

Raccomandazioni d'uso

Tumore del colon-retto metastatico

Parte B: Cetuximab

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. 4

2010

Tumore del Colon retto metastatico

Parte B: cetuximab (Erbitux®)

Gennaio 2010

Sintesi delle Raccomandazioni

Cetuximab 1° Linea di trattamento

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

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in prima linea, **NON deve essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa forte, formulata in assenza di studi su Cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto.

La Qualità delle evidenze

non è stata valutata, dal momento che non esistono al momento evidenze disponibili.

Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione

Bilancio B/R

sfavorevole; 1



Raccomandazione → NEGATIVA FORTE

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

Forza della Raccomandazione



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

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

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

La Qualità delle evidenze

è stata giudicata **BASSA** per problemi di validità interna, dal momento che lo studio, di fase II, non è potenziato per rispondere a quesiti di efficacia considerati critici (OS e PFS) e la miglior risposta si ottiene in pz kras wt, analisi fatta post hoc e non pianificata a priori.

Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

L'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino non mostra un miglioramento né in termini di sopravvivenza né in termini di PFS sulla popolazione ITT. L'unico studio disponibile, è uno studio di fase II, in aperto, con obiettivo principale il tasso di risposta, non disegnato per fornire stime sugli esiti ritenuti critici dal Panel come la sopravvivenza o la PFS. Solo l'analisi post hoc per sottogruppi ha mostrato un incremento del tasso di risposta (23,7%) e della PFS (0,5 mesi) a favore del gruppo cetuximab nei pazienti K ras wild type.

L'aggiunta cetuximab determina un aumento della tossicità farmaco specifica, in particolare diarrea e rash di grado III-IV.

Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

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, kras wild type, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**, in prima linea, **PUO' essere utilizzato**.

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

La Qualità delle evidenze

è stata giudicata **MODERATA**, per motivi di validità interna dello studio: l'analisi sulla popolazione k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post hoc.

Il bilancio benefici/rischi → INCERTO.

Il trattamento sperimentale migliora la OS e la PFS nei pazienti con stato di kras non mutato rispettivamente di 3.9 mesi e di 1.5 mesi, ma l'analisi di questa sottopopolazione non era pianificata a priori.

Bilancio B/R



Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

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

Forza della Raccomandazione



Cetuximab 2° Linea di trattamento

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

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

(Raccomandazione negativa forte, formulata in assenza di studi su Cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto.

La Qualità delle evidenze

non è stata valutata, dal momento che non esistono al momento evidenze disponibili.

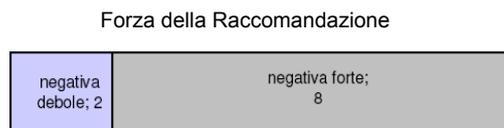
Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione



Raccomandazione → NEGATIVA FORTE

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



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

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, k ras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**, in seconda linea, **NON deve essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa forte, formulata in assenza di studi su Cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto.

La Qualità delle evidenze

non è stata valutata, dal momento che non esistono al momento evidenze disponibili.

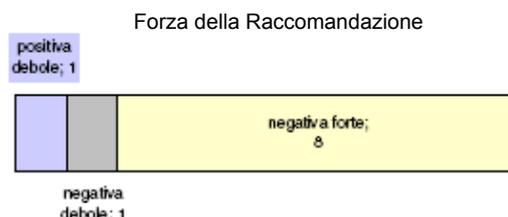
Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

(l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



Raccomandazione → NEGATIVA FORTE

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



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

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**, in seconda linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**.

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

La Qualità delle evidenze

è stata valutata **BASSA**, dal momento che l'unico studio disponibile prevede l'utilizzo di un comparator giudicato dal Panel non idoneo (irinotecan da solo), non rappresentando lo standard attualmente considerato ottimale.

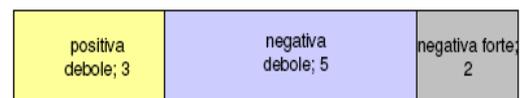
Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

La OS (obiettivo principale) risulta sovrapponibile nei due bracci (10.7 mesi nel braccio sperimentale vs i 10.0 nel braccio solo irinotecan). La PFS è statisticamente migliore nel braccio sperimentale con 4.0 verso 2.6 mesi ($P < 0.0001$; HR 0.692), come anche il RR (16.4% vs 4.2%; $P < .0001$). La tossicità di grado 3-4 aumenta circa del 20% nel braccio di associazione con prevalenza di diarrea, tossicità cutanea e ipomagnesemia.

Bilancio B/R



Forza della Raccomandazione



Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

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

Cetuximab 3° Linea di trattamento

Quesito 7. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan e intolleranti a irinotecan, in terza linea, è raccomandabile la monoterapia con Cetuximab?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan e intolleranti a irinotecan, in terza linea, la monoterapia con Cetuximab **PUO' essere utilizzata.**

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

La Qualità delle evidenze

è stata giudicata **MODERATA**, per motivi di validità interna dello studio: l'analisi sulla popolazione k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post hoc.

Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

La OS mediana risulta nel braccio con cetuximab di 6.1 mesi verso 4.6 mesi con la sola BSC (HR 0.77; P=0.005). Anche la PFS è migliore nel braccio con cetuximab (HR 0.68 P<0.001). La tossicità aumenta nel braccio con anti-EGFR con un incremento statisticamente significativo di rash cutaneo, reazioni allergiche in corso di infusione ed ipomagnesemia.

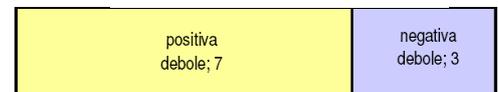
Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

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

Bilancio B/R



Forza della Raccomandazione



Indicazioni registrate EMA/AIFA

Eribitux è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (*wild-type*)

- in combinazione con chemioterapia;
- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.

Eribitux in combinazione con radioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

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 cetuximab - 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 paliativa 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

Outcome di tossicità specifici per il cetuximab

- Tossicità cutanea
- Reazioni anafilattiche
- Ipomagnesemia
- Mucositi

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 k-ras wild type, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con solo **fluoropirimidine**?

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

Non vi sono studi clinici che abbiano utilizzato in prima linea cetuximab associato a solo fluoropirimidine in pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico o non operabile, k-ras wild type. Tuttavia il panel GReFO ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato dall'EMA per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

1.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

- **valutazione della qualità metodologica degli studi** (risk of bias): non applicabile
- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze**: non applicabile

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Non esistono al momento evidenze valutabili.

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 cetuximab in aggiunta a chemioterapia con solo fluoropirimidine

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **incerto** (l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



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



QUESITO 2.

Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico o non operabile e con k ras wild type, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**?

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

Bokemeyer C et al 2009. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. JCO 27:663-671

E' uno studio di fase II in aperto, multicentrico, randomizzato che ha come obiettivo di comparare l'attività e la sicurezza del cetuximab associato a FOLFOX-4 verso solo FOLFOX-4 in prima linea, nei pazienti con neoplasia del colon retto esprimenti EGFR. Venivano considerati eleggibili i pazienti di età superiore ai 18 anni con istologia confermata, all'esordio di una neoplasia del colon retto non operabile con almeno una lesione misurabile, con aspettativa di vita > aale 12 settimane e PS ECOG ≤ 2. Normale funzionalità epatica, renale e midollare. 170 pazienti venivano randomizzati a FOLFOX-4 + cetuximab e 168 a solo FOLFOX-4. L'obbiettivo primario dello studio era valutare la risposta globale (ORR). Il braccio trattato con FOLFOX-4 + cetuximab ha ottenuto il 46% di risposte mentre il braccio con il solo FOLFOX-4 il 36% di risposte, con un OR di 1.52 (95% CI, 0.98 to 2.36) ed una p 0.064. Se si vanno a valutare solo i pazienti con PS 0-1 si ottiene una OR di 1.65; 95% CI, 1.04 to 2.60, con una significatività statistica p 0,032. Nei pazienti con K-ras wild type la risposta era del 61% vs 37% con un OR di 2.54; 95% CI, 1.24 to 5.23; Aggiustando il PS si ottiene una p 0.011. Nei pazienti con K-ras mutato il tasso di risposta al cetuximab, era del 33% rispetto al 49% del solo FOLFOX-4, OR = 0.51; 95% CI, 0.22 a 1.15; ECOG PS aggiustato, P 0.106. Il rischio di progressione era simile per entrambe le popolazioni ITT, cetuximab + FOLFOX-4 vs solo FOLFOX-4 hazard ratio [HR] = 0.93; log-rank test, P 0.6170). Nei pazienti che ricevevano cetuximab + FOLFOX-4 il rischio di progressione era più basso nei pazienti con K-ras wild type comparati con i pazienti con k-ras mutato. HR = 0.45; log-rank test, P = .0009.

Aggiornamento ESMO 2009

Al Congresso ESMO 2009 sono stati presentati gli aggiornamenti dello studio (Bokemeyer, Abs. 6079). La popolazione ITT valutata per lo stato di kras è stata del 93.5%; di questi il 56.8% è risultato kras wt. Nella popolazione kras wt trattata con cetuximab+FOLFOX, l'OS mediana è risultata di 22.8 mesi rispetto ai 18.5 mesi di quella trattata con sola chemioterapia (HR 0.855 P=0.38); la PFS è migliorata di 1.1 mesi (HR 0.567 P=0.0054) e l'ORR è passato dal 34.0 al 57.3% a favore dell'associazione con l'anticorpo (HR 2.55 P=0.0027).

