



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

**RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA DEI TUMORI DELLA MAMMELLA**

**RACCOMANDAZIONI sull'impiego del fulvestrant nel trattamento avanzato del tumore mammario con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa**

Prima edizione  
ottobre 2007

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
---

**Membri del panel e del Gruppo di coordinamento**

**pag. 2**

**Raccomandazioni**

**pag. 3**

**Bibliografia**

**pag. 9**

## **Membri del panel**

**Regione Emilia-Romagna:** Dino Amadori, Fabrizio Artioli, Donatella Beccati, Lisa Berridge, Filippo Bertoni, Giancarlo Bisagni, Paolo Calzoni, Carmela Caserta, PierFranco Conte, Enzo Durante, Vincenzo Eusebi, Giovanni Frezza, Lorenzo Gianni, Marina Grappa, Maura Malpighi, Andrea Martoni, Carlo Alberto Mori, Gianni Natalini, Benedetta Petocchi, Gianbattista Spagnoli, Mario Taffurelli

**Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta:** Michela Donadio

## **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

e-mail [rdepalma@regione.emilia-romagna.it](mailto:rdepalma@regione.emilia-romagna.it)

### **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**  
**Progetto Appropriately Farmaci Oncologici**  
**Il fulvestrant nel trattamento avanzato del tumore mammario**  
**con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa**

### Quesito e popolazione *target*

Nelle pazienti con tumore mammario e positività dei recettori ormonali (HR+) in post-menopausa è raccomandato l'uso del fulvestrant nel trattamento della malattia avanzata in progressione dopo precedente ormonoterapia:

**Quesito a.** dopo precedente ormonoterapia con solo tamoxifene (TAM)?

**Quesito b.** dopo precedente ormonoterapia con tamoxifene e successivo inibitore dell'aromatasi (AI)?

### Raccomandazioni

Nelle pazienti in post-menopausa con tumore mammario avanzato e positività dei recettori ormonali (HR+), il fulvestrant **non dovrebbe essere utilizzato** in progressione di malattia dopo terapia antiestrogenica con solo tamoxifene (TAM)

**Quesito a. *RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE***

**potrebbe essere utilizzato** in progressione di malattia dopo precedente ormonoterapia con tamoxifene e successivo inibitore dell'aromatasi (AI)

**Quesito b. *RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

### Motivazione principale

Fulvestrant è stato confrontato in modo diretto con anastrozolo. Da tale confronto non sono emersi vantaggi di efficacia (sopravvivenza libera da progressione, risposte obiettive e *clinical benefit*). Il profilo di tollerabilità per gli *outcome* giudicati essenziali è inoltre risultato sostanzialmente sovrapponibile. Pertanto le evidenze disponibili non forniscono prove di un beneficio incrementale in termini di sopravvivenza con l'impiego di fulvestrant - rispetto all'impiego degli inibitori dell'aromatasi - nella patologia mammaria avanzata in pazienti con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa. Al contrario sono disponibili alcune evidenze, derivanti da studi non controllati, di beneficio clinico (risposte parziali e stabilizzazione di malattia superiore a 6 mesi) con l'impiego del fulvestrant dopo precedenti multipli trattamenti ormonali contenenti in varia sequenza tamoxifene, inibitori dell'aromatasi e altre terapie ormonali.

## Studi disponibili

- Quesito 1a.** Le evidenze disponibili derivano da 2 studi clinici controllati e randomizzati di fase III che hanno confrontato fulvestrant vs AI (anastrozolo) e hanno incluso un totale di 851 pazienti. È stata inoltre considerata un'analisi combinata di sopravvivenza programmata in modo prospettico dei due RCT multicentrici precedenti con *follow up* mediano di 27 mesi.
- Quesito 1b.** Le evidenze disponibili derivano da 2 studi di fase II, non randomizzati, senza controllo e da 2 studi osservazionali che hanno incluso un totale di 335 pazienti.

