



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA DEI TUMORI DEL COLON RETTO E STOMACO

RACCOMANDAZIONE sull'impiego del Bevacizumab in prima linea nella neoplasia del colon retto metastatica in aggiunta a fluorouracile/acido folinico o Irinotecan, fluorouracile/acido folinico

Prima edizione
luglio 2006

Conferma

Revisione e aggiornamento

Membri del panel e del Gruppo di coordinamento

pag. 2

Raccomandazioni

pag. 3

Bibliografia

pag. 10

Membri del panel

Regione Emilia-Romagna: Dino Amadori, Lisa Berridge, Pier Franco Conte, Carlo Coscelli, Giorgio Cruciani, Gildino Farabegoli, Giovanni Frezza, Silvia Gambetti, Giorgio Lelli, Maura Malpighi, Iva Manghi, Maurizio Marangolo, Annamaria Marata, Andrea Martoni, Kyriacoula Petropoulacos, Italo Portioli, Cristina Puggioli, Alberto Ravaioli, Luisa Toni

Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta: Paola Varese

Gruppo di coordinamento metodologico

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

Ringraziamenti

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

Redazione a cura di

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

Impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.



PROGRAMMA PRI E-R

Appropriatezza in oncologia

L'impiego del Bevacizumab in prima linea nella neoplasia del colon retto metastatica in aggiunta a fluorouracile/acido folinico o Irinotecan, fluorouracile/acido folinico

Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico in prima linea deve essere raccomandata l'aggiunta di Bevacizumab ai trattamenti standard contenenti 5Fluorouracile/acido folinico o 5Fluorouracile/acido folinico e Irinotecan?

Raccomandazioni

Il Bevacizumab **potrebbe essere utilizzato** in aggiunta ai trattamenti standard comprendenti 5Fluorouracile/acido folinico e Irinotecan nella terapia di prima linea dei pazienti con tumore del colon retto metastatizzato.

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

Il Bevacizumab in aggiunta ai trattamenti standard comprendenti 5Fluorouracile/acido folinico nella terapia di prima linea dei pazienti con tumore del colon retto metastatizzato **non dovrebbe essere utilizzato**.

RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE

Motivazione principale

L'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego del Bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto, che ha portato alla pubblicazione di due lavori scientifici, documenta un aumento di sopravvivenza di 3,2 mesi quando il Bevacizumab viene aggiunto al 5Fluorouracile/acido folinico confrontato con il braccio Irinotecan + 5FU/acido folinico (18,3 vs 15,1 mesi) e di 4,7 mesi quando aggiunto a Irinotecan, 5Fluorouracile/acido folinico (15,6 mesi vs 20,3 mesi). Il Bevacizumab ha determinato una sopravvivenza libera da progressione di 2 mesi quando aggiunto a 5FU/acido folinico rispetto al braccio Irinotecan + 5FU/acido folinico (10,8 vs 6,8 mesi) e di 4,4 mesi quando aggiunto a Irinotecan e 5FU/acido folinico (6,2 vs 10,6 mesi). Nel braccio trattato con Bevacizumab + 5FU/acido folinico si è osservato un 6,4% di sanguinamenti di grado III e IV rispetto all'1% del gruppo trattato con Irinotecan + 5FU/acido folinico. L'aggiunta del Bevacizumab si associa a ipertensione +14,1% nel braccio Bevacizumab + Irinotecan + 5FU/acido folinico rispetto al braccio senza Bevacizumab e +19,6% quando il Bevacizumab era aggiunto al solo 5FU/acido folinico rispetto al braccio trattato con Irinotecan + 5FU/acido folinico. I dati riguardanti il braccio acido folinico, 5FU e Bevacizumab si riferiscono a 110 pazienti per cui si tratta di un numero insufficiente di casi per poter dimostrare l'efficacia del trattamento; infatti questo braccio confrontato con Irinotecan, acido folinico e fluorouracile non dimostra di avere una superiorità significativa dal punto di vista statistico per quanto riguarda la sopravvivenza mediana, la sopravvivenza libera da progressione, le risposte complessive e la durata delle risposte. In conclusione in questo braccio il Bevacizumab non aggiunge vantaggi rispetto al trattamento standard.