E' stato inoltre presentato lo studio COIN (Maughan), di fase III, in cui 1630 pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatico non precedentemente trattati per la malattia avanzata venivano randomizzati a CT contenente Cetuximab, Colon 1°, 2° e 3° linea – GReFO

oxaliplatino+cetuximab verso CT con oxaliplatino da sola. I clinici potevano scegliere la via di somministrazione della fluoropirimidina (per os-Xeloda o in infusione continua-DeGramont). L'obiettivo primario dello studio nella popolazione ITT, l'OS, non è stato raggiunto, come pure la PFS e l'ORR. Nell'analisi retrospettiva dei pazienti per lo stato di kras si è documentato un miglioramento statisticamente significativo con l'aggiunta di cetuximab solo per l'ORR (64% verso 57%, OR=1.35 P=0.049). Lo studio è apparso gravato da importante tossicità che ha comportato la riduzione di dose della chemioterapia in circa la metà dei soggetti in trattamento. Particolarmente ricco di eventi avversi è apparso lo schema comprendente l'associazione cetuximab-XELOX. Il Principal Investigator ha concluso affermando che bisogna essere cauti nella scelta del chemioterapico da affiancare al cetuximab.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Bokemeyer C et al JCO 2009 - OPUS	cetuximab + FOLFOX-4 (prima linea)	FOLFOX-4 (prima linea)	Tasso di risposta globale (ORR)	-Sopravvivenza globale - Sopravvivenza libera da progressione -Durata della risposta - tasso di resezione chirurgica (a R0) -Sicurezza
COIN - Maughan (abstract)	cetuximab+ chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino	chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino da sola	Sopravvivenza globale – OS	- Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) - analisi su sottogruppi Kras

Tab. 1 - Studi disponibili cetuximab + 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)

- **Validità interna:**

Studio di dimensioni limitate (adeguato solo per valutare una response rate nel sottogruppo wild type). L'analisi per sottogruppi, stato di K ras, non era specificata a priori e non sono state introdotte correzioni per test multipli. Lo studio è in aperto. Le risposte sono state valutate da un panel indipendente.

- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze**

- **Coerenza tra studi:** Lo studio rappresenta l'unico studio disponibile, pubblicato, in questo setting di pazienti e con questo regime chemioterapico di associazione (cetuximab + FOLFOX), inoltre trattandosi di uno studio di fase II non è in grado di rispondere al quesito principale di efficacia e quindi al quesito clinico formulato.

- **Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare

- **Stime imprecise:** nulla da rilevare

- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: BASSA. Il giudizio sulla qualità delle evidenze è stato abbassato di 2 punti per i seguenti motivi:

- **Limiti di validità interna** dello studio, il dato sulla migliore risposta al cetuximab nei pazienti con K-ras wild type (61%), rispetto al gruppo trattato con solo FOLFOX-4, è stato ottenuto in una analisi post-hoc;
- E' uno studio di fase II non in grado di fornire informazioni di efficacia comparativa rispetto alle migliori terapie disponibili, non prevede il raggiungimento di OS e PFS come esiti principali di efficacia e quindi non permette di rispondere al quesito clinico formulato.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab.2- Benefici del cetuximab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Bokemeyer, et Al. JCO 2009; 27:663-671-OPUS)

Bokemeyer, et Al. JCO 2009; 27:663-671(OPUS)				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
RCT di fase II, in aperto, di confronto fra cetuximab in aggiunta a FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (con revisione indipendente in cieco). Randomizzazione stratificata per PS status (0-1 vs 2)	N° pazienti: 337 In pazienti con carcinoma colon-retto metastatico (prima occorrenza), con almeno una lesione misurabile, confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS < 0 = 2, senza precedente chemioterapia (no precedente uso di anti-EGFR) Età mediana → 62-60 aa Sesso: m → 53-55% PS status: 0 → 39-45 %, 1 → 53-45%, 2 → 9-10%	N° pazienti: 169 Cetuximab (400 mg/m ² + 250 mg/m ²) ogni sett. + FOLFOX-4 ogni 2 sett. (oxaliplatino 85 mg/m ² leucovorina 200mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² in bolo + 2400mg/m ² infus.	N° pazienti: 168 FOLFOX-4 ogni 2 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					
ORR - Tasso di risposta globale (esito principale)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	ORR % (95%CI)		effetto		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	Relativo (95%CI)	assoluto	
	46% (38-53%)	36% (29-44%)	OR= 1.51 (0.97-2.35); p=0.064	10%	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	PFS mediana - mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	7.2 (5.6-7.7)	7.2 (6.0-7.8)	HR= 0.93 (0.70-1.23); p=0.62	-	
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	OS		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	-	-	-		
Durata mediana della risposta					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	Durata della risposta- mesi		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	9,0	5,7	?		
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	Tasso di resezione chirurgica %		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	4,7%	2,4%	OR? ?		
Analisi secondo lo stato di KRAS su 233 pazienti ("data to be interpreted with caution")					
PFS	PFS mediana- mesi 95%CI		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
in KRAS wild type (n. paz. 134 → 61 vs 73)	7.7 (7.1-12.0)	7.2 (5.6-7.4)	HR= 0.57 (0.36-0.91); p=0.016		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	5.5 (4.0-7.4)	8.6 (6.5-9.5)	HR= 1.83 (1.09-3.06); p=0.019		
Tasso di risposta					
in KRAS wild type (n. paz. 134 → 61 vs 73)	ORR %		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	61%	37%	OR= 2.54 (1.24 - 5.23); 24%		
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0	Tasso di resezione chirurgica %		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
in KRAS wild type (n. paz. 134 → 61 vs 73)	9.8%	4.1%	n.d.		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	1.9%	2.1%	n.d.		