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

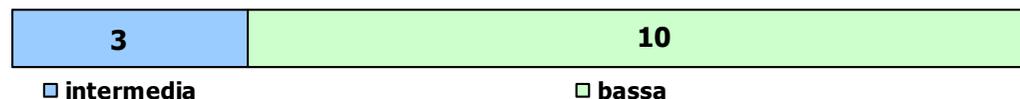
- Quesito 1a.** Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (8/13) ha valutato come "intermedia" la qualità di tali evidenze, mentre per 5 membri la qualità delle evidenze era "bassa".

#### Giudizio sulla qualità delle prove



- Quesito 1b.** Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente bassa** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: 10 membri del *panel* hanno valutato come "bassa" la qualità di tali evidenze, mentre per 3 membri la qualità delle evidenze era "intermedia".

#### Giudizio sulla qualità delle prove



## Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)

**Quesito 1a.** Come illustrato nel grafico sottostante, la gran parte dei componenti del gruppo (11/13) ha ritenuto che il rapporto benefici/rischi fosse **incerto**, 1 membro ha ritenuto il beneficio maggiore dei rischi e un ulteriore membro ha stimato il rischio superiore al beneficio.



**Quesito 1b.** Come illustrato nel grafico sottostante, la gran parte dei componenti del gruppo (10/13) ha ritenuto che il rapporto benefici/rischi fosse **incerto**, 2 membri hanno ritenuti il beneficio maggiore dei rischi, 1 membro ha ritenuto il rischio superiore al beneficio.



## Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole

- Dalle evidenze disponibili non si evidenziano vantaggi in termini di prolungamento di sopravvivenza, sopravvivenza libera da malattia, risposte obiettive o *clinical benefit* con l'impiego di fulvestrant, negli studi di confronto rispetto all'anastrozolo, né sono emersi dati di migliore tollerabilità dell'uno verso l'altro. Tuttavia dato il basso profilo di tossicità del fulvestrant e l'osservazione di permanenza di beneficio clinico, rilevata in tutti gli studi osservati pur non controllati dopo impiego di più terapie ormonali, considerata la frequente mancanza di opzioni terapeutiche diverse dalla chemioterapia dopo trattamenti comprendenti tamoxifene e inibitori dell'aromatasi, il fulvestrant può essere considerato una ulteriore risorsa dell'armamentario terapeutico nell'articolato scenario della patologia mammaria avanzata ormono-sensibile dopo l'impiego di tamoxifene e inibitori dell'aromatasi.
- Fatta tale premessa, appare importante fornire alla paziente adeguate informazioni circa la sua malattia in particolare relative alla prognosi e, se richiesto, una valutazione ponderata dell'aspettativa e della qualità di vita, tenendo conto del livello di comprensione della paziente e dell'impatto psicologico.

## Ulteriori considerazioni proposte dal panel multidisciplinare

- Relativamente al **quesito 1a** vista la sostanziale sovrapponibilità del profilo beneficio/rischio tra fulvestrant e AI (anastrozolo), il panel ha deciso unanimemente di considerare in modo aggiuntivo, nella valutazione conclusiva, anche la variabile costo/mese di trattamento dei 2 farmaci (con un bilancio sfavorevole per fulvestrant).
- Relativamente al **quesito 1b**, pur in presenza di ridotte evidenze (2 studi non controllati e 2 studi osservazionali), della loro bassa qualità e la sostanziale incertezza del rapporto beneficio/rischio dell'impiego del fulvestrant in caso di progressione dopo AI, il panel ha manifestato una chiara propensione nel considerare fulvestrant come una delle possibili scelte terapeutiche, da valutare accanto ad eventuali altre opzioni di chemioterapia o altra ormonoterapia che andranno discusse tra medico e paziente.

- A giudizio del gruppo sono stati inclusi i lavori in esteso mentre i dati riportati solo in *abstract* sono stati considerati "preliminari" e verranno valutati al momento dell'aggiornamento previsto.

