

ALLEGATO 4

RICHIESTA DI EQUIVALENZA TERAPEUTICA N.4: sunitinib e pazotinib nel carcinoma renale

Sommario

| | |
|--|---|
| CARATTERISTICHE DELLE DUE SPECIALITÀ E DEI RISPETTIVI PRINCIPI ATTIVI..... | 2 |
| INTRODUZIONE | 3 |
| EFFICACIA (informazioni tratte dai rispettivi EPAR delle tre specialità) | 5 |
| SUNITINIB..... | 5 |
| PAZOPANIB | 6 |
| SICUREZZA..... | 6 |
| LINEE GUIDA..... | 7 |
| ARTICOLI DI RILIEVO PUBBLICATI NELLA LETTERATURA RECENTE | 8 |
| CONCLUSIONI..... | 8 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 9 |

CARATTERISTICHE DELLE DUE SPECIALITÀ E DEI RISPETTIVI PRINCIPI ATTIVI

Sono oggetto della presente richiesta di equivalenza le tre seguenti specialità (in riferimento alle rispettive indicazioni cliniche sotto riportate):

| |
|--|
| SUTENT®- Sunitinib |
| NOME DEL MEDICINALE: Sutent |
| CODICE AIC: 0371920-10-22-34 |
| NOME TITOLARE AIC: Pfizer |
| ATC: L01XE04 |
| PRINCIPIO ATTIVO: SUNITINIB |
| FORMA FARMACEUTICA: COMPRESSE |
| VIA DI SOMMINISTRAZIONE: ORALE |
| INDICAZIONE PER LA QUALE SI RICHIEDE LA VALUTAZIONE |
| SUTENT è indicato per il trattamento del carcinoma renale metastatico/avanzato (MRCC) |
| DOSAGGIO REGISTRATO (DOSE EQUIVALENTE): 50 mg al giorno |
| REGIME DI FORNITURA |
| CLASSE H - RNRL |

| |
|---|
| VOTRIENT®- Pazotinib |
| NOME DEL MEDICINALE: VOTRIENT |
| CODICE AIC: 0399450-11-35 |
| NOME TITOLARE AIC: NOVARTIS |
| ATC: L01XE11 |
| PRINCIPIO ATTIVO: Pazotinib |
| FORMA FARMACEUTICA: Compresse |
| VIA DI SOMMINISTRAZIONE: orale |
| INDICAZIONE PER LA QUALE SI RICHIEDE LA VALUTAZIONE: |
| Votrient è indicato negli adulti come trattamento di prima linea con carcinoma renale avanzato (RCC) e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza un trattamento con citochine per malattia avanzata. |
| DOSAGGIO REGISTRATO (DOSE EQUIVALENTE): 800 mg al giorno |
| REGIME DI FORNITURA: CLASSE H -RNRL |

INTRODUZIONE

Ormai da diversi anni, il trattamento del tumore renale si è arricchito della possibilità di utilizzare gli inibitori della tirosin-kinasi. Rientrano in questa classe sunitinib e pazotinib, i quali hanno infatti un uso ben consolidato.

Lo scenario nel trattamento del carcinoma renale è perciò molto simile al caso dei farmaci anti-PD1/anti-PDL1 nel non-small cell lung cancer. Infatti, sono disponibili ad oggi (Gennaio 2020) diversi farmaci con il medesimo meccanismo d'azione che possono competere per l'impiego nella medesima popolazione di pazienti con tumore renale. I due seguenti farmaci sono oggetto del presente documento:

- sunitinib
- pazotinib

Sunitinib inibisce molteplici recettori delle tirosin chinasi (RTK) che sono coinvolte nella crescita dei tumori, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Sunitinib è stato identificato come un inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α e PDGFR β), dei recettori del VEGF (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), del recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosin-chinasico FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), del recettore CSF-1R (colony stimulating factor receptor) e del recettore del fattore neutrofico di derivazione gliale (RET). Il principale metabolita evidenzia una potenza sovrapponibile a quella di sunitinib nei test biochimici e cellulari.

Pazopanib è un potente multi-target inibitore della tirosin-chinasi (TKI), somministrato oralmente, dei vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) -1, -2, e -3, dei platelet-derived growth factor (PDGFR) - α e - β , e dei stem cell factor receptor (c-KIT), con valori di IC50 di 10, 30, 47, 71, 84 e 74 nM, rispettivamente.

