

Raccomandazioni d'uso

Tumore del colon-retto metastatico

Parte A: Bevacizumab

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 3

2010

Tumore del Colon retto metastatico

Parte A: bevacizumab (AVASTIN®)

Gennaio 2010

Sintesi delle Raccomandazioni

Bevacizumab 1° Linea di trattamento

Quesito 1. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**

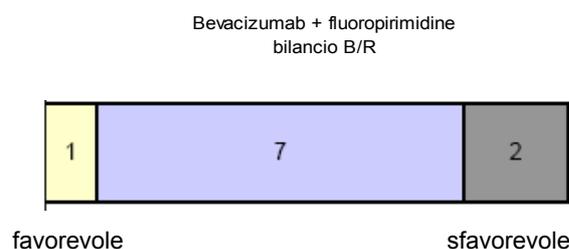
(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio incerto)

La Qualità delle evidenze

è stata giudicata dal panel complessivamente **BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva delle informazioni disponibili sugli esiti di efficacia e sicurezza. Tale giudizio è stato abbassato **di due punti** (partendo da una qualità teoricamente alta di un RCT) per problemi di validità interna agli studi, che non erano potenziati per rispondere a quesiti riguardanti outcomes di efficacia, ritenuti critici.

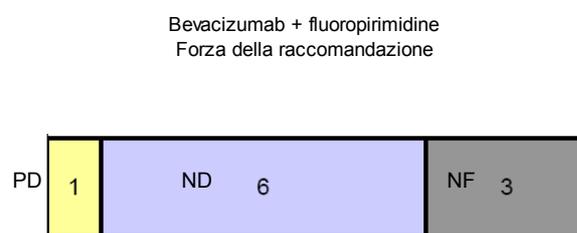
Rapporto benefici/rischi → INCERTO

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con solo fluoropirimidine non mostra un miglioramento in termini di sopravvivenza e le differenze in termini di PFS, che derivano da studi di qualità complessivamente bassa, risultano di dubbia rilevanza clinica. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.



Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come negativa debole. (votazione – vedi a fianco)



Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Quesito 2. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Oxaliplatino**?

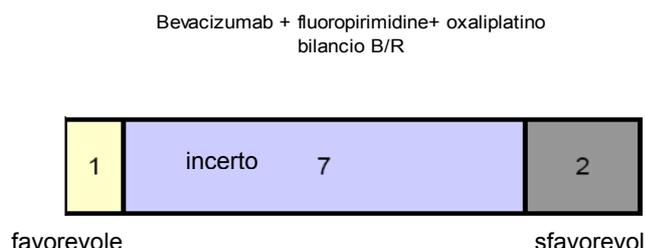
Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità alta, con un rapporto benefici/rischi incerto)

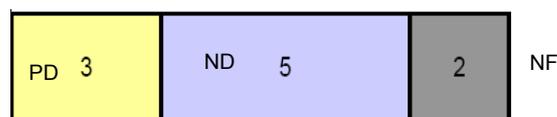
La **Qualità delle evidenze** è stata giudicata dal panel **ALTA** in quanto la valutazione dello studio disponibile non ha evidenziato limiti metodologici.

Rapporto benefici/rischi → **INCERTO**

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino non mostra benefici in termini di sopravvivenza e risposta obiettiva, il miglioramento, di 1.4 mesi, nella PFS seppur statisticamente significativo risulta poco rilevante dal punto vista clinico. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.



Bevacizumab + fluoropirimidine+ oxaliplatino
Forza della raccomandazione



Raccomandazione → **NEGATIVA DEBOLE**

La raccomandazione è stata definita dal panel come negativa debole (votazione – vedi a fianco)

Quesito 3. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Irinotecan**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan (FOLFIRI)**, in prima linea, **PUO' essere utilizzato**.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

La Qualità delle evidenze

per bevacizumab+ FOLFIRI è stata giudicata dal panel **BASSA**. Il panel ha evidenziato che il comparator utilizzato nello studio disponibile (Hurwitz JCO 2004) per bevacizumab in associazione a fluoropirimidine e irinotecan, schema IFL, non corrisponde allo schema chemioterapico a base di irinotecan attualmente considerato standard (FOLFIRI). Pertanto il Panel ha ritenuto opportuno abbassare il punteggio della qualità dello studio di due punti per motivi di trasferibilità.

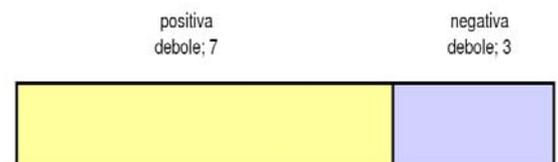
Rapporto benefici/rischi → FAVOREVOLE

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e irinotecan mostra un miglioramento sia della Overall Survival (4,7 mesi) che della PFS (4.4 mesi) clinicamente rilevanti anche se ottenuti con l'utilizzo di un comparator non considerato lo standard attuale. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan
bilancio B/R



Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan
Forza della raccomandazione



Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come positiva debole (votazione – vedi a fianco)

Bevacizumab 2° linea di trattamento

Quesito 4. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in seconda linea, **NON deve essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa forte, accordo del Panel in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti. Non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).

Quesito 5. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Oxaliplatino**, in seconda linea, **PUO' essere utilizzato**.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

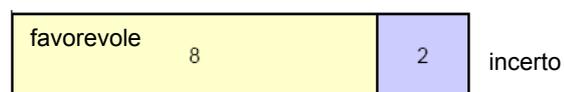
La Qualità delle evidenze

è stata considerata **MODERATA** per problemi di validità interna, essendo uno studio in aperto senza revisione indipendente degli outcomes di efficacia.

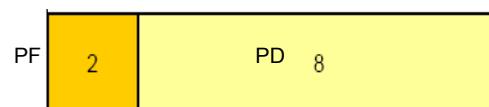
Rapporto benefici/rischi → FAVOREVOLE

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino in pazienti già pretrattati ha documentato una sopravvivenza mediana di 12.9 mesi per i pazienti trattati con FOLFOX+bevacizumab verso i 10.8 mesi per il braccio di controllo (HR=0.75, P=.0011). La PFS è risultata di 7.3 vs 4.7 mesi (HR=0.61, P<.0001). L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan
bilancio B/R



Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan
Forza della raccomandazione



Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come positiva debole (votazione – vedi a fianco)

Quesito 6. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Irinotecan**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Irinotecan**, in seconda linea, **NON deve essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa forte (accordo del Panel in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione). Non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).

Bevacizumab 3° linea di trattamento

Quesito 7. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in terza linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia, in terza linea, **NON deve essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa forte (accordo del Panel in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione). Non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Avastin (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

Avastin in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

Avastin, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

Avastin in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

Metodologia seguita

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il carcinoma del colon-retto rappresenta una delle neoplasie a maggior incidenza nei paesi industrializzati. In Europa i nuovi casi ogni anno sono circa 210.000 con 110.000 decessi. In Italia dai dati dei Registri Tumori nel quadriennio 1998-2002 l'incidenza mostra un trend in aumento, con un totale di circa 32.000 nuovi casi per anno, a fronte di 16.000 decessi, configurandosi come la terza causa di tumore nelle femmine (11.5%) e la quarta nei maschi (11.3%) e rappresentando la seconda causa di mortalità per tumore per entrambi (rispettivamente il 12.4% e il 10.4%). L'incidenza varia nelle diverse aree del nostro paese da 26 a 53 casi per 100.000 abitanti/anno, con tassi più elevati al Nord. La mortalità è generalmente in diminuzione con una sopravvivenza relativa a 5 anni del 58%.

Il rischio di sviluppare una neoplasia del colon-retto e di morire per essa aumenta con l'età: l'80% dei casi si registra in pazienti con età superiore a 50 anni (età mediana 73 anni). Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon-retto si presenta alla diagnosi con una malattia operabile radicalmente. Il 35% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale andrà incontro a recidiva di malattia, più probabilmente (80%) nei primi 2-3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. Negli ultimi 10-15 anni numerosi sforzi sono stati compiuti nell'intento di migliorare la prognosi dopo intervento radicale di carcinoma del colon-retto. Lo sviluppo della terapia adiuvante è considerato da molti esperti come uno dei fattori che ha migliorato la sopravvivenza globale.

In presenza di malattia metastatica, con lo sviluppo di tecniche chirurgiche sempre più efficaci, è ormai pratica clinica la resezione sia di metastasi epatiche che polmonari. I pazienti che vanno incontro a metastasectomia radicale (RO) hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni che varia dal 25 al 50%.

