel mateix isoenzim.

Eliminació: S'elimina principalment per femta (61%) i només un 16% en orina. L'aclariment total és de 34-62 L/hora amb una semivida entre 40 –60 hores.

Interaccions:

Sunitinib és un substrat de l'isoenzim CYP3A4 i per tant el seu metabolisme es pot veure alterat en combinació de fàrmacs inhibidors o inductors d'aquest isoenzim.

Everolimus

Absorció: Les concentracions màximes s'assoleixen al cap de una hora després de la seva administració en dejú o amb un àpat lleuger. Malgrat el menjar redueix inicialment l'AUC, sembla que no hi ha un impacte evident en el perfil de concentració temps en la fase posterior a l'absorció.

Distribució: La unió a proteïnes plasmàtiques d'everolimus és aproximadament del 74%. En pacients amb tumors sòlids avançats, el volum de distribució aparent (Vd) va ser de 191L pel compartiment central i de 517L pel compartiment perifèric.

Metabolisme: Everolimus és un substrat de l'isoenzim CYP3A4, i també un substrat i un inhibidor moderat de la glicoproteïna P. Per tant, l'absorció i l'eliminació d'everolimus pot alterar-se per altres fàrmacs que afectin al CYP3A4 i/o a la glicoproteïna P. *In vitro*, l'everolimus és un inhibidor competitiu de CYP3A4 i un inhibidor mixte de CYP2D6. S'han detectat en el plasma humà sis metabòlits principals d'everolimus. Malgrat tot, es considera que everolimus és el que contribueix majoritàriament a l'activitat farmacològica.

Eliminació: S'elimina principalment per femta (80%) i només un 5% en orina. L'aclariment total és de 24,5 L/hora amb una semivida de aproximadament 30 hores.

Característiques ètniques

L'aclariment oral (CL/F) és similar en pacients con càncer japonesos i caucàsics amb funcions hepàtiques similars. En base a un anàlisi farmacocinètic de la població, l'aclariment oral (CL/F) és en promig un 20% superior en pacients trasplantats negres.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat

Característiques comparades amb altres alternatives terapèutiques				
Medicament	Doxorubicina+Estreptozocina	Fluorouracil+Estreptozocina	Sunitinib	Everolimus
Presentació	Adriamicina Vials 50mg Estreptozocina Vials 1g	Fluorouracil Vials 5g Estreptozocina Vials 1g	Càpsules 12.5, 25mg i 50mg	Comprimits 5 i 10 mg
Posologia	Adriamicina 50mg/m ² dia1 Estreptozocina 500mg/m ² x5d Cicles c/21 dies	Fluorouracil 500 mg/m ² x5d Estreptozocina 500mg/m ² x5d Cicles c/21 dies	37,5 mg/dia	10 mg/dia
Característiques diferencials	Administració endovenosa ambulatoria (hospital de dia) Toxicitat: toxicitat hematològica, nàusees, insuficiència renal	Administració endovenosa ambulatoria (hospital de dia) Toxicitat: toxicitat hematològica, nàusees, insuficiència renal	Administració oral. Cost elevat. Toxicitat: diarrees, astènia, Hipertensió, toxicitat hematològica	Administració oral. Cost elevat. Toxicitat: diarrees, astènia, Hipertensió, toxicitat hematològica

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

SUNITINIB

Amb data 3/8/2011 es va realitzar una cerca a MEDLINE amb les paraules clau "sunitinib" AND "neuroendocrine" AND "pancreatic" i amb el filtre d'assaig clínic.

Es disposa de l'informe EPAR de la EMA (05/2011) i de la fitxa tècnica de la FDA i de la AEMPs. Els assaigs pivotals pels quals es va aprovar sunitinib en la EMEA són:

- Raymond et al 2011. Fase III.
- Kulkhe 2008. Fase II

Els estudis trobats es descriuen a continuació:

Raymond et al. Sunitinib Malate for the treatment of Pancreatic neuroendocrine tumors. NEJM 2011; 364 (6): 501-513

Disseny: Fase III, doble cec, multicèntric, aleatoritzat.

Nº de pacients: 171. L'estudi tenia previst incloure 340 pacients però finalment es van aleatoritzar 171 pacients (tancament prematur de l'estudi(veure comentari a la validesa del fàrmac).

L'estudi es va dissenyar amb una potència del 90% per a detectar un 50% de milloria en la SLP amb un nivell de significació de 0.05. Els supòsits inicials preveien una SLP mitjana de 22 setmanes per als pacients amb placebo i de 33 setmanes per als pacients tractats amb sunitinib, amb un període d'inclusió de 26 setmanes, un ritme d'inclusió de 13 pacients per setmana i un 10% de pèrdues. Aproximadament es requerien 340 pacients per observar 260 esdeveniments amb un seguiment de 44 setmanes després de la inclusió de l'últim pacient. Es va dur a terme un anàlisi predefinit en obtenir el 50% dels esdeveniments esperats.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

- Grup actiu (n=86): sunitinib 37.5 mg/24h
- Grup control (n=85): placebo

Els pacients podien rebre anàlegs de somatostatina durant l'estudi.

Es va permetre l'escalada de dosi fins a 50 mg en els pacients que no haguessin aconseguit una resposta objectiva. També es permetia la reducció a 25mg/dia pel maneig d'esdeveniments adversos.

El tractament es mantenia fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable o mort.

Després de la progressió i l'obertura del cec, als pacients se'ls ofería la possibilitat de participar en l'estudi d'extensió amb sunitinib (NCT00443534 o NCT00428220)

Criteris d'inclusió: tumor pancreàtic neuroendocrí (TNE) ben diferenciat i confirmat patològicament, que han progressat en els últims 12 mesos segons els criteris d'avaluació de resposta (RECIST), no candidat a cirurgia, radioteràpia ni tractament combinat amb intenció curativa, ECOG 0-1 i esperança de vida>3

mesos.

Criteris d'exclusió: tumor poc diferenciat, tractament actiu per al TNE, a excepció dels anàlegs de somatostatina, tractament previ amb inhibidors de tirosin-quinases o antiangiogènics, malalties malignes prèvies en els 5 anys previs excepte càncer de pell escamós carcinoma in situ del cèrvix uterí.

Variable principal: Supervivència lliure de progressió (SLP) definida com el temps des de l'aleatorització fins a la primera evidència de progressió o mort per qualsevol causa, el que succeís abans.

Variables secundàries: Supervivència global (SG), taxa de resposta objectiva (ORR), durada de la resposta (DR), temps fins a la resposta tumoral (TTR) i seguretat. La resposta tumoral es va mesurar seguint criteris RECIST.

Tipus d'anàlisis: Intenció de tractar (ITT=tots els pacients randomitzats independentment de si havien rebut tractament o no) i població tractada (AT=pacients que van rebre com a mínim una dosi del tractament d'estudi), Resultats reportats per pacient (Patient reported outcome=PRO=pacients de la població ITT que van completar com a mínim un qüestionari EORTC-QLQ-C30 durant el tractament).

Cada 4 setmanes es registraven les dades i els comentaris dels pacients. A la inclusió, a les setmanes 5 i 9 i posteriorment cada 8 setmanes fins al final de l'estudi es van fer proves d'imatge. Cada 4 setmanes s'avaluava l'adherència dels pacients al tractament i la seguretat del fàrmac.

