



**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 Cetuximab nella neoplasia del colon retto metastatica in combinazione con Irinotecan nei pazienti EGFR positivi dopo il fallimento della terapia citotossica contenente Irinotecan

Prima edizione  
luglio 2006

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
settembre 2008

<b>Membri del panel e del Gruppo di coordinamento</b>	<b>pag. 2</b>
<b>Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008</b>	<b>pag. 3</b>
<b>Raccomandazione</b>	<b>pag. 4</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 8</b>

## Membri del panel

**Regione Emilia-Romagna:** Luciano Armaroli, Antonio Balduzzi, Franco Bazzoli, Guido Biasco, Corrado Boni, Francesco Cartei, Tino Casetti, Luigi Cavanna, Giuseppina De Marco, Franco Francioni, Wanda Gianessi, Giovanni Lanza, Giorgio Lelli, Francesco Leonardi, Gabriele Luppi, Antonio Maestri, Marco Maltoni, Oriana Nanni, Kyriacoula Petropoulacos, Omero Triossi, Danila Valenti

**Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta:** Roberto Faggiuolo

## 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), Donato Papini (ASSR Bologna), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

## Contributi

- La revisione della letteratura e la preparazione delle *tables of evidence* GRADE sono state condotte del Centro Cochrane Italiano (Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Elena Parmelli, Vanna Pistotti).

## 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.

## Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008

La necessità di aggiornamento della raccomandazione è stata verificata attraverso:

- una raccolta delle opinioni dei componenti del panel sulla attualità delle precedenti raccomandazioni e sulla eventuale pubblicazione di nuovi studi pertinenti ai quesiti;
- una revisione accurata della letteratura, condotta dal gruppo metodologico, relativa al periodo successivo alla pubblicazione delle raccomandazioni.

In base alle valutazioni raccolte e agli esiti della revisione della letteratura il panel ha concordato sulla necessità di procedere all'aggiornamento della raccomandazione che si è svolta attraverso:

1. la preparazione di tabelle sintetiche che presentano le prove di efficacia e sicurezza del farmaco realizzate in accordo al metodo GRADE
2. la discussione collegiale delle prove di efficacia e sicurezza per singolo outcome e complessivamente
3. la votazione del bilancio tra benefici ed effetti avversi o indesiderati
4. la votazione della direzione (positiva/negativa) e la forza (forte/debole) della raccomandazione.

Nell'aggiornamento delle raccomandazioni, così come nella loro stesura originale, si è utilizzato il metodo GRADE

(<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni.

**Il gruppo di coordinamento metodologico ha deciso di includere nelle tabelle sintetiche delle prove di efficacia solamente gli studi randomizzati e/o le metanalisi pubblicate *in extenso*. Sono esclusi gli studi osservazionali e i lavori in *abstract* a meno che non siano aggiornamenti di RCT già pubblicati e che riportino tutti i dati idonei alla preparazione delle tabelle.**

**In coerenza con gli sviluppi del metodo GRADE, il gruppo metodologico ha ritenuto opportuno eliminare la categoria "nessuna raccomandazione".**

Nell'aggiornamento di questa raccomandazione vengono analizzati in dettaglio 3 studi: Cunningham (NEJM 2004), Jonker (NEJM 2007) e Sobrero (JCO 2008). Inoltre, sebbene i risultati non siano inclusi nelle *evidence tables*, si tiene conto dei lavori sul k-ras presentati in forma di *abstract* al congresso ASCO 2008. Da un'analisi retrospettiva sullo studio *Krystal* (4) e dal *trial* di *fase II OPUS* (5) sembra emergere che il Cetuximab mostri efficacia differente a seconda che il paziente sia portatore del gene k-ras *wild* o mutato. In base a questi lavori, l'EMA ha aggiornato le indicazioni del Cetuximab anche se dagli *abstract* non risulta chiaro se il gene k-ras sia un fattore predittivo di risposta o piuttosto prognostico indipendente.