**Tabella Quesito 1a. Sintesi degli studi disponibili sull'uso di fulvestrant nel tumore mammario avanzato HR + dopo TAM**

Autore (rivista, anno)	a) Trattamento b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Sopravvivenza mediana	Sopravvivenza libera da progressione	Risposta obiettiva (completa + parziale)	Clinical benefit (RC+RP+SD ≥ 24 settimane)	Qualità della vita	Eventi trombo-embolici	Mortalità correlabile al trattamento
Osborne <i>et al.</i> Journal of Clinical Oncology, 2002	a) Fulvestrant 250 mg/im/mese b) Anastrozolo 1 mg/die	400 pazienti incluse Il 95% delle pazienti nel braccio del fulvestrant e il 96% in quello dell'anastrozolo avevano assunto una precedente terapia ormonale con tamoxifene Le pazienti avevano tumori ormono-sensibili <i>Performance status</i> secondo WHO ≥2 Aspettativa di vita >3 mesi	Non disponibile	a) 5.4 mesi b) 3.4 mesi  (HR 0.92 95% CI 0.74-1.14 p = 0.43)	a) 17.5 % b) 17.5%	a) 36.1% b) 42.2%  (95% CI 4.42-9.36 p = 0.26)	Dato numerico non fornito Descritte come differenze non statisticamente significative	a) 3.4% b) 6.7%	Non disponibile
Howell <i>et al.</i> Journal of Clinical oncology, 2002	a) Fulvestrant 250 mg/im/mese b) Anastrozolo 1 mg/die	451 pazienti incluse Il 97% delle pazienti nel braccio del fulvestrant e il 98% in quello dell'anastrozolo avevano assunto una precedente terapia ormonale con tamoxifene Le pazienti avevano tumori ormono-sensibili <i>Performance status</i> secondo WHO ≥2 Aspettativa di vita >3 mesi	Non disponibile	a) 5.5 mesi b) 5.1 mesi  (HR 0.98 95% CI 0.80-1.21 p = 0.84)	a) 20.7% b) 15.7%  (HR 1.38 95% CI 0.84-2.29 p = 0.20)	a) 44.6% b) 45%	Dato numerico non fornito Descritte come differenze non statisticamente significative	a) 3.7% b) 1.7%	Non disponibile
Howell <i>et al.</i> Cancer, 2005	Analisi combinata di sopravvivenza programmata in modo prospettico dei due RCT multicentrici precedenti (ref. Osborne, 2002; Howell, 2002) L'analisi considera la sopravvivenza mediana relativa ai 2 RCT con <i>followup</i> mediano di 27 mesi.		a) 27.4 mesi b) 27.7 mesi (HR 0.98 95% CI 0.84-1.15 p = 0.809)						