I farmaci disponibili nella fase metastatica sia che si cerchi la resecabilità (migliorando potenzialmente la sopravvivenza) che la sola palliazione sono l'Irinotecan, l'Oxaliplatino, il 5FU e la Capecitabina, associati alle nuove target therapies anti-VEGF (Bevacizumab) ed anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab).

Le linee guida sul carcinoma del colon-retto più aggiornate al momento sono quelle NCCN (V.2.2010). Le linee guida AIOM fanno riferimento a quelle europee dell'ESMO (Van Cutsem E, Oliveira J, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 2009 20, Supplement 4) e sono aggiornate al settembre 2009. La raccomandazione più recente del NICE, l'unica sulla neoplasia del colon-retto in fase metastatica nel 2009 (maggio) ha riguardato il Cetuximab in prima linea.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi:

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Outcomes di tossicità specifici per il Bevacizumab

- Eventi trombotici
- Sanguinamenti
- Ipertensione
- Proteinuria

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet Oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

QUESITO 1

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

1.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Gli studi disponibili per bevacizumab in associazione a fluoropirimidine sono di seguito riportati

- **Kabinavar FF, et al. (2005)**. E' uno studio di fase II randomizzato che arruola pazienti con neoplasia del colon retto metastatica di età > di 65 anni, PS secondo ECOG 1 o 2, albumina sierica ≤ 3,5 gr/dl oppure precedente radioterapia addominale o pelvica. I pazienti erano randomizzati a FU/LU/placebo (105 casi) oppure FU/LV/bevacizumab (104 casi). L'end point primario era la sopravvivenza. Gli end points secondari erano la PFS, RR, durata della risposta e qualità della vita. Veniva inoltre valutata la sicurezza. La sopravvivenza mediana è stata di 16.6 mesi per FU/LV/bevacizumab, 12.9 mesi per FU/LV/placebo (hazard ratio, 0.79; P .16). La mediana della PFS era rispettivamente di 9.2 mesi e 5.5 mesi, con un hazard ratio di 0.50 (P .0002). Il tasso di risposta era 26.0% (FU/LV/bevacizumab) e 15.2% (FU/LV/placebo) (P .055); la durata della risposta era 9.2 mesi (FU/LV/bevacizumab) and 6.8 mesi (FU/LV/placebo), hazard ratio di 0.42 (P .088).

L'ipertensione di grado 3 era l'effetto collaterale più comune nei pazienti trattati con bevacizumab (16% vs 3%) ma era ben controllata con trattamenti orali e non provocava interruzione dello studio.

- **Kabinavar FF, et al. (2003)**. E' uno studio di fase II che ha arruolato 104 pazienti con neoplasia colon-rettale precedentemente non trattata. I pazienti erano randomizzati a 3 bracci di trattamento: 1) FU/LV in 36 pazienti; 2) FU/LV + basse dosi di bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane in 35 pazienti; 3) FU/LV + alte dosi di bevacizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane in 35 pazienti. FU/LV veniva somministrato ogni settimana, per 6 settimane consecutive ogni 8 (1 ciclo). L'aggiunta del bevacizumab ad entrambi i dosaggi dava un più alto tasso di risposte rispetto al 17% del Bevacizumab - colon retto metastatico 1°, 2° e 3° linea – GReFO

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

braccio di controllo (95%CI, 7% to 34%); con basse dosi 40% (95% CI, 24% a 58%), con alte dosi 24% (95% CI, 12% a 43%); una mediana di time to progression più lunga: con solo FU/LV 5.2 mesi (95% CI, 3.5 a 5.6 mesi), con basse dosi 9.0 mesi (95% CI, 5.8 a 10.9 mesi), con alte dosi 7.2 mesi (95% CI, 3.8 a 9.2 mesi), ed una sopravvivenza mediana più lunga: con FU/LV 13.8 mesi (95% CI, 9.1 a 23.0 mesi), con basse dosi 21.5 mesi (95% CI, 17.3 ad indeterminata), con alte dosi 16.1 mesi (95% CI, 11.0 a 20.7 mesi). Dopo il cross-over, 2 dei 22 pazienti avevano una parziale risposta al trattamento con solo bevacizumab.

I fenomeni trombotici erano gli eventi avversi più significativi e risultavano fatali in un paziente. Gli altri effetti tossici importanti correlati al trattamento sperimentale erano: ipertensione, proteinuria ed epistassi.

- **Hurwitz et al. (2005)**. Questa pubblicazione fa riferimento al precedente studio di Hurwitz e precisamente al confronto tra il braccio 5FU/Ac. Folinico + bevacizumab (braccio interrotto come pianificato) ed il braccio irinotecan + 5FU/Ac. Folinico. Interessa 110 e 100 pazienti rispettivamente. Il braccio trattato con bevacizumab ha avuto una sopravvivenza mediana di 18,3 mesi mentre quello di controllo 15,1 mesi con una differenza di 3,2 mesi, HR per la morte 0.82 (95% CI 0.59-1.15), p=0.25. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 6,8 mesi nel braccio placebo e 8,8 mesi nel braccio trattato con bevacizumab, HR per progressione o morte 0.86 (95% CI 0.60-1,24) p=0.42. La risposta obiettiva è stata del 40% (RC 3,6% ed RP 36,4%) nel gruppo bevacizumab e 37% (RC 2% ed RP 35%) nel braccio irinotecan p=0.6. La durata delle risposta è stata di 8,5 mesi (95% CI 6.2 – 10.8 mesi) nel braccio bevacizumab e 7,2 mesi (95% CI 5.4-11.0 mesi) in quello di controllo. Una seconda linea di terapia alla progressione veniva effettuata nel 70% dei pazienti appartenenti al braccio 5FU/Ac folinico + bevacizumab e nel 51% dei pazienti con Irinotecan + 5FU/Ac folinico.

L'outcome "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato in quanto nello studio non erano state utilizzate scale di misurazione (questionari) validate. Tossicità di grado 3 e 4 si sono verificate nell'81,6% del braccio irinotecan e nel 77,1% del braccio 5FU/Ac. Folinico + bevacizumab; gli eventi avversi che hanno portato ad ospedalizzazione sono stati sovrapponibili, 40,8% con irinotecan e 40,4% con bevacizumab; la morte per qualunque causa entro 60 giorni è stata del 5,5% con bevacizumab e del 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 3 e 4 è stato più frequente nel braccio bevacizumab 6,4% vs 1%, diarrea di grado 3 e 4 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.

Iperensione è stata rilevata nel 33,9% dei pazienti trattati con bevacizumab e nel 14,3% dei pazienti trattati con irinotecan.

Referenza Studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Hurwitz JCO 2005	Bevacizumab + fluoropirimidine (FU/LV/BV)	Fluoropirimidine (IFL/placebo)	- Sopravvivenza globale - Sopravvivenza libera da progressione - Tasso della risposta obiettiva - Durata della risposta <i>Esiti presentati come esploratori</i>	
Kabbinavar 2003	Bevacizumab + fluoropirimidine (FU/LV/BV)	Fluoropirimidine (FU/LV)	- Tempo alla progressione - Migliore tasso di risposta (completa o parziale)	- Sopravvivenza globale - Durata della risposta
Kabbinavar 2005	Bevacizumab + fluoropirimidine (FU/LV/BV)	Fluoropirimidine (FU/LV/placebo)	- Sopravvivenza globale	- Sopravvivenza libera da progressione - Tasso della risposta - Durata della risposta - Qualità della vita - Sicurezza

Tabella 1: Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine

1.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Kabinavar FF, et al. (2003)

- **Validità interna:** Studio di fase II, di dimensioni limitate, non riporta informazioni relative alla randomizzazione. Presenta uno sbilanciamento di alcune variabili al basale (sesso e sede della metastasi). Le progressioni sono state valutate da un panel indipendente. Lo studio presenta limiti molto seri che riguardano tutti gli esiti considerati, fra cui lo sbilanciamento dei gruppi al basale per alcune variabili importanti e la conduzione in aperto.
- **Stime imprecise:** Per i risultati sulla sopravvivenza ci sono range, molto ampi; per il time to progression non sono portati gli Intervalli di confidenza
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Kabinavar FF, et al. (2005)

- **Validità interna:** Studio di fase II, di dimensioni limitate, non riporta informazioni relative alla randomizzazione. Le progressioni sono state valutate da un panel indipendente su esami TAC. Il 50% dei pazienti ha ricevuto altri trattamenti successivamente alla randomizzazione con uno sbilanciamento nei due gruppi (FU/LU/placebo ha ricevuto più oxaliplatino e irinotecan). Lo sbilanciamento fra i due gruppi per il trattamento ricevuto costituisce un limite considerato serio sia per tutti gli esiti considerati OS, PFS, RR.
- **Stime imprecise:** per l'outcome overall survival si rileva un problema di imprecisione di stime
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Hurwitz et al. (2005)

- **Validità interna:** niente da rilevare
- **Stime imprecise :** studio di dimensioni limitate per outcome di efficacia (sample size non adeguato)
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **BASSA** (valutata con metodo GRADE).

Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva delle informazioni disponibili sugli esiti di efficacia e sicurezza, tale giudizio è stato abbassato **di due punti** (partendo da una qualità teoricamente alta di un RCT) per problemi di validità interna e di imprecisione di alcune stime su outcome di efficacia.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 2 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Hurwitz JCO 2005)

Hurwitz, H. I. et Al. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3502-8.					Durata prevista: fino a progressione di malattia o di comparsa di eventi avversi intollerabili per un massimo di 96 settimane	Follow-up mediano → IFL/pb: 15,1 mesi FULV/BV: 18,3	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	controllo			
	N° pazienti: 923	IFL/BV (n. pz 110)	FULV/BV ^a (110)	IFL/pb (n. pz 100)			<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
RCT di confronto fra due schemi (FULV/BV vs IFL/pb), questo confronto non è in cieco.	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, (PS 0-1), confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia. - Età mediana FULV/BV:59,7 aa vs IFL/pl:60,3 aa - M vs f → 37% vs 63% (ambo i bracci) - PS status: 0 → FULV/BV:55,5 vs IFL/pl:45,0 1 → FULV/BV:43,6 vs IFL/pl:55,0	Irinotecan (125 mg/m2) 1 volta/sett ogni 4 sett Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (20 mg/m2) Ogni 6 sett. Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (20 mg/m2) Ogni 6 sett. Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	Irinotecan (125 mg/m2) 1 volta/sett ogni 4 sett Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (20 mg/m2) Ogni 6 sett. Placebo Ogni 2 sett.			
BENEFICI^b							
OS - Sopravvivenza globale							
		Sopravvivenza mediana- OS (95%CI)		effetto			
		FULV/BV (n. pz 110)	IFL/pb (n. pz 100)	Relativo (95%CI)	assoluto		
		18,3 mesi	15,1 mesi	HR 0,82 (0,59-1,15); p=0,25	-		
PFS - Sopravvivenza libera da progressione							
		PFS Mediana (95%CI)		relativo	assoluto		
		FULV/BV (n. pz 110)	IFL/pb (n. pz 100)	HR = 0,86 (0,60-1,24); (p=0,42)	-		
		8,8 mesi	6,8 mesi				
Tasso risposta obiettiva		(n. paz:)	(n. paz:)	P=0,66	-		
		40%	37% ^c				
Durata della risposta obiettiva							
		Mediana (95%CI)					
		8,5 mesi (6,2-10,8)	7,2 mesi (5,4-11,0)				

Tab. 3 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Hurwitz JCO 2005)

Hurwitz, H. I. et Al. J Clin Oncol 2005		Popolazione	Intervento	Controllo		
		N° pazienti (207-popolazione di sicurezza)	n. pz 109 FULV/BV (n. pz 110)	n. pz 98 IFL/pb (n. pz 100)		
RISCHI/EVENTI AVVERSI^b						
		Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %		P value	
Ematologici	Leucopenia*, 3° o 4°		5,5	37,7	n.d.	
	neutropenia		11	54	n.d.	
	Anemia, 4°		Non riportati			
	Trombocitopenia, 4°		Non riportati			
	Neutropenia febbrile, 3° (5°)		3 pazienti	4 pazienti	n.d.	
	Emorragie 3°, 4°		6,4	1	n.d.	
	Epistassi*		32,1	10,2	n.d.	
Eventi di grado 3 (o 4)						
Non ematologici	iponatriemia		Non riportati			
	Proteinuria, 3°		1,8	0	n.d.	
	Ipertensione*		18,3	3,1	n.d.	
	cefalea		Non riportati			
	Problemi cutanei:*					
	Alopecia		5,5	25,5	n.d.	
	Secchezza cutanea		20,2	7,1	n.d.	
	Dermatite esfoliativa		19,3	3,1	n.d.	
	Decolorazione cutanea		3,1	15,6	n.d.	
	Eventi tromboembolici 3°, 4°		11,9	15,3	n.d.	
	Diarrea 3°, 4°		37,6	25,5	n.d.	
	Perforazioni gastro-intestinali		0	0	n.d.	
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio		10,1	6,1	n.d.	
E.A che hanno portato a ospedalizzazione		40,4	40,8	n.d.		
Mortalità a 60 gg						
		Incidenza %				
		Per ogni causa		5,5	3	n.d.

legenda:

ND: non disponibile, NS: statisticamente non significativo

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 4: Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Kabbinar JCO 2003)

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2003; 21: 60-65 – AVF 0780					Durata prevista: fino a progressione di malattia per un totale di 6 cicli, i bracci con bevacizumab: fino a progressione di malattia per un massimo di 48 settimane	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)	
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	controllo			
RCT di fase II, di confronto fra due dosaggi di Bevacizumab in associazione a fluorouracile/leucovorina rispetto a fluorouracile/leucovorina da sola (FU/LV/BV vs IFL/pb). In APERTO con valutazione indipendente	N° pazienti: 104 In pazienti con carcinoma colon retto metastatico (lesioni misurabili > 1cm), (PS 0-1), confermato istologicamente, senza precedente chemioterapia. Età mediana → 64 aa Sesso: m vs f → - Beva 5 kg: 49% vs 51% - Beva 10 kg: 46% vs 54% - Controllo: 27% vs 9% PS status: 0 → 59%, 1 → 40% (2 → 1%)	FU/LV/BV(5 mg/kg) n.pz: 35 Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (500 mg/m2) Ogni settimana per le prime 6 settimane, dopo ogni 8 settimane Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	FU/LV/BV (10 mg/kg) n.pz: 33 Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (500 mg/m2) Ogni settimana per le prime 6 settimane, dopo ogni 8 sett. Bevacizumab (10 mg/kg) ogni 2 sett.	FU/LV (n. pz 36) Fluorouracile (500 mg/m2) + Leucovorina (500 mg/m2) Ogni 8 sett.	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione 		
BENEFICI							
TTP – tempo alla progressione (esito principale)							
			tempo alla progressione TTP mesi (range)		effetto		
			FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/BV (10 mg/kg)	FU/LV	Relativo (range)	assoluto
			9 (0.6- 11.5)	7.2 (0.7- 12.7)	5.2 (0.2-11.0)	Beva 5 mg vs controllo HR= 0.46 ; p=0.005	Beva 5 mg vs controllo 2 mesi
						Beva 10 mg vs controllo HR= 0.66; p=0.217	Beva 10 mg vs controllo -
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)							
			Tasso di risposta in %		effetto		
			FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/BV (10 mg/kg)	FU/LV	Relativo	assoluto
			40 (24-58)	24 (12-43)	17(7-34)	Beva 5 mg vs controllo P=0,029	23%
						Beva 10 mg vs controllo P=0,43	-
Sopravvivenza							
			Mediana in mesi e range		Relativo		assoluto
			FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/BV (10 mg/kg)	FU/LV	Beva 5 mg vs controllo 0.52; p=0.07	-
			21.5 (1.2 a 28.2)	16 (da 0.9 a 27.1)	13.8 (da 0.6 a 27.5)	Beva 10 mg vs controllo HR= 1.17 o 1.01; p=0.97	-

Tab. 5 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico. Kabbinar JCO 2003

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2003					
Popolazione	Intervento	Intervento	Controllo		
N° pazienti (102-popolazione di sicurezza)	FU/LV/BV(5 mg/kg) n. pz 35	FU/LV/BV(10 mg/kg) n. pz 35	FU/LV n. pz 32		
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
	Eventi, grado 3° o 4°		Incidenza n.di casi		P value
Ematologici	Leucopenia	2	3	1	n.d.
	neutropenia	Non riportato			
	Anemia,	Non riportato			
	Trombocitopenia	Non riportato			
	febbre	0	1	0	n.d.
	Emorragie	Non riportato			
	Epistassi (tutti gli eventi)	16	17	4	n.d.
Non ematologici	Eventi di grado 3 (o 4)				
	Proteinuria				
	Iperensione	3	8	0	n.d.
	cefalea	0	1	0	n.d.
	Rush	1	0	0	n.d.
	Dolori addominali	3	4	1	n.d.
	Eventi tromboembolici	5	2	1	n.d.
	Diarrea	10	10	13	n.d.
	Perforazioni gastro-intestinali (tutti gli eventi)	2	5	0	n.d.
	Tutti EA di grado 3-4	74.3	78.1	54.3	P=0.042 HR=1.15, p=0.61
Mortalità a 60 gg					
Per ogni causa					
Non riportato					