Ad oggi è disponibile un solo studio randomizzato, condotto da Motzer et al. nel 2013 [1], che ha confrontato direttamente sunitinib vs pazopanib; queste le conclusioni dello studio: *“Pazopanib and sunitinib have similar efficacy, but the safety and quality-of-life profiles favor pazopanib”*. D'altro lato, l'analisi -più recente- condotta in Canada da Nazha e collaboratori su una casistica di pazienti real-world [5] ha esaminato sia le evidenze real-world sia il rapporto costo-utilità di questi due farmaci ed ha generato un risultato a favore di sunitinib.

Non esistono tuttora altre sperimentazioni cliniche controllate che abbiano confrontato direttamente (“head-to-head”) questi due farmaci in termini di efficacia. Di conseguenza, le considerazioni sull'efficacia comparativa di tali due farmaci possono basarsi soltanto su confronti indiretti, con tutti i limiti metodologici intrinseci a tale tipo di valutazione. Come è noto, le metanalisi a rete (“network meta-analysis”), a differenza delle metanalisi tradizionali, non si limitano a combinare i risultati di studi che abbiano confrontato direttamente un trattamento A vs. un trattamento B, ma possono confrontare anche i risultati ottenuti da due o più trattamenti, combinando studi che abbiano incluso un braccio di trattamento comune (es. trattamento C). Disponendo perciò di studi comparativi di confronto A vs C e di

studi comparativi di confronto B vs C, è perciò possibile eseguire il confronto (indiretto) A vs B, pur in assenza di trial “reali” che abbiano eseguito tale confronto A vs B.

Nel caso del trattamento del carcinoma renale con sunitinib or pazopanib, la conduzione di una metanalisi “network” è tecnicamente possibile, essendo disponibili per ciascuno dei due farmaci TKI-inibitori uno o più studi randomizzati comprendenti il medesimo trattamento (più spesso, uno standard of care) per i pazienti del gruppo di controllo. Infatti, vi sono in letteratura diverse metanalisi a rete di questo tipo [2-17], le quali hanno unanimemente concluso che sunitinib e pazopanib hanno efficacia equivalente. Più contraddittori i risultati in termini di effetti avversi perché è stata riportata qualche differenza in funzione dello specifico effetto avverso preso in esame [2-17].

Va ribadito, come indicato nel documento dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) dedicato all’equivalenza terapeutica [19], che importanti limiti sono insiti nella conduzione dei confronti indiretti e, quindi, molta cautela è necessaria nell’interpretazione di tali confronti. In generale, le metanalisi “network” dovrebbero servire come supporto, e non come strumento decisionale per sancire la superiorità di un trattamento piuttosto che un altro. Statisticamente, vale comunque un’accettabilità scientifica maggiore quando la network metanalisi è impiegata a fini di non-inferiorità o di equivalenza. All’aumentare dei comparator, aumenta infatti a dismisura (e ben più che proporzionalmente) il numero dei confronti (diretti o indiretti) teoricamente possibili (2 comparator: 1 solo confronto possibile; 3 comparator: 3 confronti possibili; 4 comparator: 6 confronti possibili; 5 comparator: 10 confronti possibili; etc etc) cosicché ben si capisce che in tante situazioni di confronti plurimi è irrealistico “pretendere” evidenze costituite esclusivamente da confronti diretti.

Pur tenendo presenti tali limiti, va sottolineato che tutte le metanalisi network, recentemente pubblicate nel setting in questione, non hanno evidenziato alcuna differenza significativa di efficacia tra i due farmaci presi in esame [2-17].

Negli ultimi tempi, di fronte al crescente numero di farmaci diversi, ma dal meccanismo d’azione molto simile (spesso identico), più di una voce autorevole ha sottolineato i dubbi sulla reale utilità di averne a disposizione più di uno nella pratica clinica, per la medesima indicazione (ad es. [18]).