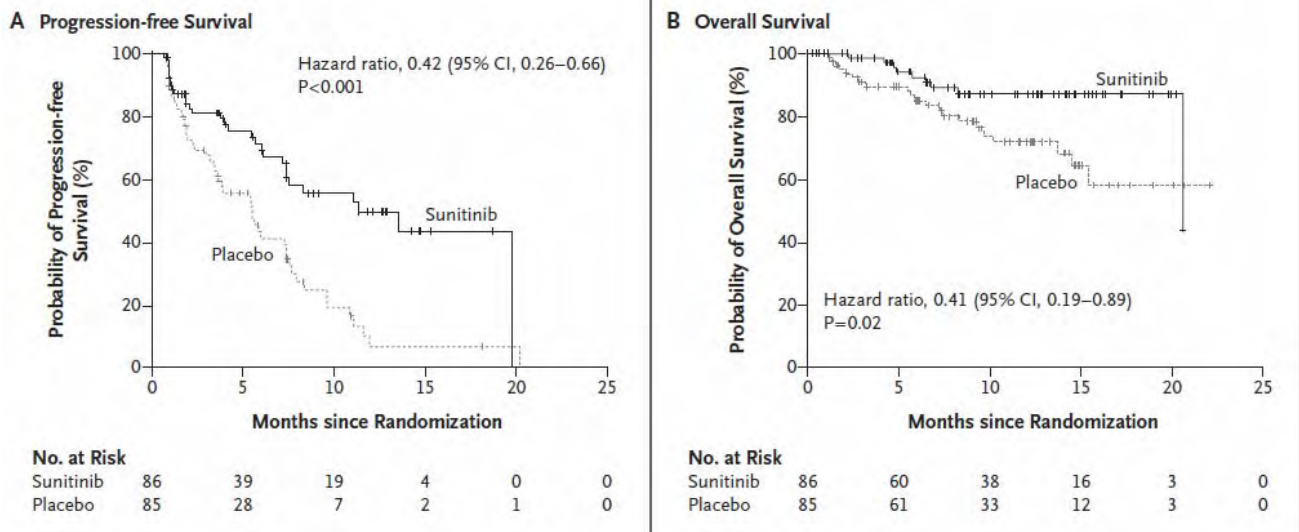
Es consideraven respostes completes (RC) aquelles que es mantenien en proves d'imatge realitzades després de 4 o més setmanes del moment en que es van documentar.

Resultats d'eficàcia

Variable avaluada en l'estudi	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)	Diferència	P
Variable principal SLP estimada per l'investigador	11,4 (7,4-19,8)	5,5 (3,6-7,4)	HR 0,42 (0,26-0,66)	<0.001
SLP comitè independent	12,6 (11,1-20,6)	5,8 (3,8-7,2)	HR 0,315	<0.0001
% SLP (6 mesos)	71,3%	43,2%		
ORR (CR+PR) (%)	9,3 (4,1-17,5)	0 (0-4,2)		0.007
CR	2,3	0		
PR	7	0		
SD	62,8	60		
PD	14	27,1		
N/A	14	12,9		
Benefici clínic (RC+RP+SD)	72,1	60		
Progressió % (n)	31,4 (27)	56,5 (48)		
DR (mesos)	0,9-15			
% Supervivència global (6 mesos)	91,6 (85,7-97,6)	84 (76-92)		
SG (30 esdeveniments)	N/A	N/A	HR 0,409 (0,187-0,894)	0.0204
SG des 2009	(n=21)	(n=30)	HR 0,594 (0,340-1,038)	0.0644
Qualitat de vida (EORTC CLQ-30 i PRO)	Diarrea i insomni P<0.001			NS globalment

N/A= no avaluable; NS= no significatiu

Figures: corbes de supervivència de Sunitinib (Raymond et al)



Validesa interna

- Assaig clínic metodològicament adequat: aleatoritzat, doble cec.
- Malgrat ser doble cec, per tal d'evitar el possible biaix dels investigadors en ser coneguts els efectes adversos relacionats amb el tractament, les dades de SLP van ser analitzades per un comitè independent cec, segons les recomanacions de la EMA.
- A l'inici de l'estudi, algunes característiques basals semblaven afavorir els pacients del grup de sunitinib respecte els del grup placebo.
 - L'ECOG era millor en el grup de sunitinib (PS 0=62% i PS 1=38%), que en el de placebo (PS 0=48% i PS 1=51% PS 2=1.2%).
 - El 24% dels pacients del grup de sunitinib i el 40% del grup placebo tenien metàstasis extrahepàtiques.
 - La mitjana de temps des del diagnòstic fins a la inclusió a l'estudi va ser de 2,4 anys per als de sunitinib i de 3,2 anys pels de placebo
- El comitè independent d'avaluació va revisar les dades de seguretat en tres ocasions durant l'estudi. Al febrer de 2009, a partir de les dades i de la seguretat del fàrmac dels 154 pacients aleatoritzats fins al moment, va recomanar el tancament de l'estudi.
 - Segons l'avaluació del comitè, després de 73 esdeveniments, l'objectiu primari de l'estudi s'havia complert, el HR per la SLP s'havia mantingut estable a favor de sunitinib en les tres avaluacions i les taxes d'esdeveniments adversos (EA) i morts era superior en els pacients del braç placebo. Per tant, el comitè avaluador va recomanar aturar prematurament l'estudi quan només 171 pacients havien estat aleatoritzats (abril 2009), en comptes de la mida de mostra calculada de 340 pacients.
- La pauta de sunitinib avaluada era diària, a diferència dels estudis de fase II en què es donava en cicles de 4 setmanes amb dues de descans.
- Dels 171 pacients, 5 no van arribar a rebre la medicació (4 pel tancament de l'estudi i un per no complir criteris)
- Es van analitzar les dades per intenció de tractar (ITT)
- El percentatge de censura en ambdós braços de tractament va ser molt elevat: 65% (56/86 pacients) en el grup de sunitinib i 40% (34/85) en el grup de placebo. D'aquests, 38/56 i 17/34 van ser censurats per la finalització de l'estudi i la resta per altres motius que el laboratori va justificar al comitè avaluador.
- Les inspeccions del seguiment de les bones pràctiques clíniques en 4 centres van revelar desviacions crítiques i greus.
 - En 12 de 42 pacients (5 tractats amb sunitinib i 7 amb placebo), es van trobar discrepàncies en l'avaluació del criteri principal d'eficàcia entre l'estat de la malaltia (progressió/censura), en la data de la progressió objectiva o la data emprada com a censura de les dades de SLP, desviacions dels criteris d'inclusió i exclusió no registrades, etc. D'altra banda, un dels centres no havia

- seguit els criteris RECIST. Aquestes desviacions no havien estat notificades i per tant es va qüestionar el control de qualitat del laboratori.
- Amb motiu d'aquestes troballes, es van analitzar novament les respostes tumorals i els resultats van ser molt similars als de l'anàlisi per ITT (11,4 i 5,5 mesos segons l'investigador i 12,6 vs 5,4 mesos segons la revisió de les dades de progressió tumoral).
 - L'anàlisi final de les dades no va incloure les dades provinents de tres revisions de seguretat prèviament realitzades pel comitè DMC. Els autors justifiquen aquest fet indicant que l'estadístic Z observat sense tenir-los en compte era de 3,85, el qual no superava el valor Z de 3,88, que és el valor ajustat amb les tres avaluacions de dades fetes pel comitè i que constituïa el límit de la significació estadística. Dos anàlisis de sensibilitat de la SLP posteriorment realitzats confirmaven la robustesa de l'anàlisi primari de les dades.
 - Donat que les mitjanes i la HR de l'estudi es van estimar en base a les dades d'un estudi aturat prematurament, existeix el risc de que s'hagin sobreestimat. Malgrat les dades dels tres anàlisis previs (no inclosos) eren consistents amb el resultat de l'anàlisi final (20 esdeveniments SLP: HR=0.408; 50 esdeveniments: HR= 0,376, 73 esdeveniments: HR=0,397 i 81 esdeveniments: HR=0,418) no es pot concloure que els resultats no s'hagin sobreestimat degut al tancament prematur de l'estudi, tot i que tampoc és probable que la diferència sigui molt gran.