Nota: l'aumentata incidenza di EA di grado 3-4 nel braccio bevacizumab rispetto al braccio FU/LV è statisticamente significativa (p: 0.42)

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 6 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Kabbinar JCO 2005)

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2005; 23: 3697-3705- AVF 2192				Durata prevista: fino a 96 settimane o progressione di malattia. I pazienti del braccio con bevacizumab con risposta completa o con tossicità da che mio inaccettabile potevano continuare la prima linea con bevacizumab in monoterapia.	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 209	FU/LV/BV(5 mg/kg) n.pz: 104	FU/LV/pb (n. pz 105)		<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
RCT di fase II, in doppio cieco, di confronto fra Bevacizumab in associazione a fluorouracile/leucovorina rispetto a fluorouracile/leucovorina da sola (FU/LV/BV vs FU/LV/pb).	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, candidati non candidabili in modo ottimale al trattamento di prima linea con irinotecan e con almeno una delle seguenti caratteristiche: -età >= 65 aa -PS= 1-2 -Albumina sierica<=3.5 g/dl -Precedente radioterapia addome o pelvi Età mediana → b: 71.3; pb: 70,7 aa Sesso: m vs f → - Beva 5 kg: 56% vs 51% - Controllo: 44% vs 49% PS status: 0 → 29-28% 1 → 64-67% 2 → 8-6%	Fluorouracile (500 mg/m2) + Leucovorina (500 mg/m2) ogni 8 settimane Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	Fluorouracile (500 mg/m2) + Leucovorina (500 mg/m2) Ogni 8 sett. placebo		
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
	Sopravvivenza globale mesi (95%CI)		effetto		
	FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/pb	Relativo (95%CI)	assoluto	
	16.6 mesi	12.9 mesi	HR=0.79 (0.56-1.10) p=0.16	-	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
	PFS mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	assoluto	
	FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/pb	HR= 0.50 (0.34-0.73); p=0.0002	3.7 mesi	
	9.2 mesi	5.5			
RR - Tasso risposta obiettiva (esito secondario)					
	RR (%)		Relativo (95%CI)	assoluto	
	FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/pb	P=0.055	11%	
	26%(9.2 - 23.9)	15.2% (18.1 - 35.6)			

Tab. 7 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Kabbinar JCO 2005)

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2005			
Popolazione	Intervento	Controllo	
N° pazienti (204-popolazione di sicurezza)	n. pz 100 FU/LV/BV	n. pz 104 FU/LV/pb	
RISCHI/EVENTI AVVERSI			
	Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %	
Ematologici	Leucopenia	5	7
	neutropenia	Non riportato	
	Anemia	Non riportato	
	Trombocitopenia	Non riportato	
	Neutropenia febbrile	Non riportato	
	Emorragie 3°, 4°	5	3
	Epistassi	Non riportato	
Non ematologici	Eventi di grado 3 (o 4)		
	iponatriemia	Non riportato	
	Proteinuria, (tutti i gradi)	38	19
	Iperensione* (tutti i gradi)	32	5
	cefalea	Non riportato	
	Eventi tromboembolici (tutti i gradi)	18	18
	<i>Trombosi venosi profonda</i>	6	9
	<i>Embolia polmonare</i>	3	2
	<i>Evento trombotico arterioso (qualsiasi)</i>	10	5
	Diarrea 3°, 4°	39	40
Perforazioni gastro-intestinali	2	1	
E.A che hanno portato a interruzione dello studio	10	12	
Mortalità	Incidenza %		
Mortalità a 60 gg per ogni causa	5	14	n.d.
E.A che hanno portato la morte	4	7	
Incremento del 16% di tutti gli eventi avversi (grado 3-4) nei pazienti trattati con bevacizumab rispetto a placebo			

1.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

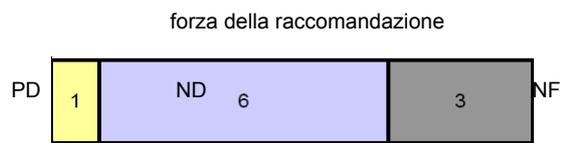
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con solo Fluoropirimidine

Il bilancio benefici/rischi: INCERTO

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con solo fluoropirimidine non mostra un miglioramento in termini di sopravvivenza e le differenze in termini di PFS, che derivano da studi di qualità complessivamente bassa, risultano di dubbia rilevanza clinica. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



QUESITO 2

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine** ed **Oxaliplatino**?

2.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riporta lo studio disponibile per il bevacizumab in associazione alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed oxaliplatino. **Saltz LB et al. 2008.**

Lo scopo di questo studio era di valutare l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab quando aggiunto in prima linea ad una chemioterapia a base di un derivato del platino (capecitabina + oxaliplatino [XELOX] oppure fluorouracile/ac.folinico + oxaliplatino [FOLFOX-4] in pazienti con neoplasia colonrettale metastatica. I pazienti con neoplasia del colon retto venivano randomizzati secondo un disegno di studio 2 x 2 fattoriale a XELOX verso FOLFOX-4 e poi venivano randomizzati a bevacizumab verso placebo. L'end point principale dello studio era la PFS. Sono stati randomizzati un totale di 1401 pazienti. La PFS mediana è risultata di 9,4 mesi nel gruppo bevacizumab e di 8 mesi nel braccio placebo (hazard ratio [HR], 0.83; 97.5% CI, 0.72 to 0.95; P .0023). La sopravvivenza mediana era di 21,3 mesi nel braccio bevacizumab e 19,9 mesi nel gruppo con placebo. (HR, 0.89; 97.5% CI, 0.76 to 1.03; P.077). Il tasso di risposta era simile in entrambi i gruppi di trattamento. L'analisi delle interruzioni mostrava come nonostante il protocollo prevedesse di continuare il trattamento fino a progressione, solamente il 29% ed il 47% dei pazienti assegnati a bevacizumab e placebo rispettivamente proseguivano fino a progressione. Il profilo di tossicità del bevacizumab era sovrapponibile a quello dei trials precedentemente riportati.

Referenza Studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Saltz JCO 2008	Bevacizumab + fluoropirimidine + Oxaliplatino (BV+ FOLFOX-4 o XELOX)	Fluoropirimidine + Oxaliplatino (Pb + FOLFOX-4 o XELOX)	Sopravvivenza libera da progressione	-Sopravvivenza globale -Tasso della risposta -Durata della risposta

Tab. 8: Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine e oxaliplatino

2.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

- Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Studio di dimensioni appropriate per valutare sia la progression free survival che l'overall survival. Le analisi sono state condotte secondo l'intenzione al trattamento (ITT). Le risposte al trattamento (ma non le progressioni) sono state valutate da un panel indipendente. La valutazione da parte del panel indipendente ha dato dei risultati sovrapponibili a quelli degli investigatori.

- altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente: **ALTA** (valutata con metodo GRADE). Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva su tutti gli esiti di efficacia e sicurezza dello studio disponibile.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 9 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Saltz JCO 2008)

metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo	Durata prevista: fino a 48 settimane o progressione di malattia	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
	N° pazienti: 1400	N° pazienti: 699	N° pazienti: 701		
RCT di fase III, che prima confrontava folfox vs xelox. Emendato con disegno 2x2 fattoriale che confronta: 1. xelox± bevacizumab vs folfox ± beva 2. beva vs placebo in associazione a xelox o folfox Randomizzazione stratificata per: sito, PS status, metastasi epatiche, fosfatasi alcalina, n. siti metastatici	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico (lesioni misurabili), (PS 0-1), confermato istologicamente, senza precedente chemioterapia. Età mediana → 60 aa Sesso: m vs f → 60% vs 40% PS status: 0 → 60% 1 → 40%	Bevacizumab (7.5 mg/kg) ogni 3 sett. + Xelox (oxalipaltino 130 mg/m2 e capecitabina 1 g/m2. ciclo 21 gg) o Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2sett. + Folfox	Pb ogni 3 sett. + Xelox (oxalipaltino 130 mg/m2 e capecitabina 1 g/m2. ciclo 21 gg) o Pb ogni 2sett. + Folfox	Follow-up mediano → 15.6 mesi Per i dati sulla OS → fino a 27.6 mesi	<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
BENEFICI					
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)					
		PFS – mesi (95%CI)		effetto	
		Beva + chemio a base di oxalipaltino	pb+ chemio a base di oxalipaltino	Relativo (97.5%CI)	assoluto
		9.4 mesi	8 mesi	HR=0.83 (0.72-0.95) p=0.0023	1.4 mesi
OS – Sopravvivenza globale (esito secondario)					
		OS- mesi		Relativo (97.5%CI)	assoluto
		Beva + chemio a base di oxalipaltino	pb+ chemio a base di oxalipaltino	HR= 0.89 (0.76-1.03); p=0.07	-
		21.3 mesi	19.9		
Tempo mediano al fallimento della terapia (esito secondario)					
		Tempo al fallimento in mesi		Relativo (97.5%CI)	assoluto
		Beva + chemio a base di oxalipaltino	pb+ chemio a base di oxalipaltino	HR= 0.63 (0.52-0.75); p=0.003	0.9 mesi
		6.9 mesi	6.0 mesi		
Durata mediana della risposta					
		Durata risposta in mesi		Relativo (97.5%CI)	assoluto
		Beva + chemio a base di oxalipaltino	pb+ chemio a base di oxalipaltino	HR= 0.82 (0.66-1.01); p=0.03	1 mese
		8.45 mesi	7.4 mesi		
RR- Response Rate					
		Beva + chemio a base di oxalipaltino	pb+ chemio a base di oxalipaltino	Relativo (97.5%CI)	assoluto
		47%	49%	OR= 0.90 (0.71-1.14); p=0.31	-