Studi disponibili

Attualmente sul Bevacizumab in prima linea nel trattamento del tumore del colon retto metastatico sono disponibili: 1 studio di fase III e 2 studi di fase II. Gli studi di fase II non vengono considerati in questa valutazione perché non idonei alla valutazione degli *outcome* considerati importanti dal panel.

Per cui l'analisi verrà condotta sull'unico di fase III a 3 bracci:

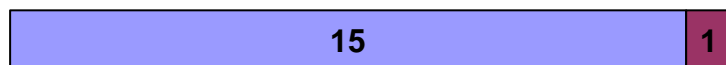
- I braccio costituito da quella che al momento dell'inizio dello studio era considerata la terapia standard e cioè Irinotecan + 5FU/acido folinico
- II braccio Irinotecan + 5FU/acido folinico + Bevacizumab
- III braccio 5FU/acido folinico + Bevacizumab interrotto come programmato al raggiungimento dei primi 300 casi randomizzati se un *data monitoring committee* non avesse rilevato un aumento di tossicità nel braccio Irinotecan + 5FU/acido folinico + Bevacizumab; poiché i dati di sicurezza erano buoni questo braccio è stato interrotto e da quel momento in poi la randomizzazione è avvenuta in rapporto 1:1 tra i 2 bracci rimasti

Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (15/16) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni e 1 solo membro ha dato una definizione diversa.

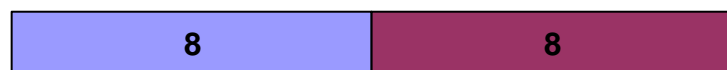
Giudizio sulla qualità delle prove



b. bilancio benefici/rischi

Per una metà dei componenti il *panel* (8/16) **prevalgono chiaramente i benefici** del trattamento sugli effetti avversi, mentre per l'altra metà del *panel* (8/16) il rapporto rischio/beneficio appare incerto.

Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)



c. **valutazione sul costo** = non è chiaro se il costo giustifica il beneficio

Per la maggioranza dei componenti il panel (14/16) non è chiaro se il beneficio giustifica il costo per 1/16 il beneficio giustifica chiaramente il costo, mentre 1/16 non si è espresso.

Giudizio sul bilancio benefici/costi (B/C)



■ B/C Giustificato ■ B/C Incerto

- Anche le indicazioni indirette, derivanti dagli studi randomizzati sulla chemioterapia adiuvante, che consentivano l'aggiunta della radioterapia, mostrano nel complesso risultati poco incoraggianti.

Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- I pazienti ai quali si applica questa raccomandazione sono quelli con caratteristiche simili a quelli inclusi nell'unico studio valutato e cioè: documentata neoplasia metastatica del colon retto, età superiore ai 18 anni, con PS ECOG 0-1; speranza di vita superiore ai 3 mesi, adeguata funzione midollare, epatica e renale con una proteinuria non superiore ai 500 mg/al giorno. Criteri di esclusione sono costituiti da precedenti terapie per malattia metastatica, chirurgia maggiore entro 28 gg dall'inizio della terapia, radioterapia entro 14 gg, malattie cardiovascolari rilevanti, presenza di ascite, gravidanza o allattamento, impiego regolare di aspirina (325 mg/die), o uso routinario di altri FANS, presenza di diatesi trombotica o emorragica, trattamenti a pieno dosaggio con anticoagulanti, metastasi cerebrali.

Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

- Allo stato attuale delle conoscenze si può affermare che il Bevacizumab, quando impiegato in prima linea, aggiunto alla chemioterapia standard, nel tumore del colon retto metastatizzato, determina un aumento della sopravvivenza di un tempo variabile tra i 3,2 e i 4,7 mesi con un intervallo libero da progressione oscillante tra 2 e 4,4 mesi. Questi effetti positivi vanno considerati alla luce dei potenziali effetti avversi che in alcuni studi hanno documentato essere sanguinamenti di grado III e IV fino al 5,4% in più nei casi trattati con Bevacizumab, perforazione intestinale 1,5%, eventi trombotici fino a un +3,2% in più rispetto al braccio di controllo, ipertensione dal +14 al +19% rispetto al braccio trattato senza Bevacizumab. Gli eventi avversi che hanno condotto al ricovero sono stati +5,3% nel braccio trattati con Bevacizumab, quelli che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati +1,3%, la proteinuria si è verificata nel 4,8% in più nel braccio trattato con Bevacizumab.