**Tabella Quesito 1b. Sintesi degli studi disponibili sull'uso di fulvestrant nel tumore mammario avanzato HR + dopo AI**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Tipo studio</b>	<b>Caratteristiche pazienti</b>	<b>N. pazienti</b>	<b>Outcome</b>	<b>Risultati</b>	<b>Tossicità</b>
Ingle <i>et al.</i> Journal of Clinical Oncology, 2006	Studio fase II	77 donne eleggibili in progressione dopo terapia con AI e, al massimo, un'altra terapia ormonale I tumori dovevano presentare recettori estrogenici e/o progestinici positive <i>Performance status score</i> 0-2 secondo ECOG Aspettativa di vita di almeno 3 mesi	77	Sopravvivenza mediana  TTP  Risposta obiettiva  <i>Clinical benefit</i> (CB = OR o SD $\geq$ 24 settimane)	Mediana di sopravvivenza: 20.2 mesi  Mediana di TTP: 3 mesi  Risposte parziali: 14.3 %  <i>Clinical benefit</i> : 35.1%	<i>Gastrointestinali</i> nausea: 16% diarrea: 9% anoressia: 12%  <i>Altre tossicità</i> artralgie: 9% alopecia: 8% reazione nel sito di iniezione: 13% astenia: 29% vampate di calore: 18% dispnea: 7% difficoltà neurosensoriali: 7%
Perey <i>et al.</i> Ann Oncol, 2007	Studio fase II	Gruppo A (n = 70) con malattia responsiva ad AI Gruppo B (n = 20) con malattia resistente ad AI	90	CB = OR o SD $\geq$ 24 settimane	28% (95% CI 19-39) 37% (95% CI 19-58)	Tutte le pazienti presentarono effetti collaterali di grado 1-2, mentre solo 3 (3%) presentarono eventi di grado 3: reazione nel sito locale di iniezione (n = 1), vampate di calore (n = 1), accesso ischemico transitorio (n = 1)
Franco <i>et al.</i> Breast Cancer Research and Treatment, 2004	Osservazionale	N. di precedenti endocrinoterapie per la malattia avanzata (n) 1: 6 2: 11 3: 4 4 o più: 21	42	CB = OR o SD $\geq$ 24 settimane	8/42 (19%) (SD) >24 settimane	Dolore osseo: 11 pazienti (26.2%), 10 delle quali con metastasi ossee Edema inferiori (3 pazienti), diarrea (2), vertigini (2) A 3 pazienti fu interrotta la terapia per effetti collaterali
Steger <i>et al.</i> Eur J Cancer, 2005	Osservazionale	Pazienti ricevuti fulvestrant come: 1 <sup>a</sup> linea (n = 7), 2 <sup>a</sup> linea - (n = 51) 3 <sup>a</sup> linea - (n = 50) 4 <sup>a</sup> linea (n = 18) per neoplasia mammaria avanzata	126	OR o SD $\geq$ 24 settimane	12 pazienti presentarono PR e 43 SD (>6 mesi) (RO: 9.5%; CB: 43.6%) 10/12 pazienti con PR presentavano neoplasie HER2-negative, mentre 9/12 ER-positive PgR positive  La proporzione di coloro che manifestavano PR o CB appariva decrescere quando fulvestrant era impiegato più tardivamente nelle sequenze	Assenza di tossicità WHO di grado III/IV Tossicità di grado I/II (4.8%) nausea grado 1 (n = 1) nausea e dolore addominale grado 2 (n = 1) aumento ponderale grado 1 (n = 2) cefalea grado 2 (n = 1) vampate di calore grado 1 (n = 1)

**Legenda**

**HR:** Hazard Ratio

**TTP:** tempo alla progressione della malattia

## 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

**Quesito 1a.** Sono stati identificati 2 studi clinici controllati e randomizzati di fase III (Osborne *et al.*, 2002; Howell *et al.*, 2002) che hanno confrontato fulvestrant *vs* AI (anastrozolo) e hanno incluso un totale di 851 pazienti. È stata inoltre considerata un'analisi combinata di sopravvivenza (Howell *et al.*, 2005) programmata in modo prospettico dei due RCT multicentrici precedenti con *follow up* mediano di 27 mesi.

Lo **studio di Osborne** (Osborne *et al.*, 2002) ha confrontato il trattamento con fulvestrant (250 mg/im/mese) con anastrozolo (1 mg/die) in 400 donne. Le pazienti erano in post-menopausa con tumore mammario localmente avanzato o metastatico in progressione dopo terapia adiuvante con antiestrogeno o dopo una terapia ormonale di 1<sup>a</sup> linea. Il 95% delle pazienti nel braccio del fulvestrant e il 96% di quelle nel braccio dell'anastrozolo avevano assunto una precedente terapia ormonale con tamoxifene. Le pazienti avevano tumori ormono-sensibili (cioè con stato recettoriale ormonale positivo o sensibilità a una precedente terapia ormonale). *Performance status* secondo WHO  $\geq 2$ . Aspettativa di vita  $>3$  mesi. *Follow up mediano* 16.8 mesi. Non si sono registrate differenze statisticamente significative per gli *outcome: sopravvivenza libera da progressione* (HR 0.92; 95% CI 0.74-1.14;  $p = 0.43$ ); *risposta obiettiva*, risultata sovrapponibile nei due bracci (17.5%); *clinical benefit* (RC+RP+SD  $\geq 24$  settimane) (95% CI -4.42-9.36;  $p = 0.26$ ). *La qualità della vita* è stata misurata con il *FACT - Breast questionnaire*, è espressa come indice di esito del trattamento (TOI) nel tempo e visualizzata come grafico; il dato numerico non viene fornito.