Validesa externa

- Els tumors neuroendocrins pancreàtics són neoplàsies poc freqüents que suposen <2% dels tumors pancreàtics. La supervivència als 5 anys oscil·la entre el 60-100% per la malaltia localitzada, el 40% per a la malaltia regional i el 29% per a les metàstasis distants, essent la capacitat curativa depenent de l'estadi de la malaltia en el seu debut. La SG de pacients no candidats a cirurgia és de 15-21 mesos. En els pacients on la cirurgia és una opció, la SG augmenta a 58-97 mesos. En els casos en que la cirurgia no és una opció, el tractament serà pal·liatiu, amb la intenció de millorar o mantenir la qualitat de vida.
- Comparador: Sunitinib es compara en l'estudi amb placebo. Malgrat el tractament dels tumors neuroendocrins és incert, probablement la combinació d'estreptozocina amb doxorubicina o amb 5.FU es considerarien opcions vàlides, amb unes taxes assolides de resposta (incloent estabilitzacions) del 69% vs 45% segons l'assaig aleatoritzat de Moertel et al. Malgrat aquests resultats, alguns autors posen en dubte la magnitud de la resposta atribuïble a aquesta combinació.
- La variable principal d'eficàcia va ser la Supervivència lliure de progressió. Donada la prolongada supervivència esperada després de la progressió i les diverses opcions de tractaments de línies posteriors, en els estudis de TNE la SG no es considera una variable d'eficàcia adequada excepte en aquells casos elevadament refractaris o quan la supervivència esperada és limitada.
- Segons les recomanacions de consens del "National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting", la SLP és la variable primària d'eficàcia recomanada en estudi de fase III i de fase II on és d'esperar un retard en la progressió en absència de respostes tumorals radiològiques.
 - L'anàlisi final de la SLP es va basar en 81 esdeveniments primaris (30 en el grup de sunitinib i 51 en el grup de placebo). Els resultats de la variable principal d'eficàcia es basaven en l'avaluació de l'investigador i va mostrar una diferència en la SLP de 5,9 mesos (HR 0.418 i p=0.000118), que suposa una reducció del 50% del risc de progressió o mort. L'anàlisi del comitè independent va trobar una diferència de SLP amb sunitinib vs placebo de 6,8 mesos.
- Els autors van realitzar un anàlisi exploratori en el 42% dels pacients per determinar la potencial influència de les característiques del pacient i del tumor en l'eficàcia del tractament. Els resultats d'eficàcia (SLP) van ser consistents en els respectius subgrups analitzats (índex Ki67, nombre de tractaments previs, temps des del diagnòstic i extensió de la malaltia).

- En l'anàlisi multivariant només l'interval entre el diagnòstic i l'aleatorització (≥ 3 anys vs < 3 anys) es va confirmar com un factor pronòstic independent per la SLP (HR 0.60 p=0.03). El benefici en SLP era major ajustant les dades segons aquest interval (HR 0,37, p<0.001; HR $< 3a=0,43$, HR $\geq 3a=0,29$).
- Es va observar una millor resposta en pacients amb un índex Ki67 $\leq 5\%$ i una tendència a la milloria en els casos de Ki67 $> 5\%$.

Malgrat això, donada la mida de la mostra i en tractar-se d'un anàlisi exploratori no se'n poden extreure conclusions.

- La durada mitjana del tractament va ser de 141 dies per sunitinib i 113 dies per placebo. Disposem de dades limitades sobre l'exposició a llarg termini donat el tancament prematur de l'estudi. En tractar-se d'un tractament continuat el període de seguiment hauria d'haver estat més llarg.
- Com a conseqüència del tancament prematur, després de la obertura del cec, se'ls va oferir als pacients participar a l'estudi d'extensió obert. 59 pacients del grup de placebo i 44 del grup de sunitinib van rebre sunitinib a l'estudi d'extensió.
- En el 69% dels pacients va haver creuament de tractaments, probablement afectant als resultats de SG de l'estudi. En un anàlisi no previst durant el seguiment dels pacients de l'estudi (desembre 2009) es va observar una disminució del risc de mort del 40% amb sunitinib respecte placebo (HR 0,594 IC95% 0,340-1,038, p=0.0644). Posteriorment, el laboratori va realitzar un anàlisi post-hoc de la SG amb un mètode ajustat pel creuament, que va obtenir un hazard ratio de 0.18 (IC95% 0.06-0.68). Al desembre de 2014 disposarem de les dades madures de SG després de 5 anys de seguiment.
- El nombre de pacients "naïve" va ser molt reduït (53 pacients: 29 sunitinib i 24 placebo). El comitè va considerar que calia fer constar a la fitxa tècnica la limitada experiència de la que es disposa en aquests pacients. Addicionalment es va sol·licitar dur a terme un estudi que permeti extreure conclusions en aquest subgrup de pacients.
- Qualitat de vida (Vinik et al, Raymond et al): Es van estimar els paràmetres relacionats amb la qualitat de vida dels primers 10 cicles de tractament, donat que menys de 10 pacients per braç seguien en l'estudi transcorreguts aquests cicles. Els resultats però han de ser interpretats amb cura donada l'escassa mostra de pacients avaluats. Disposem de les dades de 73/86 pacients de sunitinib i 71/85 pacients del braç placebo. Les puntuacions inicials dels 15 apartats del qüestionari QLQ-C30 tenien una diferència de ≤ 7 punts entre ambdós braços. Posteriorment, en els pacients en tractament amb sunitinib, la diarrea (diferència de 21.38 punts) i l'insomni (7,75 punts) van influir negativament de forma significativa en el seu benestar i en canvi van millorar significativament pel que fa al restrenyiment. L'insomni també va ser pitjor amb sunitinib de forma significativa. Malgrat això Sunitinib no va tenir impacte global negatiu significatiu en la qualitat de vida.

**Kulke et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors.
NEJM 2008; 26 (20): 3403-3410**

Disseny: Fase II, obert, multicèntric.

Nº de pacients: 109 inclosos, 107 tractats: Pacients amb tumors carcinoïdes (n=41) o tumors d'illots pancreàtics (n=66) avançats.

Es requerien 63 pacients en cada cohort per a detectar una diferència de resposta amb un 85% de potència i un nivell de significació del 5%. Si s'observava ≤ 1 resposta en els primers 38 pacients tractats de cada cohort, s'havia de finalitzar la inclusió en aquella cohort. Si s'observaven més de 2 respostes, la cohort havia d'incloure fins a 63 pacients.

Tractament grup actiu:

- Grup actiu: Sunitinib 50 mg /24h durant 4 setmanes + dues setmanes de descans. Cicles c/6 setmanes.

Els pacients sense toxicitat podien augmentar dosis a 62,5 i 75 mg. Els pacients amb toxicitats de grau 3 i 4 podien reduir-les a 37,5mg i 25 mg).

El tractament continuava fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.

Criteris d'inclusió: malaltia histològica o citològicament confirmada, no candidata a cirurgia, ECOG 0-1, funcions hepàtiques, hematològiques i renals adequades, fracció d'ejecció ventricular esquerre conservada.

Criteris d'exclusió: pacients amb carcinoma de cèl·lula petita

Variable principal: Taxa de resposta radiològica global (ORR) definida per criteris RECIST

Variables secundàries: Temps fins a la resposta objectiva del tumor, temps fins a la progressió tumoral.

supervivència global, fatiga comunicada pel pacient, toxicitat i qualitat de vida. (qüestionari EQ-5D i Escala de valoració de la fatiga en malalties cròniques (FACIT-Scale)).
L'avaluació de les variables hematològiques es realitzava cada 2 setmanes i els paràmetres bioquímics el primer i l'últim dia de cada cicle. Es van fer proves d'imatge en el cribatge, al final de cicle 1 i a cada cicle parell en cas de sospita de progressió, i al final de l'estudi si no s'havia fet en les 6 setmanes prèvies. La resposta es confirmava a les 4 o 6 setmanes abans de documentar-la.

Variable avaluada en l'estudi	Sunitinib
Variable principal	
Taxa de resposta global (ORR) % (N)	16,7 (11) (8,6-27,9)
% RC	0
%PR	16,7
%SD	68,2
%PD	7,6
Temps fins resposta tumoral (mesos) (n=11)	4 (3,7-6,5)
Temps fins progressió tumoral (mesos) (n=66)	7,7 (6,5-12,5)
Taxa Supervivència 1 any	81,1 (67,3-89,5)
Qualitat de vida (EQ-5D i FACIT-fatigue scale)	NS

Validesa

- Estudi obert de fase II
- A diferència de l'estudi pivotal, als criteris d'inclusió no s'especificava que els tumors fossin ben diferenciats o que hi hagués hagut progressió ens els 12 mesos previs.
- L'Objectiu primari va ser la taxa de resposta en la cohort de TNE: 16,7%(11/66). La taxa de resposta sembla no ser un marcador òptim d'activita tumoral en els TNE.
- La durada mitjana del tractament va ser de 7,2 mesos i la mediana de seguiment va ser de 13,4 mesos, essent pels pacients amb TNE de 12.5 mesos.
- La inclusió de pacients en la cohort de tumors carcinoides es va aturar per manca de respostes parcials confirmades. La majoria de pacients tenien Malaltia estable (SD) (68,2% en TNE i 82,9% en tumors carcinoides).
- No es van observar diferències significatives respecte la qualitat de vida a partir del qüestionari EQ-5D, malgrat a l'escala de fatiga es suggeria un petit increment (reversible) en la fatiga notificada pel pacient en tractament amb sunitinib.
- Els propis autors indiquen que és difícil comparar els resultats entre els diferents estudis en pacients amb tumors neuroendocrins i que és especialment complicada la determinació de malaltia estable. Suggereixen la necessitat d'establir marcadors validats d'activitat antitumoral en aquesta patologia.

Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores

Actualment hi ha en curs diversos estudis de sunitinib en tumors pancreàtics

- A continuation study using sunitinib malate for patients leaving treatment on a previous sunitinib study (Study NCT00428220 i NCT00443534): Estudi de continuació de suninib en pacients que han acabat el tractament en un estudi previ amb sunitinib. Els pacients seguiran rebent sunitinib per tal d'avaluar la seva seguretat, tolerabilitat i durada del benefici clínic a llarg termini.
- Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (NCT01121562): Avalua l'efecte de sunitinib en base a la seva taxa de resposta de benefici clínic response
- Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (NCT01121562): Avalua l'efecte de sunitinib en base a la seva taxa de resposta de benefici clínic response
- Sunitinib malate following hepatic artery embolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumours (NCT00434109).
- Sunitinib in treating patients with metastatic pancreatic cancer that progressed alter first-line therapy with gemcitabine (NCT00397787). L'objectiu primari és determinar la taxa de resposta en pacients amb càncer de pàncrees (adenocarcinoma) metastàtic o progressiu tractats amb sunitinib malate.
- Sunitinib malate or standard of care and observation in treating patients with metastatic pancreatic cancer (NCT00967603). Com a criteri d'inclusió de l'estudi, els pacients han

de tenir un adenocarcinoma pancreàtic metastàtic (estadi IV) i haver rebut quimioteràpia durant 6 months.

EVEROLIMUS

Amb data 3/8/2011 es va realitzar una cerca a MEDLINE amb les paraules clau "everolimus" AND "neuroendocrine tumors" AND "pancreatic" i amb el filtre d'assaig clínic. L'aprovació del fàrmac es basa en l'assaig clínic pivotal: RADIANT-3. Disposem també d'un fase III RADIANT-2 d'everolimus en combinació amb octreotide.

Adicionalment, es disposa de dos fase II d'everolimus en la indicació avaluada:

- Yao et al, fase III, 2010
- Yao et al, fase II, 2008 RADIANT-1

D'altra banda, es disposa de la fitxa tècnica del producte i de la fitxa tècnica de la FDA (informe CEDER no disponible). Malgrat haver estat aprovada recentment la indicació per part de la EMA no s'ha fet públic l'informe d'avaluació de la EMA.

Els estudis trobats es descriuen a continuació:

Yao et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. NEJM 2011; 364:514-23				
Disseny: Fase III, internacional, multicèntric, doble cec, prospectiu i randomitzat.				
Nº de pacients: 410 pacients amb tumor neuroendocrí pancreàtic de baix, mitjà o alt grau amb progressió radiològica durant els 12 mesos anteriors a rebre Everolimus/placebo. Els pacients es van classificar segons si havien rebut QMT prèvia o no i segons la classificació WHO (0 vs 1 o 2).				
L'estimació del mida de la mostra es va basar en la capacitat de detectar una milloria clínicament significativa de la variable principal, que es va definir com una reducció del 33% en el risc de progressió del a malaltia o de mort (HR de 0,67). Corresponia a una prolongació del 50% de la mitjana de supervivència lliure de progressió, des dels 6 mesos amb el placebo fins als 9 mesos amb Everolimus. Tenint en compte la taxa estimada de reclutament i una pèrdua de seguiment del 10% de la població d'estudi, es necessitaven 392 pacients per observar el número requerit d'esdeveniments.				
Tractament grup actiu i tractament grup control:				
➤ Grup actiu: Everolimus 10 mg/dia (n=207)				
➤ Grup control: Placebo (n=203)				
El tractament es mantenia fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable o mort. En cas d'efectes adversos significants es podia reduir la dosi a 5 mg/dia.				
Després de la progressió i l'obertura del cec, als pacients assignats inicialment a la branca de placebo se'ls ofería la possibilitat de canviar a Everolimus.				
Criteris d'inclusió: majors de 18 anys amb tumor neuroendocrí pancreàtic de grau baix o intermedi amb documentació radiològica de la progressió de la malaltia durant els 12 mesos anteriors a la randomització, segons els criteris d'avaluació de resposta (RECIST). Funcions hepàtiques, hematològiques i renals adequades; i bon control de les concentracions de lípids i glucosa.				
Criteris d'exclusió: pacients sotmesos a embolització de l'artèria hepàtica durant els 6 mesos previs a la inclusió o crioblació o ablació per radiofreqüència de les metastasis hepàtiques durant els 2 mesos previs a la inclusió. Pacients que prèviament havien rebut tractament amb algun inhibidor de mTOR o estaven rebent tractament de llarga durada amb glucocorticoides o altres agents immunosupressors.				
Variable principal: supervivència lliure de progressió (SLP) definida com el temps des de l'aleatorització fins a la primera evidència de progressió o mort per qualsevol causa, el que succeís abans.				
Variables secundàries: taxa de resposta objectiva (ORR) segons els criteris RECIST, durada de la resposta (DR), supervivència global (SG) i seguretat.				
Cada 4 setmanes es registraven dades de seguretat del fàrmac i es realitzaven exàmens físics de seguiment dels pacients, i cada 12 setmanes es feien proves d'imatge per mesurar el tumor				
Tipus d'anàlisis: es va avaluar l'eficàcia a tots els pacients assignats a l'atzar (Intenció de tractar).				
Resultats d'eficàcia				
Variable avaluada a l'estudi	Everolimus (n=207)	Placebo (n=203)	Diferència	P
Variable principal				
% Supervivència lliure de progressió	34	9		
SLP avaluació investigador (mesos)	11	4,6	6,4 HR 0,35 (0,27-0,45)	<0.001
SLP comitè independent (mesos)	11,4	5,4	6 HR 0,34 (0,26-0,44)	<0.001

Variables secundàries				
SG			HR 1,05 (0.71-1,55)	P=0.59
RP (%) (n)	5 (10)	2 (4)	ND	ND
SD (%)	73	51	ND	ND
PD (%)	14	42	ND	ND
Benefici clínic (RP+SD) (%)	78	53		
Disminució del tumor (%)	64	21	ND	ND
%SLP 18 mesos	34	9	ND	ND

ND dades no disponibles

Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Validesa interna

- El disseny de l'estudi és adequat: assaig clínic aleatoritzat, doble cec.
- Les característiques basals clíniques i demogràfiques dels pacients es trobaven ben equilibrades entre els dos grups de tractament. La majoria dels pacients havien rebut tractament previ amb quimioteràpia, radioteràpia o anàlegs de la somatostatina. Més del 80% dels pacients tenien patologia ben diferenciada, més del 90% presentaven metastàsis hepàtiques, i aproximadament un 60% havia estat diagnosticat més de 2 anys abans d'entrar a l'estudi de tumor pancreàtic neuroendocrí.
- El tractament de suport (BSC) va incloure l'ús de somatostatina en el 40% dels pacients, malgrat no s'especifica en el protocol de l'estudi que es permetés l'ús de somatostatina durant el mateix, a diferència de l'estudi pivotal de sunitinib on si es permetia.
- La durada mitjana de tractament va ser de 8,79 mesos per l'everolimus i 3,74 mesos pel placebo. Es va fer un seguiment dels pacients durant un període de 17 mesos.
- Les dades es van analitzar per intenció de tractar. Les dades van ser avaluades pels investigadors i per un comitè independent.
- En un 59% dels pacients que rebien everolimus es va haver d'ajustar la dosi (reducció o interrupció temporal), respecte al 28% dels pacients amb placebo
- Les principals raons per no continuar el tractament van ser: progressió de la malaltia (44% everolimus vs 80% placebo), efectes adversos (17% everolimus vs 3% placebo), retirada del consentiment (2% a cada grup) i mort (2% everolimus vs 1% placebo)
- Els resultats d'avaluació del comitè independent de la mitjana de la variable principal d'eficàcia, la SLP, van coincidir respecte l'avaluació realitzada pels investigadors locals.
- Aquest estudi confirma la prolongació de la SLP que ja s'ha observat amb l'everolimus en tumors pancreàtics neuroendocrins avançats en els estudis previs de fase II.
- Dels 203 pacients inicialment assignats a rebre placebo, en el 73% (n=148) va haver creuament a l'estudi obert d'everolimus, confont doncs la detecció d'un benefici en supervivència atribuïble al tractament. La mediana de SG no s'havia assolit en el moment de l'anàlisi i tampoc es van observar diferències significatives entre ambdós grups. Malgrat tot, cal esperar a l'anàlisi final de la supervivència global que es realitzarà quan s'hagin produït 250 morts