Ulteriori considerazioni proposte dal panel multidisciplinare

Vista la disponibilità di pochi studi clinici, il gruppo di lavoro ritiene che sia utile e opportuno effettuare ulteriori studi al fine di meglio definire il posizionamento del farmaco nell'ambito della strategia terapeutica complessiva del tumore del colon retto metastatico.

Tabella. Sintesi degli studi disponibili sull'uso del Bevacizumab in prima linea nei pazienti con tumore del colon retto metastatico

<i>Outcome</i>	Controllo	Trattamento	Note
Sopravvivenza mediana 1. IFL/placebo vs IFL+BV vs (FL+BV)* 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV*	15,6 m 15,1 m	20,3 m (<i>hazard ratio for death</i> 0,66) p <0,001 18,3 m (<i>hazard ratio</i> 0,82) p 0,2521	402 pazienti hanno ricevuto IFL + BV e 411 IFL + placebo 923 pazienti randomizzati a ricevere IFL/placebo vs IFL/BV vs FU/LV/BV Viene riportata l'analisi <i>ad interim</i> fatta al raggiungimento di 313 pz
Sopravvivenza libera da progressione 1. IFL vs IFL+BV (vs FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	6,2 m 6,8 m	10,6 m (<i>hazard ratio for progression</i> 0,54) p <0,001 8,8 m (<i>hazard ratio for progression</i> 0,86) p 0,492	
Risposta globale (completa + parziale) 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	RC 2,2% RP 32,6% RC 2% RP 35%	RC 3,7%; RP 41% RC 3,6%; RP 36,4%	
Qualità della vita (misurata con apposite scale) 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	ND ND	ND ND	
Sanguinamento di grado III e IV 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	2,5% 1 %	3,1% 6,4%	
Neutropenia di grado IV 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	31,1% 37,7%	37% 5,5%	Nel lavoro viene riportata la leucopenia grado III e IV insieme Nel lavoro viene riportata la leucopenia grado III e IV insieme
Eventi trombotici 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	16,2% 19,4%	19,4% 13,8%	
Mortalità correlabile al trattamento 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	2,8% 3%	2,6% 5,5%	Vengono riportati anche le morti <60 gg 4,9% nel controllo e 3% nel braccio Bevacizumab Vengono riportati le morti <60 gg
Perforazione gastro-intestinale 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	0 0	1,5% 0	Viene riportato come perforazione GI di grado III e IV
Altre tossicità di grado III - IV 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	74% 81,6%	84,9% 77,1%	
Ipertensione 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	8,3% 14,3%	22,4% 33,9%	
Interruzione non dovuta a progressione 1. IFL vs IFL+BV vs (FL+BV) 2. IFL/placebo (vs IFL/BV) vs FUL/BV	ND 6,1%	No dati 10,1%	La sospensione viene riferita a effetti collaterali La sospensione viene riferita a effetti collaterali

* Si tratta dello studio: nella pubblicazione n. 2 vengono riportati i dati relativi a IFL vs IFL+BV e nella pubblicazione n. 3 vengono riportati i dati di IFL vs FUL+BV

LEGENDA = NNT: Number needed to treat; **ND:** dato non disponibile; **RR:** rischio relativo; **ARR:** riduzione assoluta del rischio

Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Descrizione analitica dei principali studi considerati

È disponibile **un solo studio randomizzato di fase III** in cui il Bevacizumab viene valutato in prima linea nei pazienti con neoplasia del colon retto metastatizzato. Si tratta di uno studio di 923 pazienti i cui criteri di inclusione erano: documentata neoplasia metastatica del colon retto, età superiore ai 18 anni, con Performance Status ECOG 0-1; speranza di vita superiore ai 3 mesi, adeguata funzione midollare, epatica e renale con una proteinuria non superiore ai 500 mg/al giorno. Criteri di esclusione sono costituiti da precedenti terapie per malattia metastatica, chirurgia maggiore entro 28 gg dall'inizio della terapia, radioterapia entro 14 gg, malattie cardiovascolari rilevanti, presenza di ascite, gravidanza o allattamento, impiego regolare di aspirina (325 mg/die), o uso routinario di altri FANS, presenza di diatesi trombotica o emorragica, trattamenti a pieno dosaggio con anticoagulanti, metastasi cerebrali.