EFFICACIA (informazioni tratte dai rispettivi EPAR delle tre specialità)

SUNITINIB

Carcinoma renale metastatico in pazienti mai precedentemente trattati

È stato condotto uno studio di Fase 3 randomizzato, multicentrico, internazionale, per valutare l'efficacia e la sicurezza di sunitinib rispetto a interferone IFN- α in pazienti MRCC mai precedentemente trattati. Settecentocinquanta pazienti sono stati randomizzati 1:1 ai bracci di trattamento; hanno ricevuto un trattamento con sunitinib a cicli ripetuti di 6 settimane, ogni ciclo costituito da una somministrazione per via orale di 50 mg al giorno per 4 settimane seguite da 2 settimane senza assumere il farmaco (Schema 4/2), oppure con IFN- α somministrato per via sottocutanea alla dose di 3 milioni di unità (MU) la prima settimana, 6 MU la seconda settimana e alla dose di 9 MU dalla terza settimana in poi, secondo un trattamento di 3 giorni non consecutivi ogni settimana. La durata mediana del trattamento è stata di 11,1 mesi (range: 0,4–46,1) per il trattamento con sunitinib e 4,1 mesi (range: 0,1–45,6) per il trattamento con IFN- α . Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento (TRSAE) sono stati segnalati nel 23,7% dei pazienti in trattamento con sunitinib e nel 6,9% dei pazienti trattati con IFN- α . Tuttavia, le percentuali di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi sono state del 20% per sunitinib e del 23% per IFN- α . Le interruzioni del trattamento si sono verificate in 202 pazienti (54%) del gruppo sunitinib ed in 141 pazienti (39%) del gruppo IFN- α . Riduzioni della dose si sono verificate in 194 pazienti (52%) trattati con sunitinib ed in 98 pazienti (27%) trattati con IFN- α . I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o al ritiro dallo studio. L'endpoint primario di efficacia è stato la PFS. Un'analisi ad interim pianificata ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo per SUTENT rispetto a IFN- α . In questo studio, la PFS mediana per il gruppo trattato con sunitinib è stata di 47,3 settimane, rispetto a 22,0 settimane per il gruppo trattato con IFN- α ; l'HR è stato di 0,415 (IC 95%: 0,320; 0,539, $p < 0,001$). Altri endpoint hanno incluso la ORR, la OS e la tollerabilità. La valutazione radiologica è stata interrotta dopo il raggiungimento dell'endpoint primario. Nell'analisi finale, la ORR determinata in base alla valutazione dello sperimentatore è stata del 46% (IC 95%: 41%; 51%) per il braccio sunitinib e del 12,0% (IC 95%: 9%; 16%) per il braccio IFN- α ($p < 0,001$). Il trattamento con sunitinib è stato associato ad una sopravvivenza maggiore rispetto al trattamento con IFN- α . La OS mediana è stata di 114,6 settimane per il braccio sunitinib (IC 95%: 100,1; 142,9 settimane) e di 94,9 settimane per il braccio IFN- α (IC 95%: 77,7; 117,0 settimane) con una hazard ratio di 0,821 (IC 95%: 0,673; 1,001; $p = 0,0510$ in base al test log-rank non stratificato). Nell'analisi non stratificata, è stato calcolato Hazard ratio (sunitinib verso IFN- α) = 0,5268 con IC 95% 0,4316 fino a 0,6430; p -value $< 0,0001$.

Carcinoma renale metastatico refrattario alle citochine

Uno studio di Fase 2 è stato condotto con sunitinib in pazienti refrattari ad una precedente terapia a base di citochine trattati con interleuchina-2 o IFN-alfa. Sessantatré pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 50 mg di sunitinib per via orale, una volta al giorno per 4 settimane consecutive seguite da un periodo di 2 settimane di riposo, in modo da effettuare un ciclo completo di 6 settimane (Schema di trattamento 4/2). L'endpoint primario di efficacia è stato la ORR secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). In questo studio, la percentuale di risposta obiettiva è stata del 36,5% (IC 95%: 24,7%; 49,6%) ed il tempo mediano alla progressione (TTP) è stato di 37,7 settimane (IC 95%: 24,0; 46,4). Uno studio di conferma in aperto, a braccio singolo, multicentrico, per valutare l'efficacia e la sicurezza di sunitinib è stato condotto in pazienti con MRCC refrattari ad una precedente terapia a base di citochine. Centosei pazienti hanno ricevuto almeno una dose di

sunitinib da 50 mg secondo lo Schema 4/2. L'endpoint primario di efficacia di questo studio era la ORR. Gli endpoint secondari includevano il TTP, la durata della risposta (DR) e la OS. In questo studio la ORR è stata del 35,8% (IC 95%: 26,8%; :47,5%). La DR e la OS mediana non erano ancora state raggiunte.