Il panel condivide che la formulazione del quesito della presente raccomandazione non sia modificabile finché AIFA non recepisca le nuove indicazioni EMA.



## PROGRAMMA PRI E-R – Progetto Appropriately Farmaci Oncologici

### L'impiego del Cetuximab nella neoplasia del colon retto metastatica in combinazione con Irinotecan nei pazienti EGFR positivi dopo il fallimento della terapia citotossica contenente Irinotecan

#### Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico EGFR positivo deve essere raccomandata la combinazione Irinotecan e Cetuximab dopo il fallimento della terapia citotossica contenente Irinotecan?

#### Raccomandazione

La maggioranza dei membri del panel ha indicato una raccomandazione debolmente positiva, sebbene nessuno abbia valutato come favorevole il bilancio tra benefici ed effetti indesiderati. Pertanto, il Cetuximab in combinazione con Irinotecan nei pazienti con tumore del colon retto metastatico EGFR positivo, potrebbe essere utilizzato dopo il fallimento della terapia citotossica contenente Irinotecan.

### ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

#### Considerazioni generali sulla raccomandazione

La raccomandazione va interpretata tenendo conto che:

- nessuno dei tre studi che sono stati considerati sarebbe stato, in teoria, completamente eleggibile rispetto al quesito in quanto il gruppo sperimentale e/o quello di controllo non erano completamente pertinenti per valutare l'effetto del Cetuximab. Specificatamente: a) lo studio di Cunningham ha il Cetuximab in entrambi i bracci e confronta di fatto l'aggiunta dell'Irinotecan al Cetuximab; b) lo studio di Jonker valuta l'efficacia del Cetuximab nei confronti della *best supportive care*, senza il concomitante utilizzo dell'Irinotecan; c) lo studio di Sobrero arruola pazienti che non hanno mai ricevuto l'Irinotecan in precedenza;
- la qualità complessiva delle prove scientifiche presentate negli studi, valutata con il metodo GRADE, è stata giudicata "bassa";
- il disaccordo che emerge sulla direzione (positiva o negativa) della raccomandazione indica che nella sua determinazione agisce la presenza di una non irrilevante componente soggettiva nella percezione del valore della "incertezza" del bilancio benefici/effetti avversi;
- il livello di incertezza sui benefici indicato dal panel induce a ritenere che la migliore opzione di erogazione del farmaco sia attraverso l'arruolamento dei pazienti in studi clinici randomizzati e controllati (es. studio ITACA finanziato da AIFA, attualmente in fase di reclutamento dei pazienti).

## Studi disponibili

Studio	Commenti
Cunningham NEJM2004	Lo studio è <b>poco pertinente</b> ai fini della raccomandazione in quanto valuta in realtà l'efficacia dell'Irinotecan in aggiunta al Cetuximab.
Jonker NEJM2007	Lo studio è <b>poco pertinente</b> ai fini della raccomandazione in quanto valuta l'efficacia del Cetuximab + terapia di supporto vs sola terapia di supporto.
Sobrero JCO2008	Valuta l'efficacia di Cetuximab + Irinotecan vs Irinotecan da solo. <b>La trasferibilità alla raccomandazione è limitata</b> dal fatto che la valutazione è effettuata per pazienti che hanno fallito la terapia con Oxaliplatino e non Irinotecan.

## Valutazione della qualità delle prove del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione.

### a. Giudizio sulla qualità delle prove

Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli outcome di efficacia e sicurezza risulta essere **"bassa"**.