I pazienti venivano inizialmente randomizzati in 3 bracci con rapporto 1:1:1. I tre bracci erano così costituiti:

I braccio da quella che al momento dell'inizio dello studio era considerata la terapia standard e cioè Irinotecan + 5FU/acido folinico;

II braccio Irinotecan + 5FU/acido folinico + Bevacizumab;

III braccio 5FU/acido folinico + Bevacizumab interrotto come programmato al raggiungimento dei primi 300 casi randomizzati se un *data monitoring committee* non avesse rilevato un aumento di tossicità nel braccio Irinotecan + 5FU/acido folinico + Bevacizumab, poiché i dati di sicurezza erano buoni questo braccio è stato interrotto e da quel momento in poi la randomizzazione è avvenuta in rapporto 1:1 tra i 2 bracci rimasti.

I risultati di questo studio sono stati pubblicati in 2 momenti diversi: la prima pubblicazione sul NEJM fa riferimento al confronto tra i primi 2 gruppi dello studio cioè Irinotecan + 5FU/acido folinico + Bevacizumab 402 pazienti e Irinotecan + 5FU/acido folinico 411 casi; la seconda pubblicazione sul JCO fa riferimento a 110 pazienti trattati con 5FU/acido folinico + Bevacizumab e i primi 100 dei 411 pazienti trattati con Irinotecan + 5FU/acido folinico.

La prima pubblicazione fa riferimento solo ai pazienti trattati con Irinotecan + 5FU/acido folinico con o senza Bevacizumab. I risultati in termini di sopravvivenza sono 15,6 mesi senza Bevacizumab e 20,3 mesi con l'aggiunta del Bevacizumab con un guadagno netto in sopravvivenza di 4,7 mesi con HR di 0.66 con $p < 0.001$. Circa il 50% dei pazienti che andavano in progressione ricevevano una seconda linea di terapia in entrambi i gruppi in maniera bilanciata. Nel gruppo che riceveva come seconda linea oxaliplatino la sopravvivenza era di 25.1 mesi nel gruppo che precedentemente era stato trattato con Irinotecan + 5FU/acido folinico e Bevacizumab e 22.2 mesi nel gruppo che aveva ricevuto Irinotecan + 5FU/acido folinico senza Bevacizumab.

Il Bevacizumab ha determinato un aumento della sopravvivenza libera da progressione di 4,4 mesi rispetto al solo Irinotecan e 5FU/acido folinico (10,6 vs 6,2 mesi) con HR per la progressione di 0.54 con $p < 0.001$.

Le risposte complete sono state 3,7% nel braccio Bevacizumab e 2,2% nel braccio placebo mentre le risposte parziali sono state 41% con Bevacizumab e 32,6% con placebo; le risposte globali quindi sono state 44,7% nel braccio Bevacizumab e 34,8% nel braccio senza con una $p = 0.004$ e una media di durata della risposta di 10,4 mesi vs 7,1 mesi con un HR per progressione di 0.62 e $p = 0.001$.

L'*outcome* "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato in quanto nello studio non erano state utilizzate scale di misurazione (questionari) validate.

Relativamente agli eventi avversi, nel braccio trattato con Bevacizumab si è osservato un 10,9% in più di effetti avversi di qualunque tipo di grado III e IV (74% vs 84,9%). Gli effetti avversi che hanno portato all'ospedalizzazione sono stati 39,6% vs 44,9% nel braccio trattato con Bevacizumab, gli eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati 7,1% vs 8,4% nel braccio trattati con Bevacizumab, gli eventi che hanno portato a morte sono stati 2,8% vs 2,6% nel braccio con Bevacizumab, la morte entro 60 giorni è stata 4,9% contro il 3% del braccio trattato con Bevacizumab. La leucopenia di grado III