PAZOPANIB

Studi clinici Carcinoma renale (RCC)

La sicurezza e l'efficacia di pazopanib nel RCC sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo. I pazienti (N = 435) con RCC localmente avanzato e/o metastatico sono stati randomizzati a ricevere pazopanib 800 mg una volta al giorno o placebo. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare e confrontare i due bracci di trattamento per la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival - PFS) e il principale endpoint secondario è stato la sopravvivenza complessiva (overall survival - OS). Gli altri obiettivi sono stati la valutazione del tasso di risposta complessiva (overall response rate) e la durata della risposta. Su di un totale di 435 pazienti di questo studio, 233 pazienti erano naïve al trattamento e 202 erano pazienti in seconda linea che avevano ricevuto in precedenza una terapia a base di IL-2 o INF. Tutti i pazienti avevano istologia a cellule chiare o istologia prevalentemente a cellule chiare. Circa la metà di tutti i pazienti ha avuto 3 o più organi coinvolti dalla malattia e la maggior parte ha avuto il polmone (74%), e/o i linfonodi (54%) come localizzazione metastatica della malattia al basale. Una percentuale simile di pazienti di ciascun braccio era naïve al trattamento e pre-trattati con citochine (53% e 47% nel braccio pazopanib, 54% e 46% nel braccio placebo). Nel sottogruppo dei pre-trattati con citochine, la maggioranza (75%) ha ricevuto un trattamento a base di interferone. Percentuali simili di pazienti in ciascun braccio hanno subito in precedenza nefrectomia (89% e 88% nel braccio pazopanib e nel braccio placebo, rispettivamente) e/o precedente radioterapia (22% e 15% nel braccio pazopanib e nel braccio placebo, rispettivamente). L'analisi primaria dell'endpoint PFS è basata sulla valutazione della malattia in base ad una revisione radiologica indipendente sull'intera popolazione dello studio (naïve al trattamento e pre-trattata con citochine).

In questo studio Pazopanib vs Placebo (N = 290 vs 145) i risultati di maggior rilievo sono stati i seguenti:

- mediana (mesi) della PFS: 8,4 (IC95%: 8,3 – 10,9) vs 9,5 (IC95%: 8,3 – 11,0)
- HR della PFS: 1.047 (IC95%: 0,898 – 1,220)
- mediana (mesi) della OS: 28,3 (IC95%: 26,0 -35,5) vs 29,1 (IC95%: 25,4 – 33,1)
- HR della OS: 0,915 (IC95%: 0,786 – 1,065.)

SICUREZZA

Si rimanda agli studi (da [1] a [18]), oltre che alle linee guida AIOM [19], i quali complessivamente documentano l'assenza di marcate differenze nella sicurezza dei due farmaci.

LINEE GUIDA

Per i pazienti in cui è indicato e rimborsato l'impiego di SUNITINIB e PAZOTINIB, le linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica [19]) collocano i due farmaci nello stesso "place in therapy".

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2019 [19] (*)