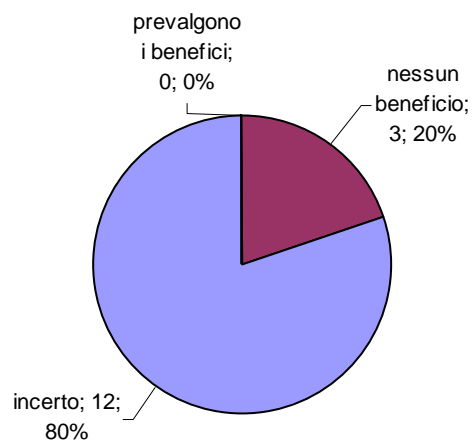
### b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi

La maggioranza dei componenti del panel (12/15) ha considerato **"incerto"** il rapporto tra il beneficio del trattamento e gli effetti avversi, mentre per 3 membri non vi sono benefici.

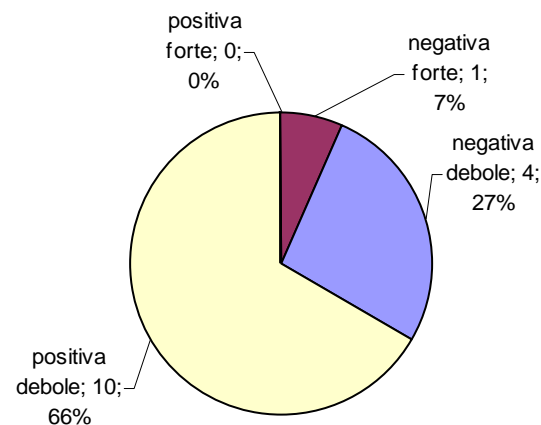
### c. Giudizio forza della raccomandazione

La maggioranza dei componenti del panel (10/15) ha ritenuto formulare una raccomandazione **"debolmente positiva"**, 4 si sono espressi per una raccomandazione **"debolmente negativa"**, uno per una **"fortemente negativa"**.

**Bilancio Benefici/Rischi**



**Forza Raccomandazioni**



## Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

Alla luce di quanto considerato circa la qualità delle prove ed essendo stato riconosciuto da tutti i membri del panel che il bilancio benefici/rischi era incerto o addirittura assente, è emersa come prioritaria l'opzione di utilizzare il farmaco all'interno di studi randomizzati e controllati. In ogni caso prima di utilizzare il Cetuximab nella pratica clinica al di fuori di studi controllati, il panel ha concordato che i seguenti fattori debbano essere considerati:

- che il paziente abbia un buon *performance status* (da 0 a 2 secondo ECOG - criterio usato da Jonker);
- che l'aspettativa di vita sia maggiore di 6 mesi;
- che il paziente non abbia il gene k-ras mutato.

In considerazione del fatto che tutti gli studi valutati documentano un aumento della PFS inferiore ai 3 mesi è opportuno effettuare una valutazione della risposta alla terapia dopo 3 mesi di trattamento con sospensione dello stesso in presenza di progressione.

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

- Allo stato attuale, in base ai dati degli studi disponibili pubblicati, non si hanno risultati certi per quanto riguarda l'efficacia terapeutica del Cetuximab aggiunto all'Irinotecan nei pazienti con neoplasia del colon retto EGFR positiva. Di ciò i pazienti devono essere adeguatamente informati al momento della scelta terapeutica.

## 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/>). La ricerca bibliografica ha incluso studi clinici randomizzati e controllati e revisioni sistematiche pubblicati in extenso da gennaio 2002 a dicembre 2007. Sono stati inoltre valutati studi pubblicati nei primi sei mesi del 2008, nel caso fossero aggiornamenti di studi precedenti o pubblicazioni in extenso di abstract pubblicati nel periodo della ricerca bibliografica.

## Bibliografia

### Full text paper

1. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E (2004) "Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer" *N Eng J Med* 351 (4): 337-345.
2. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ (2007) "Cetuximab for the treatment of colorectal cancer" *N Eng J Med* 357 (20): 2040-2048.
3. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kronigin H, Luppi G, Kisker O, Zubel A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd (2008) "EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer" *J Clin Oncol* 26(14): 2311-2319.

### Abstract

4. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, Rougier P. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 2).
5. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, De Braud FG, Volovat C, Nippgen J, Stroh C, Celik I, Koralewski P. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4000).