Lo **studio di Howell** (Howell *et al.*, 2002) ha arruolato 451 donne in post-menopausa, con tumore mammario localmente avanzato o metastatico, in progressione durante terapia endocrina adiuvante o terapia endocrina di 1<sup>a</sup> linea per malattia avanzata. Il 97% delle pazienti nel braccio del fulvestrant e il 98% di quelle nel braccio dell'anastrozolo avevano assunto una precedente terapia ormonale con tamoxifene. Le pazienti avevano tumori ormono-sensibili (cioè con stato recettoriale ormonale positivo o sensibilità a una precedente terapia ormonale). *Performance status* secondo WHO  $\geq 2$ . Aspettativa di vita  $>3$  mesi. *Follow up mediano (mesi)* 14.4 mesi. Non si sono registrate differenze statisticamente significative per gli *outcome: sopravvivenza libera da progressione* (HR 0.98; 95% CI 0.80-1.21;  $p = 0.84$ ); *risposta obiettiva* (HR 1.38; 95% CI 0.84-2.29); *clinical benefit* (RC+RP+SD  $\geq 24$  settimane) (44.6% *vs* 45%). *La qualità della vita* è stata misurata con il *FACT - Breast questionnaire*, è espressa come indice di esito del trattamento (TOI) nel tempo e visualizzata come grafico; il dato numerico non viene fornito.

Un'**analisi combinata di sopravvivenza** (Howell *et al.*, 2005) dei due sopracitati studi multicentrici randomizzati programmata in modo prospettico ha stimato il dato relativo alla sopravvivenza mediana relativamente a un *follow up* mediano di 27 mesi. Da tale analisi non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due bracci (HR 0.98; 95% CI 0.84-1.15;  $p = 0.809$ ). Non è disponibile il dato relativo all'*outcome* mortalità correlabile al trattamento.

**Quesito 1b.** Sono stati identificati 2 studi di fase II non randomizzati senza controllo e 2 studi osservazionali che hanno incluso un totale di 335 pazienti.

Tutti gli studi (Ingle *et al.*, 2006; Perey *et al.*, 2007; Franco *et al.*, 2004; Steger *et al.*, 2005) hanno concordemente riportato un *clinical benefit* (OR e SD) variabile dal 19% al 43.6%, con pressoché assenza di tossicità di grado 3, mentre tossicità più lievi presentavano carattere sporadico ed erano variamente riportate.

## Bibliografia

- Franco S., Perez A., Tan-chiu E., Frankel C., Vogel C.L. Response to fulvestrant in heavily pretreated postmenopausal women: a single-center experience. *Breast Cancer Research and Treatment*, 88: 103-108, 2004.
- Howell A., Robertson J.F.R., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R., Vergote I., Erikstein B., Webster A., Morris C. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 20 (16): 3396-3403, 2002.
- Howell A., Pippin J., Elledge R.M., Mauriac L., Vergote I., Jones S.E., Come S.E., Osborne C.K., Robertson J.F. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma. A Prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer*, 104 (2): 236-239, 2005.
- Ingle J.N., Suman V.J., Rowland K.M., Mirchandani D., Bernath A.M., Camoriano J.K., Fishkin P.A.S., Nikcevich D.A., Perez E.A. Fulvestrant in Women With Advanced Breast Cancer After Progression on Prior Aromatase Inhibitor Therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *Journal of Clinical Oncology*, 24: 1053-1056, 2006.
- Osborne C.K., Pippin J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S., Gertler S.Z., May J.T., Burton G., Dimery I., Webster A., Morris C., Elledge R., Buzdar A. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the efficacy and tolerability of Fulvestrant versus Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a north American trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20: 3386-3395, 2002.
- Pery L., Paridaens R., Hawle H., Zaman K., Nolé F., Wildiers H., Fiche M., Dietrich D., Clément P., Köberle D., Goldhirsch A., Thürlimann B. Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or acquired resistance to aromatase inhibitors: final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00). *Ann Oncol*, 18 (1): 64-69, 2007.
- Steger G.C., Bartsch R., Wenzel C., Pluschnig U., Hussian D., Sevela U., Locker G.J., Gnant M.F., Jakesz R., Zielinski C.C. Fulvestrant in pretreated patients with advanced breast cancer. A single Center experience. *Eur J Cancer*, 41: 2655-2661, 2005.