Tab. 10 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Saltz JCO 2008)

Saltz et Al, J clin Oncol. 2008	Popolazione	Intervento	Controllo	P value ?	
	N° pazienti (1369-popolazione di sicurezza)	n. pz 694 Beva + chemio a base di oxalipaltino	n. pz 675 pb+ chemio a base di oxalipaltino		
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
		Eventi, grado (evento di altro grado)			
Ematologici	Leucopenia		Non riportato		
	neutropenia		Non riportato		
	Anemia		Non riportato		
	Trombocitopenia		Non riportato		
	Neutropenia febbrile		Non riportato		
	Emorragie 3°, 4°		2	1	n.d.
Epistassi		Non riportato			
		Eventi di grado 3 (o 4)			
Non ematologici	iponatriemia		Non riportato		
	Proteinuria, (tutti i gradi)		<1	0	n.d.
	Iperensione (tutti i gradi)		4	1	n.d.
	cefalea		Non riportato		
	Eventi tromboembolici 3-4		8	5	n.d.
	Eventi trombotici arteriosi		2	1	n.d.
	Diarrea 3-4		Non riportato		
	Perforazioni gastro-intestinali		<1	<1	n.d.
	Fistola/ascenso intraddominale		1	0	n.d.
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio		30	21	n.d.
	E.A di grado 3-4 che hanno portato a interruzione dello studio		21	15	n.d.
	E.A possibilim. correlati a beva		5	2	n.d.
Tasso di interruzione dello studio per PD		29	47	n.d.	
Tutti EA di grado 3-4		80	75	n.d.	
Mortalità		Incidenza %			
Mortalità correlata al trattamento		2	1	n.d.	

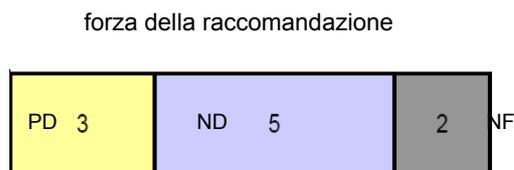
2.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del **bevacizumab** in aggiunta a chemioterapia con **fluoropirimidine e oxaliplatino**

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato incerto. La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino non mostra benefici in termini di sopravvivenza e risposta obiettiva, il miglioramento, di 1.4 mesi, nella PFS seppur statisticamente significativo risulta poco rilevante dal punto vista clinico. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.



La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



QUESITO 3.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, **in prima linea**, è raccomandabile l'impiego di **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine** ed **Irinotecan**?

3.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riporta lo studio disponibile per il bevacizumab in associazione alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed irinotecan. **Hurwitz, H. et al. (2004)**.

E' uno studio randomizzato di fase III su 923 pazienti i cui criteri di inclusione erano: documentata neoplasia metastatica del colon-retto, età superiore ai 18 anni, PS ECOG 0-1; aspettanza 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 erano: 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 Irinotecan + 5FU/Ac. Folinico; II° braccio Irinotecan + 5FU/Ac.Folinico + Bevacizumab; III° braccio 5FU/ac.folinico + Bevacizumab. Quest'ultimo è stato interrotto come programmato al raggiungimento dei primi 300 casi randomizzati, poiché il data-monitoring Committee non ha rilevato un aumento di tossicità nel braccio Irinotecan + 5FU/Ac Folinico + bevacizumab, e da quel momento 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/Ac. Folinico + Bevacizumab - colon retto metastatico 1°, 2° e 3° linea – GReFO

bevacizumab (402 pazienti) e Irinotecan + 5FU/Ac. Folinico (411 casi); la seconda pubblicazione sul JCO fa riferimento a 110 pazienti trattati con 5FU/Ac. Folinico + Bevacizumab e i primi 100 dei 411 pazienti trattati con Irinotecan + 5FU/Ac.folicnico. I dati presentati su NEJM rispondono al quesito in esame. 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 modo bilanciato per entrambi i gruppi. Nei pazienti che ricevevano come seconda linea oxaliplatino, la sopravvivenza era di 25.1 mesi, nel gruppo che precedentemente era stato trattato con Irinotecan + 5FU/Ac folinico e bevacizumab e 22.2 mesi nel gruppo che aveva ricevuto Irinotecan + 5FU/Ac. Folinico senza bevacizumab. Il bevacizumab ha determinato un aumento della sopravvivenza libera da progressione di 4,4 mesi rispetto al solo irinotecan e 5FU/ac.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 $p = 0.004$ ed 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 eventi avversi di qualunque tipo di grado 3 e 4 (74% vs 84,9%). Gli eventi che hanno portato all'ospedalizzazione sono stati 39,6% rispetto al 44,9% nel braccio trattato con bevacizumab; gli effetti tossici che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati 7.1% rispetto all' 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 3 e 4 è stata superiore nel gruppo bevacizumab (37% vs 31.1%); anche la diarrea di grado 3 e 4 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%). 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 3 e 4 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%). La perforazione intestinale è stata osservata solo nello 1,5% del braccio trattato con bevacizumab.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Hurwitz JCO 2004	Bevacizumab + fluoropirimidine + irinotecan (IFL/BV)	Fluoropirimidine + irinotecan (IFL/Pb)	-Sopravvivenza globale	-Sopravvivenza libera da progressione -Tasso della risposta -Durata della risposta -Sicurezza -Qualità della vita

Tab. 11 - Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine e irinotecan

3.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

- Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

- Validità interna: niente da rilevare

- altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** non del tutto adeguato appare lo schema IFL come comparator. Goldberg et al. hanno pubblicato nel 2004 ("A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer" JCO 2004, 23-30) uno studio RCT in cui 795 pazienti affetti da neoplasia colonrettale metastatica non precedentemente trattata sono stati randomizzati a tre differenti doppiette chemioterapiche (FOLFOX, IFL e IROX) per valutarne l'efficacia e la tollerabilità. Con il regime FOLFOX il TTP mediano è stato di 8.9 mesi, la RR del 45% e la sopravvivenza di 19.5 mesi; questi risultati sono risultati significativamente migliori sia rispetto IFL (TTP 6.9 mesi $P = .0014$ HR 0.74; OS 15.0 mesi $P = .0001$ HR 0.66;

RR 31% P=.002) che IROX (TTP 6.5 mesi P=.001 HR 0.72; OS 17.4 mesi P=.09; RR 35% P=.03). Anche la tossicità è apparsa statisticamente migliore con lo schema FOLFOX, con riduzione di diarrea, vomito, neutropenia febbrile e disidratazione. La neurotossicità e la neutropenia si sono invece confermate le tossicità più comuni negli schemi contenenti oxaliplatino.

- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze per **Bevacizumab + IFL** è stata considerata → **ALTA**

Il panel tuttavia evidenzia che il comparator utilizzato nello studio disponibile (Hurwitz JCO 2004) per bevacizumab in associazione a fluoropirimidine e irinotecan, schema IFL, non corrisponde allo schema di associazione chemioterapico a base di irinotecan e fluoropirimidine che oggi è considerato ottimale, FOLFIRI. Pertanto il Panel ha ritenuto opportuno abbassare il punteggio della qualità dello studio di due punti per motivi di **trasferibilità**.