Validesa externa

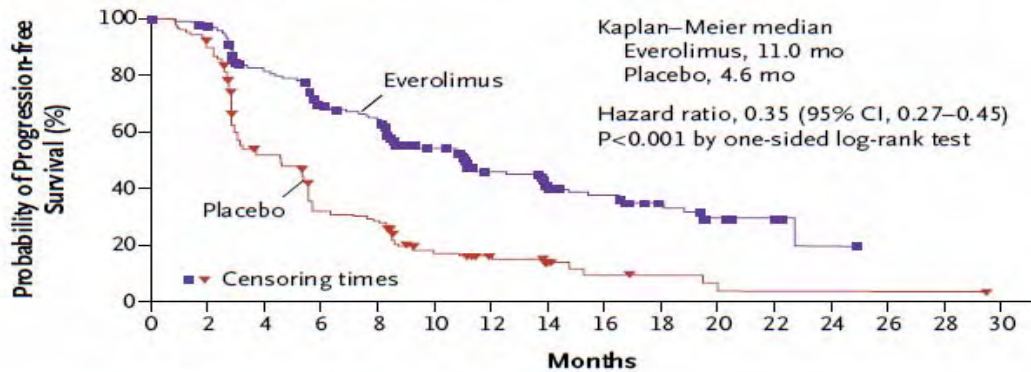
- Comparador: en aquest estudi, everolimus es compara amb placebo. Malgrat el tractament dels tumors neuroendocrins és incert, probablement la combinació d'estreptozocina amb doxorubicina o amb 5.FU es considerarien opcions vàlides, amb unes taxes assolides de resposta del 69% vs 45% segons l'assaig aleatoritzat de Moertel et al. Malgrat aquests resultats, alguns autors posen en dubte la magnitud de la resposta atribuïble a aquesta combinació.
- La variable principal d'eficàcia va ser la SLP que és considerada la variable primària d'eficàcia recomanada en el cas dels TNE, observant-se diferències significatives a favor d'everolimus
- L'everolimus es va associar amb un perfil de resposta superior, d'acord amb els criteris d'avaluació de resposta RECIST. Ens els pacients estudiats es va observar una reducció del risc relatiu de progressió del 65% amb everolimus respecte placebo (P<0,001), superior a l'esperat
- El benefici en la supervivència lliure de progressió amb everolimus va ser de 6,4 mesos. Tenint en compte que la mitjana de supervivència dels pacients diagnosticats

de tumor pancreàtic neuroendocrí metastàtic és de 24 mesos, i el seguiment de l'estudi va ser de 18 mesos, podria ser aconsellable un seguiment a més llarg termini.

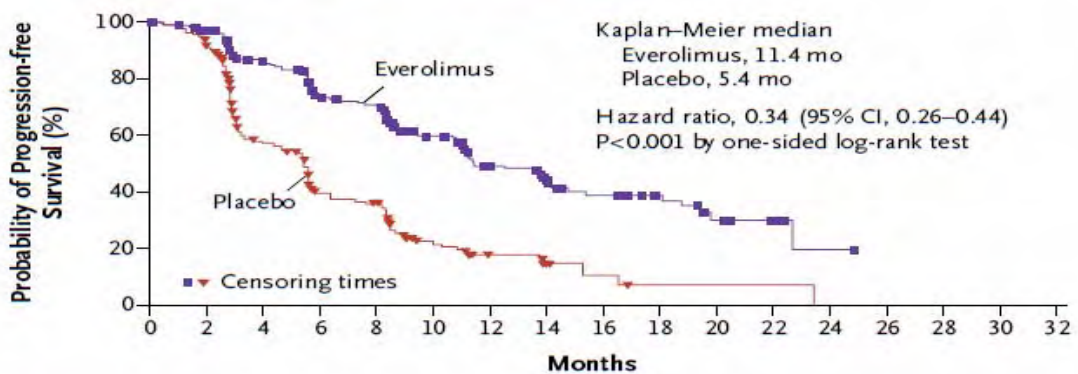
- Qualitat de vida: aquest estudi no presenta dades de qualitat de vida.

Figures: corbes de supervivència d'Everolimus (Yao et al)

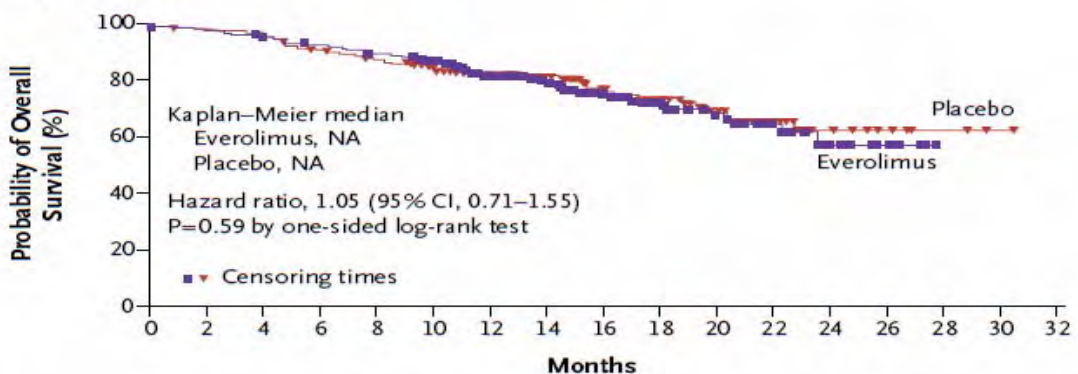
A Progression-free Survival, Local Assessment



B Progression-free Survival, Adjudicated Central Review



D Overall Survival



Fase III en combinació amb octreotide

Yao et al. Everolimus plus octreotide LAR (E+O) versus placebo plus octreotide LAR (P+O) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-2). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 159).

Disseny: Estudi de fase III, doble-cec, multicèntric, no aleatoritzat

Nº de pacients: 429 pacients amb TNE pancreàtic ben o moderadament diferenciat amb antecedents de símptomes carcinoides (intestí prim, pulmó i còlon)

Tractament grup actiu i tractament grup control:

- everolimus per via oral en 10 mg / d + octreòtide LAR 30 mg IM q 28 dies (n = 216)
- placebo + octreòtide LAR (n = 213)

Es va permetre el creuament a Everolimus+octreotide en obrir l'estudi

Variable principal: supervivència lliure de progressió (PFS) segons criteris RECIST

Es va observar un elevat percentatge de censura informativa que va resultar en la pèrdua del poder dels resultats avaluats pel comitè central. Es va realitzar un anàlisi de Cox emprant probabilitats inverses per tal d'evitar aquest biax.

El benefici de la combinació amb everolimus es mantenia en els respectius subgrups.

Resultats d'eficàcia

Variable avaluada a l'estudi	Everolimus +Octreotide (n=216)	Octreotide +Placebo (n=213)	Diferència	P
Variable principal SLP avaluació investigador (mesos)	16,4 mesos (13,67-21,19)	11,3 mesos (8,44-14,59)	HR = 0,77, IC 95%: (0,59- 1,00)	p = 0,026
SLP anàlisi COX invers (mesos)			5 mesos de diferència HR = 0.60; 95% CI: 0.44- 0.84,	p=0014

FASES II

Yao et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):69-76.

Disseny: Estudi de fase II, obert, multicèntric, no aleatoritzat

Nº de pacients: 160 pacients amb TNE pancreàtic que havien progressat durant o després de la quimioteràpia.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Els pacients es van estratificar segons el tractament previ amb octreòtid.

- Els pacients que no havien rebut tractament previ, es van assignar a l'estrat 1(n=115): everolimus 10 mg/d;
- Els pacients que havien rebut octreòtid com a mínim durant 3 mesos consecutius s'assignaven a l'estrat 2 (n=45): everolimus 10 mg/d + octreòtid IM d'alliberació prolongada c/28 dies a la dosi que rebien abans d'entrar a l'estudi (≤ 30 mg). Els pacients d'aquest grup s'havia d'haver documentat la progressió durant el tractament amb octreòtid.