Linee guida TUMORI DEL RENE

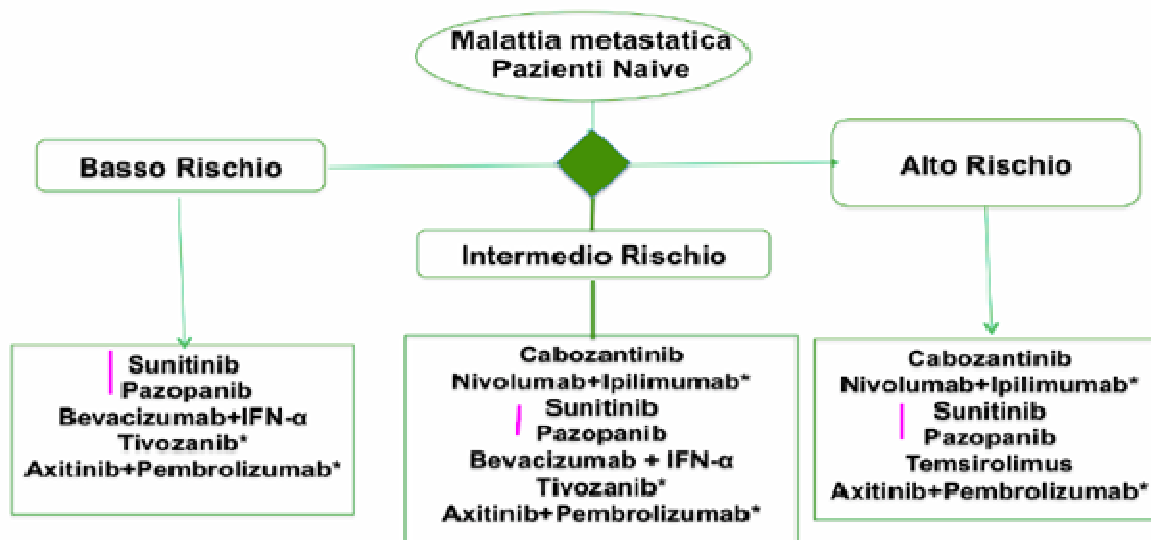
Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

TUMORI DEL RENE

LINEE GUIDA
2019



Trattamento medico mRCC istotipo a cellule chiare



Va sottolineato che, nelle linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), i due farmaci in questione occupano lo stesso "place in therapy". La differente posologia di questi due farmaci non modifica sostanzialmente i dati disponibili su efficacia e tossicità.

Per quanto rilevato dalle metanalisi di confronto indiretto e dagli studi registrativi e non registrativi, non emergono differenze clinicamente apprezzabili in termini di efficacia e tossicità relativamente ai due principi attivi. Anche la differente posologia di questi due comparator non modifica sostanzialmente i dati disponibili su efficacia e tossicità.

ARTICOLI DI RILIEVO PUBBLICATI NELLA LETTERATURA RECENTE

Riguardo alla letteratura selezionata ai fini di questo documento e riportata più avanti [1-19], si segnala anzitutto il confronto diretto pazotinib vs sunitinib pubblicato nel 2013 [1].

Per quanto riguarda le metanalisi tradizionali, recentissima quella di Buti et al. [2] che, con una prospettiva molto ampia, esamina tutti i trattamenti disponibili come prima linea. Nel campo delle metanalisi a rete, i risultati più recenti sono quelli di Manz et al [3], He et al [7], Chang et al [10], Larkin et al [11] e Leung et al [12], mentre Moran et al [4] e Climent et al [6] hanno esaminato gli studi real-world. Il Gruppo Cochrane ha condotto una revisione sistematica [8] molto ampia, ma non più recentissima.

La tematica della tossicità è stata oggetto di approfondimento in almeno 5 articoli di rilievo [13-17].

Vanno infine segnalate una revisione sistematica che ha esaminato uno solo dei due farmaci [9] ed una analisi costo-utilità di confronto sunitinib versus pazopanib in Canada [5]. Le linee-guida di Aiom [19], assieme al già citato articolo di Fojo [18], chiudono la lista.

Questa letteratura, complessivamente, offre un solido sostegno alla raccomandazione formulata da AIOM.

CONCLUSIONI

In conclusione, tenendo in considerazione che in questo sottogruppo di pazienti vi è la disponibilità ai fini della pratica clinica di tre principi attivi con la stessa indicazione terapeutica, raccomandati con lo stesso livello di evidenza e forza di raccomandazione dalle linee guida nazionali, si è ritenuto opportuno sottomettere questo documento per richiedere la valutazione dell'equivalenza terapeutica.

NOTA BENE: La quota di fabbisogno individuata per l'espletamento di gare in equivalenza terapeutica sarà non superiore all'80% del fabbisogno relativo all'indicazione per cui viene richiesta l'equivalenza terapeutica.

Il presente documento è stato approvato dal Coordinamento della rete oncologica regionale di ISPRO di cui all'art. 17 comma 7 Legge Regione Toscana n. 74/2017 nella seduta del 13 febbraio 2020.