La qualità delle evidenze complessiva è stata giudicata per **bevacizumab + FOLFIRI** → **BASSA**

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 12 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Hurwitz JCO 2004)

Hurwitz H et al. NEJM. 2004; 23 :2335-42 - AVF2107				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile massimo fino a 96 settimane	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
RCT di fase III, di confronto fra bevacizumab in aggiunta a IFL vs IFL (c'era anche un altro braccio interrotto al ragg. 300 casi, come programmato, con 5FU/ac folinico+bevacizumab, pubblicato su JCO); randomizzazione stratificata per: centro, PS status (0 vs 1), sito della prima metastasi (colon vs retto), n. di siti metastatici (1 vs più di uno), no cecità → neanche la valutazione esiti	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico (lesioni misurabili), (PS 0-1), confermato istologicamente, senza precedente chemioterapia. Età mediana → 59.5- 59.2 aa Sesso: m vs f → 60% vs 40% PS status: 0 → 58-55% 1 → 41-44% n. siti metast. → 1: 37-39% >1: 63-61%	Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett. + IFL (irinotecan 125 mg/m ² + fluorouracile 500 mg/m ² + leucovorina 20 mg/m ²) 1 volta a settimana per 4 settimane (ciclo ripetuto ogni 6 settimane)	Pb ogni 2 sett. + IFL 1 volta a settimana per 4 settimane (ciclo ripetuto ogni 6 settimane)	durata del trattamento: IFL+pb: 27.6 sett. IFL+bevacizumab: 40.4 sett	<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
	OS – mesi (95%CI)		effetto		
	Beva + IFL	pb+ IFL	Relativo (95%CI)	assoluto	
	20.3 mesi (18.46, 24.18)	15.6 mesi (14.29, 16.99)	HR=0.66; (0.534 - 0.804) p=0.001	4.7 mesi	
Sopravvivenza globale in paz. trattati con oxaliplatino in II linea	25.1	22.2	?	2.9 mesi	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
	PFS- mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)		
	Beva + IFL	pb+ IFL	HR= 0.54 (0.486, 0.665); p=0.001		
	10.6 mesi (9.03, 11.04)	6.2 mesi (5.59, 7.66)	4.4		
Tasso di risposta obiettiva (esito secondario)					
	Tasso della risposta %		Relativo		
	Beva + IFL	pb+ IFL	HR= 1.483 (1.111, 1.980) p=0.004		
	44.8 (39.9%, 49.8%)	34.8 (30.2%, 39.6%)	10%		
Durata mediana della risposta					
	Durata risposta in mesi		Relativo		
	Beva + IFL	pb+ IFL	p=0.001		
	10.4 mesi (9.30, 11.66)	7.1 mesi (5.95, 9.07)	1 mese		

Tab. 13 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico. (Hurwitz JCO 2004)

Hurwitz H et al. NEJM. 2004		Popolazione	Intervento	Controllo	
		N° pazienti (790-popolazione di sicurezza)	n. pz: 393	n. pz: 397	
			Beva + IFL	pb+ IFL	
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
	Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %		P value	
Ematologici	Leucopenia 3, 4	37	31.1	n.s.	
	neutropenia	Non riportato			
	Anemia	Non riportato			
	Trombocitopenia	Non riportato			
	Neutropenia febbrile	Non riportato			
	Emorragie 3°, 4°	3.1	2.5	n.s.	
	Epistassi	Non riportato			
	Eventi, grado	Incidenza %			
Non ematologici	iponatriemia	Non riportato			
	Proteinuria (tutti i gradi)	26.5	21.7	n.s.	
	Proteinuria grado 2	3.1	5.8	n.s.	
	Proteinuria grado 3	0.8	0.8	n.s.	
	Ipertensione (tutti i gradi)	22.4	8.3	P<0.01	
	Ipertensione grado 3	11.0	2.3	P<0.01	
	cefalea	Non riportato			
	Eventi tromboembolici 3-4	19.4	16.2	P=0.26 n.s.	
	Eventi trombotici venosi profonda	8.9	6.3	n.s.	
	Embolia polmonare	3.6	5.1	n.s.	
	Diarrea 3-4	32.4	24.7	n.s.	
	Perforazioni gastro-intestinali	1.5	0.0	n.s.	
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	8.4	7.1	n.s.	
	E.A che hanno portato a ospedalizzazione	44.9	39.6	n.s.	
	Qualsiasi EA di grado 3-4	84.9	74.0	P<0.01	
Mortalità					
	Incidenza %				
	Mortalità per EA	2.6	2.8	n.s.	
	Mortalità a 60 gg	3	4.9	n.s.	

The addition of bevacizumab did not extend the time to deterioration in patients' quality of life, nor did it contribute to a more rapid worsening of quality of life compared with standard first-line chemotherapy alone. There was no statistically significant difference in the time to deterioration in colorectal cancer-specific (CCS) score between treatment arms (d = 3; p = 0.5807).

3.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con Fluoropirimidine e irinotecan (schema FOLFIRI).

Il bilancio benefici/rischi: INCERTO

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e irinotecan mostra un miglioramento sia della Overall Survival (4,7 mesi) che della PFS (4.4 mesi) clinicamente rilevanti anche se ottenuti con l'utilizzo di un comparator non considerato lo standard attuale. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Bilancio B/R



forza della raccomandazione

positiva debole; 7 negativa debole; 3



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **positiva DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).

QUESITO 4.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Non sono disponibili studi clinici che abbiano valutato il bevacizumab in associazione a solo fluoropirimidine in pazienti con neoplasia del colon retto metastatico o non operabile in questo setting (II linea di terapia). Tuttavia il Panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

Il Panel ha quindi ha condiviso la formulazione di una **raccomandazione negativa forte** sull'utilizzo del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in seconda linea, nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile. *(Accordo del Panel in assenza di studi su bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti; non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).*

QUESITO 5.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**?

5.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riporta di seguito l'unico studio disponibile in seconda linea per bevacizumab in associazione a chemioterapia con fluoropirimidine ed Oxaliplatino

Giantonio BJ, et al. (2007) E' uno studio randomizzato, di fase III, in aperto che arruola pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatica o localmente avanzata, che siano già progrediti ad un precedente trattamento per la fase metastatica con fluoropirimidine e irinotecan. L'obiettivo principale dello studio era di valutare l'efficacia sulla sopravvivenza di bevacizumab 10 mg/kg aggiunto ad oxaliplatino-ac.folinico e fluorouracile (FOLFOX4) confrontato rispettivamente con FOLFOX4 e bevacizumab da soli. Obiettivi secondari erano poi la PFS e la tossicità. I pazienti avevano un'età compresa tra 21 e 85 anni (mediana circa 61), con PS 0-2. Dal novembre 2001 all'aprile 2003 sono stati arruolati 829 pazienti, di cui 9 non sono risultati eleggibili e 21 non hanno ricevuto il trattamento programmato. Nel febbraio 2003 è stato chiuso il braccio con bevacizumab in monoterapia in quanto un'analisi ad interim ha mostrato come la sopravvivenza di questo braccio risultasse inferiore a quella ottenuta con la sola chemioterapia. L'analisi sulla popolazione ITT ha documentato una sopravvivenza mediana di 12.9 mesi per i pazienti trattati con FOLFOX+bevacizumab verso i 10.8 mesi per il braccio trattato con sola chemioterapia (HR=0.75, P=.0011). La PFS è risultata di 7.3 vs 4.7 mesi (HR=0.61, P<.0001). Anche le risposte obiettive secondo i criteri RECIST (valutazione fatta dagli Investigatori e non revisionata da una commissione indipendente) sono risultate statisticamente migliori per l'associazione, con un 22.7% rispetto un 8.6% (P<.0001). Complessivamente l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia ha comportato anche un aumento di tossicità con un incremento del 14% degli eventi avversi di grado III°-IV° (75% vs 61%). In particolare sono aumentati: neuropatia, ipertensione, sanguinamento principalmente a carico del tratto gastroenterico ed emesi. Tra i due bracci non vi è stata differenza statisticamente significativa per le morti correlate al trattamento.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Giantonio JCO 2007	Bevacizumab+ FOLFOX 4	FOLFOX 4	Sopravvivenza globale	-Sopravvivenza libera da progressione -Tasso della risposta -Sicurezza -Qualità della vita

Tab. 14 - Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine e oxaliplatino in II linea di terapia

5.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

- Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

E' stato condotto in aperto e la valutazione delle risposte è stata effettuata direttamente dagli sperimentatori senza una revisione indipendente.

- altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** difficile la valutazione nei pazienti anziani (>70 anni) e in anamnesi con comorbidità cardiovascolari. Inoltre si sottolinea che il dosaggio di 10 mg/kg ogni 2 settimane è differente rispetto a quello valutato negli studi in prima linea (5 mg/mq ogni 2 settimane o 7.5 mg/mq ogni 3) e non è stato confrontato con altri dosaggi.
- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità dell'evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente **MODERATA** (valutata con metodo GRADE).

Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti di efficacia e sicurezza dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato **di un punto** per motivi di:

- **validità interna**, si evidenziano limiti legati al disegno in aperto e alla valutazione degli esiti senza revisione indipendente;
- **trasferibilità**, si evidenziano difficoltà nel trasferire i risultati dello studio ad una popolazione di età >70 anni e in anamnesi con comorbidità cardiovascolari (pazienti non inclusi nello studio) e criticità sulla scelta della dose.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 15 - Benefici del bevacizumab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Giantonio JCO 2007)

Giantonio BJ et al JCO. 2007; 25: 1539-44				Durata prevista: fino a progressione di malattia	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 820	N° pazienti: 286	N° pazienti: 291	N° pazienti: 243	<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
RCT di fase III, di confronto fra chemioterapia a base di oxaliplatino + bevacizumab vs chemioterapia a base di oxaliplatino (c'è anche un altro braccio con solo bevacizumab); studio in aperto. Randomizzazione stratificata per: precedente radioterapia, PS status.	In pazienti con carcinoma colon retto avanzato o metastatico (lesioni misurabili), (PS 0 -1), confermato istologicamente, con precedente chemioterapia (irinotecan+fluoropirimidina). Non consentito precedente uso di oxaliplatino o bevacizumab Età mediana → 62-60.8-59 aa Sesso: f → 39.5-39.2-40.7% PS status: 0 → 48.9-51.248.6 % 1 → 46.9-43.0-43.6%	FOLFOX4+ Bevacizumab (10 mg/kg) ogni 2 sett.	FOLFOX4 ogni 2 sett.	Bevacizumab (10 mg/kg) ogni 2 sett.	
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
		OS – mesi (95%CI)		effetto	
		FOLFOX4+Beva	FOLFOX4	Relativo (95%CI)	assoluto
		12.9 mesi	10.8 mesi	HR=0.75 (.....) p=0.011	2.1 mesi
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
		PFS- mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	
		FOLFOX4+Beva	FOLFOX4	Relativo (95%CI)	assoluto
		7.3 mesi	4.7 mesi	HR= 0.61 (.....); p<0.001	2.6 mesi
Tasso di risposta obiettiva (esito secondario) – riportato da sperimentatori (no revisione indipendente)					
		Tasso della risposta %		Relativo	
		FOLFOX4+Beva	FOLFOX4	Relativo	assoluto
		22.7	8.6	p<0.001	14.1%

Tab. 16 - Rischi del bevacizumab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Giantonio JCO 2007)

Giantonio BJ et al JCO. 2007		Popolazione	Intervento	Controllo	
		N° pazienti (806-popolazione di sicurezza)	n. pz: 287	n. pz: 285	n. pz: 234
			FOLFOX4+ Bevacizumab	FOLFOX4	Bevacizumab
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
		Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %		P value
Ematologici	Leucopenia 3, 4		Non riportato		-
	neutropenia		Non riportato		-
	Anemia		Non riportato		-
	Trombocitopenia		Non riportato		-
	Neutropenia febbrile		Non riportato		-
	Emorragie grado 3		3.1	0.4	0.01
	Emorragie grado 4		0.3	0	
Epistassi		Non riportato		-	
		Eventi, grado	Incidenza %		
Non ematologici	iponatriemia		Non riportato		-
	Proteinuria grado 3		0.7	0	0.50
	Proteinuria grado 4		0	0	
	Iperensione grado 3		5.2	1.4	0.008
	Iperensione grado 4		1.0	0.4	
	cefalea		Non riportato		-
	Eventi tromboembolici 3		3.1	1.1	0.62
	Eventi tromboembolici 4		0.3	1.4	
	Ischemia cardiaca grado 3		0.3	0	0.62
	Ischemia cardiaca grado 4		0.3	0.4	
	Ischemia cerebrovascolare grado 3		0.3	0	
	Ischemia cerebrovascolare grado 4		0	0	
	Vomito grado 3		8.7	2.8	0.001
	Vomito grado 4		1.4	0.4	
	Diarrea 3-4		Non riportato		-
	Perforazioni gastro-intestinali		Numero casi: 3	Numero casi: 0	-
	Neuropatia grado 3		16	8.8	0.01
Neuropatia grado 4		0.3	0.4		
E.A che hanno portato a interruzione dello studio		23.4	23.9	n.s.	
E.A che hanno portato a ospedalizzazione		Non riportato		-	
Qualsiasi EA di grado 3		49.5	36.1		
Qualsiasi EA di grado 4		25.8	24.9		
Mortalità					
		Mortalità per EA		Non riportato	
		Mortalità a 60 gg		5	4
				n.s	

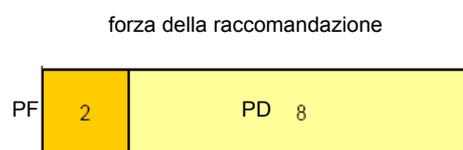
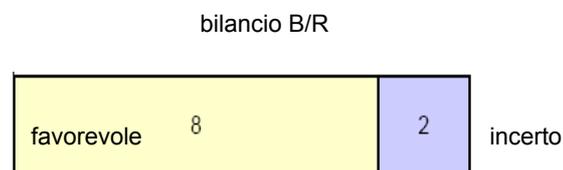
5.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **bevacizumab** in aggiunta a chemioterapia con **Fluoropirimidine e oxaliplatino**

Il bilancio benefici/rischi: FAVOREVOLE

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino in pazienti già pretrattati ha documentato una sopravvivenza mediana di 12.9 mesi per i pazienti trattati con FOLFOX+bevacizumab verso i 10.8 mesi per il braccio di controllo (HR=0.75, P=.0011). La PFS è risultata di 7.3 vs 4.7 mesi (HR=0.61, P<.0001). L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **positiva DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



QUESITO 6.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego di Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**?

Non sono disponibili studi clinici che abbiano valutato il bevacizumab in associazione a fluoropirimidine ed irinotecan in pazienti con neoplasia del colon retto metastatico o non operabile in questo setting (II linea di terapia). Tuttavia il Panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

Il Panel ha quindi ha condiviso la formulazione di una **raccomandazione negativa forte** sull'utilizzo del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed irinotecan**, in seconda linea, nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile. (Accordo del Panel in assenza di studi su bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti; non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).

QUESITO 7.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **terza linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla **chemioterapia**?

7.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riportano di seguito gli studi disponibili per bevacizumab in associazione a chemioterapia con solo fluoropirimidine in terza linea: per questa linea di trattamento non vi sono studi RCT di fase III.

- **Chen HX, et al. (2006)** E' uno studio di fase II, in aperto a singolo braccio di trattamento che arruola pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatico o localmente avanzato, già precedentemente trattati per la malattia metastatica con regimi chemioterapici contenenti irinotecan ed oxaliplatino, con PS 0-2 (PS 2 = 5%), assenza di tromboembolismi ed età superiore ai 18 anni (età mediana 61). L'obiettivo principale dello studio era valutare l'efficacia (RR) di bevacizumab 5 mg/kg associato a ac. folinico e 5fluorouracile, quest'ultimo somministrato in bolo (Roswell Park) od in infusione continua (DeGramont) ogni 2 settimane; obiettivi secondari erano la PFS e l' OS. Lo studio prevedeva 2 fasi. Nella prima era programmata la valutazione della risposta in 100 pazienti: qualora questa fosse risultata del 10% o più, si sarebbe proseguito l'arruolamento fino ai 350 pazienti previsti. L'analisi della prima coorte di pazienti ha dimostrato una RR del 4%, rivalutata poi da una commissione indipendente e ridotta all' 1%. Visto l'interesse per lo studio l'arruolamento è stato comunque portato a termine, confermando una RR del 3.5% (valutata solo dagli Investigatori) con una PFS di 3.5 mesi ed un' OS di 9.0 mesi. Il 47% dei pazienti ha sperimentato una tossicità di grado 3-4: eventi tromboembolici venosi (5.9%), ipertensione (4%), emorragia (5%).

- **Lièvre A, et al. (2009)** E' uno studio retrospettivo in cui sono stati inclusi tutti i pazienti successivi di due Centri francesi affetti da neoplasia del colonretto metastatico, precedentemente trattati con fluoropirimidine associato a irinotecan e/o oxaliplatino. Dal maggio 2005 all'ottobre 2006, 31 pazienti (17 uomini e 14 donne, età mediana 60) PS ≤ 2 (1 con PS 3) sono stati trattati con bevacizumab 5 mg/kg associato a FOLFIRI o FOLFOX4 ogni 2 settimane. Il controllo di malattia è stato del 71% con un ORR del 32.2%. Dopo un followup mediano di 35.9 mesi, la PFS mediana è stata di 9.7 mesi e l'OS mediana di 18.4 mesi. Tossicità di grado 3/4 si è verificata nel 19.3% dei pazienti. Non si sono verificati eventi tromboembolici, perforazioni intestinali o emorragie severe o crisi ipertensive. Un paziente ha interrotto il trattamento con bevacizumab a causa dell'insorgenza di una leucoencefalopatia posteriore reversibile.