El tractament es va mantenir fins a progressió de malaltia, toxicitat inacceptable o retirada voluntària del pacient de l'estudi.

Estaven permeses dues reduccions de dosi (5 mg diaris i 5mg/48h). El tractament es podia aturar per toxicitat i reiniciar-lo quan s'hagués resolt el quadre. En cas de no tolerar la dosi o si degut a la toxicitat s'havia de suspendre el tractament durant més de 21 dies, s'havia de suspendre el tractament.

Criteris d'inclusió: pacients amb TNE avançat o metastàtic moderadament o ben diferenciat en progressió. ECOG ≤ 2 , funcions hematològiques, hepàtiques i renals adequades

Criteris d'exclusió: tractament quimioteràpic en les 3 setmanes prèvies a l'estudi, embolització arterial en els 6 mesos previs, crioblació en els 2 mesos previs, malaltia maligne concomitant o en els 5 anys anteriors, immunosupressió

Variable principal: Taxa de resposta objectiva (TRO)

Variables secundàries: TRO en l'estrat 2, SLP, durada de la resposta (DR), SG, seguretat i farmacocinètica.

Com a objectiu exploratori es va incloure l'avaluació de biomarcadors (cromogranina A).

Les avaluacions del tumor segons els criteris RECIST es feien cada 3 mesos (TAC o RMN). També s'avaluaven les concentracions mínimes d'everolimus i d'octreòtid.

Tipus d'anàlisi: Intenció de tractar i població de seguretat (tots els pacients que van rebre com a mínim una dosi d'everolimus)

Resultats d'eficàcia		
Variable avaluada en l'estudi	Estrat 1	Estrat 2
Variable principal = Taxa de resposta (TR) Avaluació investigador		
RP	10,4 (5,5-17,5)	11,1 (3,7-24,1)
SD	61,7	68,9
PD	18,3	11,1
N/A	9,6	8,9
Durada de resposta	19,2 (5,3-NA)	19,3 (10,6-19,3)
Benefici clínic (RP+SD)	72,2	80
Avaluació central		
Taxa de resposta (TR)	9,6 (4,9-16,5)	4,4 (0,5-15,1)
RP	67,8	80
SD	13,9	0
PD	8,7	15,6
N/A		
Durada de resposta	10,6 (9,8-NA)	ND
Benefici clínic (RP+SD)	77,4	84,4
SLP (mitjana)	9,7 (8,3-13,3)	16,7 (11,1-NA)
%SLP 6 mesos	66,2 (57,1-75,2)	76,3 (61,8-90,8)
% SLP 12 mesos	41,7 (31,1-52,2)	57 (38,7-75,2)
% SLP 18 mesos	30,5 (19,5-41,6)	46 (25,6-66,4)
Supervivència global (SG) (mediana)	24,9 (20,2-27,1)	NAS (23-NA)
% SG 12 mesos	74,5 (66,4-82,5)	86,1 (75,7-96,4)
% SG 24 mesos	51,1 (37,9-64,3)	54,7 (21,7-87,8)

NA= no avaluable

ND=no determinada

NAS=no assolida

Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Estudi de fase II, no aleatoritzat i obert. Les dades van ser avaluades per un comitè central radiològic.
- Respecte les característiques basals de la mostra, l'edat mitjana dels pacients va ser 55 anys, > del 90% dels pacients tenien metàstasis hepàtiques.
- A l'estrat 1 es requeria com a mínim una resposta en els 20 pacients inicials per a augmentar el reclutament a 62 pacients. Es requerien 4 o més respostes per rebutjar la hipòtesi nul·la d'una TRO < 3% envers la hipòtesi alternativa de ≥10% (potència 80%)
- A l'estrat 2 es requeria com a mínim dues respostes en els 29 pacients inicials per a augmentar el reclutament a 44 pacients. Es requerien 5 o més respostes per rebutjar la hipòtesi nul·la d'una TRO < 5% envers la hipòtesi alternativa de ≥15% (potència 80%)
- En el moment del tancament de l'estudi, els pacients havien estat seguits com a mínim durant 16 mesos. El 20,9% (n=24) i el 24,4% (n=11) dels pacients de l'estrat 1 i 2 respectivament van continuar amb el tractament d'estudi.

Yao et al, al 2008 van publicar els resultats d'un altre fase II d'everolimus en combinació amb octreotid en pacients amb tumors neuroendocrins de baix grau o de grau intermedi.

Yao et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4311-8.

Disseny: Estudi de fase II, obert, no aleatoritzat

Nº de pacients: 60 pacients amb TNE de baix grau o de grau intermedi metastàtic o irrecsectable, 30 tumors carcinoïdes i 30 d'illots pancreàtics.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Els pacients es van estratificar segons el tractament previ amb octreòtid (30mg)

- Cohort 1: everolimus 5mg/d + octreòtid IM d'alliberació prolongada c/28 dies
- Cohort 2: everolimus 10 mg/d + octreòtid IM d'alliberació prolongada c/28 dies

El tractament es va mantenir fins a progressió de malaltia o durant 12 cicles.

Estava permesa una reducció de dosi (5mg/48h cohort1, 5mg/24h cohort 2). El tractament es podia aturar per toxicitat i reiniciar-lo quan s'hagués resolt el quadre. En cas de no tolerar la dosi o si degut a la toxicitat s'havia de suspendre el tractament.

La dosi d'octreotid també es podia reduir en decrements de 10mg

Criteris d'inclusió: pacients amb TNE avançat o metastàtic moderadament o ben diferenciat confirmat histològicament, funcions hematològiques, hepàtiques i renals adequades

Variable principal: Taxa de resposta (TRO)
Variabls secundàries: SLP, SG
 Una taxa de SLP <75% a la setmana 12 es considerava inacceptable i una taxa de SLP ≥ 90% era acceptable.
 Es va incloure la determinació de cromograninaA.
 Les avaluacions del tumor segons els criteris RECIST es feien a l'inici cada 3 cicles (TAC o RMN).
Tipus d'anàlisis: Intenció de tractar i per protocol

	Total pacients (n=60)	Pacients tumors pancreàtics (n=30)
Taxa de resposta (%)	20	
Anàlisi per protocol:		27 (n=8)
%RP	22 (n=13)	60 (n=18)
%SD	70 (n=42)	13 (n=4)
%PD	8 (n=5)	
Mitjana SLP (mesos)	15	12,5 (HR1.2)
SLP pacients dosi 5mg/kg	12,5 (5,75-19,5)	
SLP pacients dosi 10mg/kg	18 (15-20,75)	
SLP pacients amb malaltia estable a l'inici (mesos)	18,5 (15-22,25)	
SLP pacients en progressió a l'inici (mes)	12,5 (6,25-19) p<0.01	
SG	NAS	
% 1 any	83	
% 2 anys	81	
% 3 anys	78	

NAS=no assolida

- Proporcionalment es van tractar més pacients amb tumors carcinoïdes a la dosi de 5mg i més pacients amb tumors d'illots pancreàtics amb la dosi de 10mg.
- Les taxes de resposta dels pacients que no havien estat tractats prèviament amb octreòtid van ser de 77% vs 67% pels que si que l'havien rebut. No va tenir impacte en l' SLP.
- En l'anàlisi de les dades segons el tipus de tumor, el nivell de dosi, l'ús previ d'octreòtid i l'estat de la malaltia a l'inici de l'estudi es va observar que la dosi de 10mg s'associava a una major SLP (HR 0,5 (0.3-0.98) i que la progressió a l'inici de l'estudi obtenia una SLP menor (HR 3.3 (1,5-7,2). També es va observar una SG mitjana inferior en el grup en progressió (31 mesos) que els de malaltia estable que encara no l'han assolit (p=0.02). Cal tenir en compte però que l'estudi no tenia potencia per a realitzar aquestes comparacions, que s'han de considerar exploratòries.

Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores

Actualment s'estan duent a terme diversos assaigs d'everolimus en tumors neuroendocrins, en combinació amb altres tractaments com bevacizumab (fase II), temozolamida (fase I/II), erlotinib (fase II) i un fase II/III de seguretat i eficàcia d'everolimus en TNE

5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Estreptozocina + Fluorouracil (Moertel et al, NEJM 1980)

En un estudi que va incloure 84 pacients es va avaluar la combinació d'estreptozocina amb fluorouracil respecte l'estreptozocina sola. La combinació va obtenir millors taxes globals de resposta (RC+RP+SD), 63% vs. 36%, i taxes de resposta completa (33 vs 12%). Les respostes objectives generalment tenien major durada (17 mesos de mitjana) i suposaven un benefici clínic. La combinació també implicava un benefici en supervivència respecte la monoteràpia (mitjana de 26 i 16,5 mesos) malgrat no era estadísticament significatiu. Els EA més freqüents amb la combinació van ser nàusees i vòmits, toxicitat renal lleu i reversible, depressió medul·lar.

Estreptozocina + Doxorubicina (Moertel et al, NEJM 1999)

Es va demostrar en un estudi de 105 pacients que la combinació d'estreptozocina i doxorubicina era superior al tractament estàndard amb estreptozocina i fluorouracil per al tractament del carcinoma avançat d'illots pancreàtics. En termes de taxa de regressió tumoral, estreptozocina amb doxorubicina va ser superior a l'estreptozocina amb fluorouracil (69 % vs. 45 %, P = 0.05), i també en el temps fins a la progressió tumoral (mitjana 20 vs. 6.9 mesos; P =

0.001). La combinació amb doxorubicina també suposava una millora en la supervivència (mitjana 2.2 vs. 1.4 anys; $P = 0.004$) que s'accentuava en considerar la supervivència a llarg termini (més de 2 anys). Els EA més freqüents incloïen vòmits, depressió hematològica i insuficiència renal amb el tractament a llarg termini.

Malgrat aquests resultats, alguns autors posen en dubte la magnitud de la resposta atribuïble a aquesta combinació.

5.3 Avaluació de fonts secundàries

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Avaluen els resultats de sunitinib i estimen els costos de la inclusió del fàrmac en el sistema nacional de salut escocès. En recomana el seu ús supeditat als descomptes oferts pel pla d'accessibilitat a la medicació ofert pel laboratori per tal de reduir costos i millorar el cost-efectivitat del fàrmac.

Regional Drug and Therapeutics Centre- NHS

Avaluen l'evidència disponible del fàrmac però no emeten cap recomanació

NICE

Ha iniciat l'avaluació d'everolimus en TNE però no la de sunitinib.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Sunitinib

Els EA més importants relacionats amb sunitinib en pacients amb tumors sòlids van ser embolisme pulmonar (1%), trombocitopènia (1%), hemorràgia tumoral (0,9%), neutropènia febril (0,4%) i hipertensió (0,4%). Els EA més freqüents (presentes al menys en el 20% dels pacients) de qualsevol grau inclouen: fatiga, trastorns gastrointestinals (diarrea, nàusees, estomatitis, dispèpsia i vòmits), decoloració de la pell, disgèusia i anorèxia.

Els EA de grau 3 més freqüents van ser fatiga, hipertensió i neutropènia i l'augment de lipasa va ser el EA de grau 4 més freqüent en pacients amb tumors sòlids. Es va produir hepatitis i fallada hepàtica en <1% dels pacients i prolongació d'interval QT en <0,1%.

Altres esdeveniments fatals possiblement relacionats amb sunitinib van incloure fallada multiorgànica, coagulació intravascular disseminada, hemorràgia peritoneal, rabdomiòlisi, accident cerebrovascular, deshidratació, insuficiència adrenal, insuficiència renal, insuficiència respiratòria, vessament pleural, pneumotòrax, xoc i mort sobtada.

Malgrat no es disposa de dades a llarg termini de seguretat del tractament en la indicació de TNE, i donat que el perfil d'EA és similar a l'observat en les altres indicacions es considera ben descrit el seu perfil de seguretat.

Everolimus

Els EA més importants relacionats amb everolimus en pacients amb carcinoma renal majoritàriament van ser de grau 1 o 2 (estomatitis, rash, diarrea, fatiga, edema, dolor abdominal, nàusees, febre i mal de cap). Pel que fa als més freqüents de grau 3-4 (incidència >2%) van ser la disminució de limfòcits, augment de glucosa, disminució d'hemoglobina, disminució de fosfat, augment del colesterol, infeccions, estomatitis, fatiga i pneumonitis.

En pacients tractats amb everolimus s'han observat casos d'úlceres bucals i d'insuficiència renal, alguns d'aquests últims amb desenllaç fatal.

6.2. Seguretat: assaigs clínics comparatius.

SUNITINIB

Raymond et al.

EA (%)	Sunitinib (n=83)	Placebo (n=82)
Diarrea	59	39
Nàusees	45	29
Astènia	34	27
Vòmits	34	30
Fatiga	32	27
EA grau 3-4 (%)		
Neutropènia	12	0
Hipertensió	10	1
Eritrodisestèsia palmo-plantar	6	0
Dolor abdominal	5	10
Astènia	5	4
Diarrea	5	2
Fatiga	5	8
Trombocitopènia	4	0
Estomatitis	4	0

A l'estudi pivotal de sunitinib, una mort de cada grup va ser deguda al tractament amb el fàrmac d'estudi: una aturada cardíaca en el grup de sunitinib i per deshidratació severa en el grup de placebo. En general, van notificar-se menys morts en el braç de sunitinib (9, 10,8%) que en el de placebo (21, 25,6%) A l'estudi d'extensió no hi va haver cap mort relacionada amb el tractament.

Els efectes adversos que més freqüentment van provocar l'abandonament dels pacients de l'estudi van ser l'astènia (4%), la diarrea (2%) i els problemes cardíacs (2%).

EA ESTUDI EXTENSIÓ (%) Pacients amb TNE (n=107)	EA de qualsevol grau	EA de grau 3-4
% total	96,1	
Neutropènia	37,9	21,4
Diarrea	52,4	7,8
Astènia	33	7,8
Canvis coloració cabell	33	
Pèrdua de gana	30,1	

Kulke et al

EA grau 3-4 (%)	Pacients amb Tumors carcinoides i TNE (n=107)
Neutropènia	34
Limfopènia	26
Fatiga	24
Leucopènia	14
Hipertensió	10
Trombocitopènia	8
Vòmits	7

La fatiga va ser l'EA més freqüent, present en el 88,8% dels pacients. La hipertensió va ser més freqüent en els tumors carcinoides (19,7%) que en els TNE (9,8%)

EVEROLIMUS

Yao et al 2011

	Everolimus (n=204)	Placebo (n=203)
Estomatitis	131 (64%)	34 (17%)
Rash	99 (49%)	21 (10%)
Diarrea	69 (34%)	20 (10%)
Fatiga	64 (31%)	29 (14%)
Infeccions	46 (23%)	12 (6%)
De grau 3-4:		
Anèmia	6%	0%
Hiperoglucèmia	5%	2%
Estomatitis	14 (7%)	0
Trombocitopènia	8 (4%)	0
Diarrea	7 (3%)	0

A l'estudi pivotal d'everolimus van morir 16 pacients durant el període en que estaven rebent la medicació de l'assaig (12 del grup everolimus (6%) i 4 del grup placebo (2%)). D'aquests

casos, 8 (7 everolimus. vs 1 placebo) es van associar a efectes adversos, i un d'ells es va relacionar directament amb el fàrmac d'estudi.

Degut als efectes adversos no es va poder continuar el tractament en un 13% dels pacients tractats amb everolimus (pneumonitis, fatiga i malaltia pulmonar intersticial com a raons principals) i en un 2% dels pacients tractats amb placebo (fallada cardíaca, diarrea, confusió o disminució del nivell de consciència, i elevació de les concentracions d'alanina aminotransferasa). Els efectes adversos relacionats amb el fàrmac majoritàriament van ser de grau 1 o 2.

Els efectes adversos van ser més comuns en els pacients que rebien tractament amb everolimus, però l'exposició a aquest fàrmac també va ser més llarga respecte a la del placebo (38 setmanes vs 16).