e IV è stata superiore nel gruppo Bevacizumab 37% vs 31,1%; anche la diarrea di grado III e IV è stata più frequente nel braccio Bevacizumab 24,7% vs 32,4%. L'ipertensione si è associata con discreta frequenza al trattamento con Bevacizumab 22,4% vs 8,3% nel braccio placebo quella di grado 3 è stata 11% vs 2,3%. Gli eventi trombotici sono stati 19,4% nel braccio Bevacizumab rispetto al 16,2% del gruppo placebo, le tromboflebiti 8,9% vs 6,3%, l'embolia polmonare è stata meno frequente nel braccio Bevacizumab 3,6% vs 5,1%. I fenomeni emorragici di grado III e IV sono stati 2,5% nel gruppo placebo e 3,1% nel gruppo trattato con Bevacizumab. La proteinuria di qualunque grado è stata osservata più frequentemente nel gruppo trattato con Bevacizumab 26,5% vs 21,7% di grado 2 5,8% nel placebo e 3,1% con Bevacizumab e di grado 3 0,8% in entrambi i gruppi. La perforazione intestinale è stata osservata solo nello 1,5% del braccio trattato con Bevacizumab.

Il confronto tra il braccio 5FU/acido folinico + Bevacizumab e il braccio Irinotecan + 5FU/acido folinico è stato pubblicato dagli stessi AA sul J Clin Oncol nel 2005 e riguarda 110 e 100 pazienti rispettivamente. Il braccio trattato con Bevacizumab ha avuto una sopravvivenza mediana di 18,3 mesi mentre l'altro con Irinotecan 15,1 mesi con una differenza di 3,2 mesi con un HR per la morte di 0.82 (IC95% 0.59-1.15) $p = 0.25$. La sopravvivenza libera da progressione è stata 6,8 mesi nel braccio placebo e 8,8 mesi nel braccio trattato con Bevacizumab HR per progressione o morte 0.86 (IC95% 0.60-1,24) $p = 0.42$. La risposta obiettiva è stata del 40% (RC 3,6% e RP 36,4%) nel gruppo Bevacizumab e 37% (RC 2% e RP 35%) nel braccio Irinotecan $p = 0.6$. La durata delle risposte è stata 8,5 mesi (IC95% 6.2-10.8 mesi) nel braccio Bevacizumab e 7,2 mesi (IC95% 5.4-11.0 mesi). Una seconda linea di terapia alla progressione veniva effettuata nel 70% dei pazienti appartenenti al braccio 5FU/acido folinico + Bevacizumab e nel 51% dei pazienti con Irinotecan + 5FU/acido folinico.

L'*outcome* "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato in quanto nello studio non erano state utilizzate scale di misurazione (questionari) validate.

Qualunque tossicità di grado III e IV era presente nell'81,6% del braccio Irinotecan e 77,1% del braccio 5FU/acido folinico + Bevacizumab; gli eventi avversi che hanno portato a ospedalizzazione sono stati sovrapponibili: 40,8% con Irinotecan e 40,4% con Bevacizumab; la morte per qualunque causa entro 60 giorni è stata 5,5% con Bevacizumab e 3,0% con Irinotecan; eventi avversi che hanno portato alla sospensione dello studio 10,1% nel braccio Bevacizumab e 6,1% in quello con Irinotecan; proteinuria di qualunque grado 34,9% con Bevacizumab e 25,1% con Irinotecan; il sanguinamento di grado III e IV è stato più frequente nel braccio Bevacizumab 6,4% vs 1%, diarrea di grado III e IV è stata riscontrata nel 37,6% con Bevacizumab e 25,5% con Irinotecan. Il tromboembolismo di qualunque grado si è osservato nel 13,8% dei trattati con Bevacizumab e 19,4% con Irinotecan, nessun caso di perforazione intestinale è stata riscontrata nei due gruppi di trattamento. L'ipertensione è stata riscontrata nel 33,9% dei pazienti trattati con Bevacizumab e nel 14,3% dei pazienti trattati con Irinotecan.

Bibliografia

1. Hurwitz HI et al. Bevacizumab plus Irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-2342.
2. Hurwitz HI et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3502-3508.