- **Kwon H, et al. (2007)** E' uno studio pilota che ha arruolato 14 pazienti (età mediana 56 anni) affetti da neoplasia del colonretto metastatico già andato in progressione a precedenti trattamenti con fluoropirimidine ed oxaliplatino ed irinotecan. I pazienti sono stati trattati con bevacizumab 5 mg/kg associato a mFOLFIRI. Il RR è stato del 28.5%, il tempo mediano alla progressione di 3.9 mesi e la sopravvivenza mediana di 10.9 mesi. Il 35.7% ha presentato una neutropenia di grado 3/4. Un paziente ha presentato un'ematuria massiva ed è stato ritirato dallo studio. Comunque non si sono verificati perforazioni intestinali, crisi ipertensive o eventi tromboembolici.

7.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili sono considerati complessivamente di qualità **molto bassa** per raggiungere stime accurate sui benefici e i rischi.

Il Panel ha quindi ha condiviso la formulazione di una **raccomandazione negativa forte** (non sono state effettuate formali votazioni del bilancio rischi/benefici e della raccomandazione).

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Le neoplasie del colon retto metastatico possono essere trattate con chemioterapia a base di fluoropirimidine da sole o associate ad irinotecan (FOLFIRI o XELIRI) o ad oxaliplatino (FOLFOX o XELOX). Alla chemioterapia tradizionale si possono associare 2 anticorpi monoclonali: il bevacizumab ed il cetuximab. Quest'ultimo può essere utilizzato per i soli pazienti con tumore EGFR positivo e con Kras wild type. Il bevacizumab è, invece, l'unico anticorpo monoclonale al momento utilizzabile per i pazienti con tumore Kras mutato. Per entrambi gli anticorpi monoclonali, però, le indicazioni registrative risultano molto ampie e generali, cioè senza riferimento a linee di trattamento o ad associazioni chemioterapiche specifiche.

Per esempio, per i *pazienti k-ras wild type* candidati ad un trattamento con fluoropirimidine e irinotecan in prima linea possono essere disponibili entrambe le associazioni, per le quali il panel ha formulato una **raccomandazione positiva debole**. La scelta del trattamento con cetuximab o bevacizumab deve tenere conto non solo delle caratteristiche del paziente, delle caratteristiche della malattia (estensione, organi coinvolti), dei precedenti trattamenti antitumorali, dei profili di sicurezza delle due molecole ma anche dei dati di efficacia dei due farmaci nelle linee di trattamento successive.

E' in questo contesto che si inserisce la difficoltà ad identificare un indicatore di monitoraggio per l'utilizzo di bevacizumab e cetuximab per ciascuna della linea di trattamento e per singola tipologia di associazione chemioterapica, e la necessità di individuarne invece uno complessivo, che sommi l'utilizzo dei due anticorpi monoclonali in tutte le linee, facendo riferimento ad un denominatore che comprenda tutta la popolazione iniziale che per caratteristiche clinico-patologiche può essere sottoposta ad una polichemioterapia contenente una target therapy.

In base alle raccomandazioni formulate, si potrebbe dire che cetuximab e Bevacizumab nei pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico in prima linea, possono essere utilizzati nel 50-60% dei pazienti candidabili ad una target therapy (Raccomandazione positiva debole).

Il Bevacizumab in associazione a schemi contenenti oxaliplatino, può essere utilizzato nel 15-20% dei pazienti con neoplasia del colonretto metastatica (inizialmente candidabili ad una target therapy), che giunti alla seconda linea non siano ancora stati trattati con schemi contenenti anti-VEGF.

Il cetuximab è infine l'unico anticorpo che ha dimostrato efficacia in terza linea, il 5-10% dei pazienti (inizialmente candidabili ad una target therapy), dopo fallimento di due linee di trattamento non comprendenti anti-EGFR, potrebbe usufruirne in associazione con irinotecan o in monoterapia (per questa indicazione è già inserito in PTR).

Comunque, più semplicemente, al fine anche di facilitare il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dei due anticorpi monoclonali, si arriva a suggerire che bevacizumab e cetuximab debbano essere usati complessivamente nel 70% della popolazione affetta da neoplasia del colon retto metastatica candidata a polichemioterapia.

Considerazioni aggiuntive del panel

Dalla valutazione delle evidenze emerge come esista una asimmetria tra gli scenari descritti dagli studi e quelli che caratterizzano la pratica clinica. Lo schema chemioterapico IFL, per esempio, con cui è stato svolto lo studio registrativo di bevacizumab non è mai stato utilizzato in Europa e anche negli Stati Uniti non è più in uso a favore di schemi più efficaci e meno tossici (FOLFOX e FOLFIRI), che non sono comunque mai stati valutati in associazione al farmaco biologico nell'ambito di uno studio randomizzato di fase III. Inoltre l'indicazione all'utilizzo dell'anti EGFR Cetuximab in associazione a FOLFIRI nei pazienti affetti da neoplasia del colon retto metastatico con status del gene *kras wild type*, deriva dall'analisi di sottogruppi non pianificate a priori. Tenendo conto di queste premesse, le evidenze finora disponibili mostrano dati metodologicamente più solidi a favore della chemioterapia con farmaci tradizionali, in particolare FOLFOX (di quanto? specificare) e qualora si ricercasse specificatamente una più alta resecurabilità curativa (in particolare per la presenza di metastasi epatiche), la tripletta FOLFOXIRI potrebbe rappresentare una opzione accettabile.

Implicazioni per la ricerca

Laddove 2 farmaci risultano avere indicazioni competitive nell'ambito della stessa popolazione di malati, sarebbe opportuno, al fine di ottimizzare non solo i trattamenti ma anche l'utilizzo delle risorse del Sistema Sanitario, lo sviluppo di studi di confronto diretto. Attualmente è in corso, e se ne attendono a breve i primi risultati, uno studio CALGB di fase III a 3 bracci nei pazienti *Kras wild type* affetti da neoplasia del colonretto metastatico in prima linea volto a valutare l'efficacia di CT+bevacizumab vs CT+cetuximab vs CT+ bevacizumab+cetuximab (Phase III Randomized Study of Cetuximab and/or Bevacizumab in Combination With Either Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Calcium (FOLFOX) OR Irinotecan Hydrochloride, Fluorouracil, and Leucovorin Calcium (FOLFIRI) in Patients With Previously Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum (Arm III [Cetuximab and Bevacizumab in Combination With FOLFOX or FOLFIRI] Completato l'accru al 09/10/2009).

Sarebbero inoltre importanti studi volti a definire il reale significato predittivo e/o prognostico dello stato di *Kras*.

Bevacizumab - colon retto metastatico 1°, 2° e 3° linea – GReFO

Informazioni da fornire al paziente

Il paziente dovrebbe sempre essere ben informato sulle possibilità terapeutiche e sulla propria prognosi, in modo che possa partecipare in modo consapevole alla scelta del trattamento proposto.

Questo è importante non solo dove vi sia una malattia a prognosi rapidamente infausta, ma anche quando siano disponibili più opzioni terapeutiche, che però nella maggior parte dei casi sono solo in grado di controllare la malattia, incidendo però in modo non sempre clinicamente rilevante sulla sopravvivenza.

Inoltre, soprattutto, ma non solo, nelle fasi più avanzate della malattia, l'attenzione del clinico deve essere rivolta alla persona piuttosto che alla malattia, privilegiando trattamenti che non incidano sulla qualità di vita.

Bibliografia

Linee Guida AIOM. I Tumori del colon retto. 2009. disponibile on line all'indirizzo:

<http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/I+tumori+del+colon%2Dretto/1.348.0>,

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Colon Cancer. V2.2010. Disponibile on line all'indirizzo:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Rectal Cancer. V2.2010. Disponibile on line all'indirizzo:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Van Cutsem E, Oliveira J, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 2009 20, Supplement 4

NICE Technology appraisal guidance 118. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Maggio 2009.

Trotti et al, TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. Lancet oncology. 2007; 8:613-24.

Hurwitz, H. I., L. Fehrenbacher, et al. (2005). "Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol 23(15): 3502-8.

Kabbinavar, F., H. I. Hurwitz, et al. (2003). "Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol 21(1): 60-5.

Kabbinavar, F., H. I. Hurwitz, et al. (2003). "Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol 21(1): 60-5.

Saltz, L. B., S. Clarke, et al. (2008). "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study." J Clin Oncol 26(12): 2013-9

Hurwitz, H., L. Fehrenbacher, et al. (2004). "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer." N Engl J Med 350(23): 2335-42.