Yao et al 2011 (RADIANT-3)

EA ≥10%	Estrat 1		Estrat 2	
	EA de qualsevol grau (%)	EA grau 3-4 (%)	EA de qualsevol grau (%)	EA grau 3-4 (%)
Estomatitis	45.2	4.3	48.9	2.2
Rash	40	0.9	44.4	0
Diarrea	39.1	3.5	31.1	0
Fatiga	31.3	4.3	35.6	2.2
Nàusees	29.6	0.9	33.3	0
Cefalea	21.7	0	6.7	0
Estomatitis aftosa	17.4	0	13.3	0
Vòmits	17.4	0	13.3	0
Astènia	14.8	5.2	11.1	2.2
Edema palpebral	14.8	0	13.3	2.2
Pèrdua de pes	14.8	0	15.6	0
Anèmia	13	4.3	15.6	4.4
Anorèxia	13	0.9	15.6	4.4
Hiperglucèmia	13	4.3	13.3	4.4
Pruït	12.2	0	6.7	0
Disgeusia	10.4	0	13.3	0
Sequedat cutània	9.6	0	13.3	0
Trombocitopènia	7.8	2.6	13.3	8.9
Neutropènia	7	4.3	13.3	0
Dispnea	7	1.7	11.1	2.2

Yao et al 2011 (RADIANT-2). Els EA més freqüents van ser estomatitis, erupció cutània, fatiga i diarrea, principalment de grau 1-2. Grau 3-4 esdeveniments adversos reportats en > 5% van ser estomatitis, fatiga, diarrea, infeccions, i la hiperglucèmia.

Yao et al 2008

	EA de qualsevol grau (%)	EA grau 3-4 (%)
Rash	59	5
Diarrea	ND	11
Fatiga	ND	11
Nàusees	ND	2
Estomatitis aftosa	61	8
Hiperglucèmia	61	9
Hipertrigliceridèmia	44	3
Hipofosfatèmia	21	11
Trombocitopènia	30	5
Leucopènia	48	5
Neumonitis	9	2

ND=no disponible

6.3 Fonts secundàries de seguretat

SUNITINIB

La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency ha alertat de què sunitinib s'associa a un risc elevat d'osteonecrosi mandibular, especialment en pacients que han estat tractat amb bifosfonats. Des de finals de 2010, s'han notificat 27 casos d'entre aproximadament >100.000

pacients tractats amb el fàrmac. El comitè aconsella una revisió dental prèvia a l'inici del tractament amb sunitinib i evitar procediments dentals invasius en pacients que prèviament o actualment han rebut tractament amb bifosfonats.

7. AREA ECONÒMICA

7.1- Cost tractament / cycle i cost del tractament anual.

Característiques comparades amb altres medicaments similars				
Fàrmacs	Doxorubicina+Estreptozocina	Fluorouracil+Estreptozocina	Sunitinib	Everolimus
Posologia	Adriamicina 50mg/m ² dia1 Estreptozocina 500mg/m ² x5d Cicles c/21 dies	Fluorouracil 500 mg/m ² x5d Estreptozocina 500mg/m ² x5d Cicles c/21 dies	37,5 mg/24h	10 mg/24h
Preu (PVL+IVA)	Adriamicina 50mg vial=17,68€ Estreptozocina 1g vial =0,41€	Fluorouracil 5000 mg vial=7,6€ Estreptozocina 1g vial =0,41€	44,13€/comp 12,5mg 88,07€/comp 25mg =132 €/dosi	114,43€/comp 10 mg
Cost/cicle (Cicles de 3 set)	(35,36+2,051)=37,41€ c/3 set	(7,6€+2,051€)=9,65€/3 set	2776,2€ (per 3 set)	2403€ (per 3 set)
Cost tractament complet**	546,2€	141€	40.718€	35.244,4€
Cost incremental			+40.172€ vs Doxo+Estrepto +40.577€ vs 5FU+Estrepto +5474€ vs everolimus	+34.698€ vs Doxo+Estrepto +35.103,4€ vs 5FU+Estrepto

**Cost tractament complet: Segons els estudis de Raymond et al. i Yao et al, 11 mesos fins a la progressió

7.2- Cost eficàcia incremental.

Tractament	Cost incremental respecte Estreptozocina en combinació	Diferència en SLP (mesos)	Cost per mes de SLP guanyat	Cost per any ALP
Sunitinib	40.172-40.577€	11,4 vs 5,5=5,9	6.809-6877€	81.708-82.529€
Everolimus	34.698-35.103€	11 vs 4,6=6,4	5.422-5.485 €	65.059-65.819€
Cost addicional sunitinib vs Everolimus (comparació indirecte)	5.474€	6,4 vs 5,9= 0,5	10.948€	131.376€

ALP =any lliure de progressió guanyat

7.4. Estudis econòmics publicats

A l'informe del Scottish Medicines Consortium, s'indica que el laboratori fabricant de sunitinib va aportar un anàlisi de cost-utilitat, en el qual comparava sunitinib més la millor teràpia de suport (BSC), respecte BSC sol. La BSC es va definir com el maneig mèdic més el tractament amb somatostatina. Les dades clíniques les van obtenir de l'estudi pivotal de fase III. Van extrapolar la SLP i la SG i van emprar un mètode que permetés el creuament entre ambdós braços. El cas base va incloure esdeveniments que van succeir en el període d'extensió de l'estudi, després de l'obertura del cec. Els valors d'utilitat per als estats de salut abans i després de la progressió es van basar en la conversió de les respostes dels qüestionaris EORTC de l'estudi clínic en valors d'utilitat. El valor pre-progressió va ser de 0,73 i de post-progressió de 0,596.

Es van contemplar els costos dels fàrmacs, monitoratge i suport vital i cures paliatives. El fabricant va estimar en 33.518£ (=38.581,21€) el cost net de l'ús de sunitinib i el guany d'anys de vida ajustats per qualitat de 1,39. El cost per QALY va ser de 24.098£ (=27.729€)

El laboratori va oferir un Pla d'accés a la medicació per al pacient, reduint el cost net a 31.416£ (36.179,49€) i a 22.660£ (26.095,7€) per QALY

Com a crítiques d'aquest estudi, el laboratori va assumir un guany de 2.33 anys (1,39 QALYs) respecte els 1.16 anys del braç control als 3,49 amb sunitinib, essent el guany més del doble de la esperança de vida predita. En aquest sentit, es considera que l'estudi sobreestima el guany en supervivència.

Una altra limitació és que el millor supòsit considerat pel laboratori per a valorar la corba de SG es basava en els pacients del grup placebo que no van rebre sunitinib en acabar la fase cega. Malgrat tot, aquests pacients només serien representatius si l'assignació a rebre tractament o no en la fase oberta s'hagués fet aleatòriament, que no va ser el cas.

El laboratori també va aportar un anàlisi de sensibilitat en base a la HR de mort de 0,41, que es la obtinguda en l'estudi. Amb aquest supòsit, el cost estimat per pacient amb un guany de 1,24 anys (1.61-2,85) i amb un QALY guanyat de 0,74 (0.99-1.73) va ser de 28.888£ (33.235€). El cost incremental per QALY guanyat va ser de 39.057£ (44.939E€) (36.353£=41.828€) amb el pla d'accés a la medicació per al pacient.

El Regional Drug and Therapeutics Centre estima el cost del tractament amb 37,5 mg de sunitinib al dia en aproximadament 30.688£ (=35268,6€) per pacient i any.

No es disposa de dades econòmiques addicionals sobre everolimus

9.- BIBLIOGRAFIA.

- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
- Fitxa tècnica Everolimus (Afinitor®) i Sunitinib (Sutent®)
- European Medicines Agency. www.ema.europa.eu (EMA assessment report)
 - Sunitinib: (Oct 2010): EMA/H/C/000687/II/0021.
 - Everolimus: Doc.Ref.: EMEA/COMP/467747/2007 *Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*
- <http://www.fda.gov>. Everolimus Reference ID: 2942958
- Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-10
- Raymond E, Dahan L, Raoul J-L et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 2011;364:501-13
- Vinik A, Bang Y., Raoul J. Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (NET) receiving sunitinib (SU) in a phase III trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4003)
- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4762-71.
- Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer.* 1999 Sep 15;86(6):944-8.
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992 Feb 20;326(8):519-23.
- Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4311-8.
- Kulke MH, Siu LL, Tepper JE et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 1;29(7):934-43
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):69-76

- Yao, Manisha H. Shah, Tetsuhide Ito, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 2011;364:514-23.
- J. C. Yao, J. D. Hainsworth, E. Baudin, Everolimus plus octreotide LAR (E+O) versus placebo plus octreotide LAR (P+O) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-2). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 159)
- <http://clinicaltrials.gov/>