BIBLIOGRAFIA

- 1: Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989. PubMed PMID: 23964934.
- 2: Buti S, Petrelli F, Ghidini A, Vavassori I, Maestroni U, Bersanelli M. Immunotherapy-based combinations versus standard first-line treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020 Jan 19. doi: 10.1007/s12094-020-02292-z. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31956940.
- 3: Manz KM, Fenchel K, Eilers A, Morgan J, Wittling K, Dempke WCM. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2019 Dec 14. doi: 10.1007/s12325-019-01167-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31838709.
- 4: Moran M, Nickens D, Adcock K, Bennetts M, Desscan A, Charnley N, Fife K. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Target Oncol*. 2019 Aug;14(4):405-416. doi: 10.1007/s11523-019-00653-5. Review. PubMed PMID: 31301015; PubMed Central PMCID: PMC6684538.
- 5: Nazha S, Tanguay S, Kapoor A, Jewett M, Kollmannsberger C, Wood L, Bjarnason GAG, Heng D, Soulières D, Reaume MN, Basappa N, Lévesque E, Dragomir A. Cost-utility of Sunitinib Versus Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma in Canada using Real-world Evidence. *Clin Drug Investig*. 2018 Dec;38(12):1155-1165. doi: 10.1007/s40261-018-0705-6. PubMed PMID: 30267257.
- 6: Climent MA, Muñoz-Langa J, Basterretxea-Badiola L, Santander-Lobera C. Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jan;121:45-50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.009. Epub 2017 Nov 16. Review. PubMed PMID: 29279098.
- 7: He HL, Yao WX. A network meta-analysis of short-term efficacy of different single-drug targeted therapies in the treatment of renal cell carcinoma. *Biosci Rep*. 2017 Dec 7;37(6). pii: BSR20170827. doi: 10.1042/BSR20170827. Print 2017 Dec 22. PubMed PMID: 29074560; PubMed Central PMCID: PMC5719001.
- 8: Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, Greco F, Seliger B. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 15;5:CD011673. doi: 10.1002/14651858.CD011673.pub2. Review. PubMed PMID: 28504837; PubMed Central PMCID: PMC6484451.
- 9: Kok VC, Kuo JT. Pazopanib as a second-line treatment for non-cytokine-treated metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of the effect of treatment. *BMC Urol*. 2016 Jul 4;16(1):34. doi: 10.1186/s12894-016-0156-4. Review. PubMed PMID: 27377922; PubMed Central PMCID: PMC4932732.
- 10: Chang X, Zhang F, Liu T, Yang R, Ji C, Zhao X, Xu L, Liu G, Guo H. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on

phase 3 RCTs. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15801-10. doi: 10.18632/oncotarget.7511. PubMed PMID: 26908455; PubMed Central PMCID: PMC4941278.

11: Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(13):1915-27. doi: 10.1517/14656566.2015.1058359. Review. PubMed PMID: 26194211.

12: Leung HW, Chan AL, Lin SJ. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Mol Clin Oncol*. 2014 Sep;2(5):858-864. Epub 2014 Jun 23. PubMed PMID: 25054058; PubMed Central PMCID: PMC4106731.

13: Santoni M, Conti A, De Giorgi U, Iacovelli R, Pantano F, Burattini L, Muzzonigro G, Berardi R, Santini D, Cascinu S. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Cancer*. 2014 Aug 15;135(4):763-73. doi: 10.1002/ijc.28544. Epub 2013 Nov 18. Review. PubMed PMID: 24127298.

14: Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, De Marchis L, Cascinu S, Naso G, Cortesi E. Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. *Cancer Treat Rev*. 2014 Mar;40(2):271-5. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.003. Epub 2013 Sep 11. Review. PubMed PMID: 24070900.

15: Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Nov;139(11):1917-26. doi: 10.1007/s00432-013-1510-5. Epub 2013 Sep 14. Review. PubMed PMID: 24037486.

16: Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):818-30. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.01.004. Epub 2013 Feb 28. Review. PubMed PMID: 23455076.

17: Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2013 Dec;18(6):1060-9. doi: 10.1007/s10147-012-0497-2. Epub 2012 Nov 21. PubMed PMID: 23179639.

18: Fojo T. Cancer therapies and the problem of me too many. *Semin Oncol*. 2017 Apr;44(2):113. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.06.004. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID: 28923208.

19: AIOM – Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida 2019. Sitoweb AIOM, url <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>, accesso del 13 Gennaio 2020.