Tab.3 - Rischi del cetuximab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Bokemeyer, et Al. JCO 2009; 27:663-671-OPUS)

Bokemeyer C, et Al. JCO 2009	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (338-popolazione di sicurezza)	n. pz: 170 Cetuximab+ FOLFOX-4	n. pz: 168 FOLFOX-4	
RISCHI/EVENTI AVVERSI^a				
Ematologici	Eventi, grado 3-4	Incidenza %		P value
	Leucopenia	7	6	n.d.
	Neutropenia	30	34	n.d.
	trombocitopenia	4	2	n.d.
Non ematologici	Eventi di grado 3-4	Incidenza %		P value
	Astenia*	4	3	n.d.
	Anemia*	4	2	n.d.
	Diarrea	8	7	n.d.
	Vomito	Non riportato		n.d.
	Rush*	11	0.6	n.d.
	Eritrodresia palmo - plantare	4	0.6	n.d.
	Neuropatia sensoriale periferica	4	7	n.d.
	Reazioni cutanee	18	0.6	n.d.
	Reazioni correlate all'infusione	5	2	n.d.
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	Non riportato		n.d.
	E.A. che hanno portato a ospedalizzazione	Non riportato		n.d.
	Mortalità	Qualsiasi evento di grado 3-4	76	70
		Incidenza %		
	Per ogni causa (al tempo dell'analisi dei dati)	35%	30%	n.d.

^a EA riportati quelli con frequenza > al 3%

* nessuna reazione di grado 4

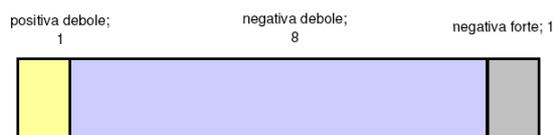
2.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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 **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato incerto.



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 k-ras wild type, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con **fluoropirimidine e irinotecan**?

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

Van Cutsem E et al. (2009). "cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer." NEJM 360: 1408-17

E' uno studio di fase III in aperto che ha l'obbiettivo di valutare la differenza in Progression free survival (PFS) in pazienti con neoplasia del colon-retto non operabili, di età superiore ai 18 anni, EGFR positivi, confrontando FOLFIRI verso FOLFIRI più cetuximab. Lo studio randomizza 599 pazienti per ciascun braccio di trattamento. La randomizzazione viene bilanciata per PS 0-1 vs 2. La PFS mediana era nel braccio con cetuximab di 8,9 mesi mentre nel braccio solo FOLFIRI era di 8 mesi, con un HR di 0.85 ed un CI al 95% da 0.72 a 0.99, $P=0.048$. Il response rate (risposte complete e parziali) era del 46,9% nel braccio cetuximab contro un 38,7% nel braccio solo FOLFIRI (OR=1.40, CI al 95% da 1.12 a 1.77, $P=0.004$). Il tasso di reseccabilità delle metastasi era del 7% nel braccio cetuximab vs il 3,7% del braccio solo FOLFIRI; le resezioni R0 con intento curativo erano il 4,8% nel braccio cetuximab vs il 1,7% nel braccio solo FOLFIRI, con un OR di 3.02 (CI al 95% da 1.45 a 6.27, $P=0.002$). 540 pazienti sono stati studiati per k-ras, 348 (64,4%) è risultata k-ras wild type e 192 (35,6%) è risultata k-ras mutato. L'analisi sulle sottopopolazioni k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti un' analisi post-hoc. L'HR per la PFS del trattamento cetuximab + FOLFIRI vs solo FOLFIRI quando si comparava K-ras wild type con k-ras mutato risultava essere di 0.68 ($p=0.02$) ed 1.07 ($p=0.75$) rispettivamente. La PFS mediana dei pazienti con k-ras wild type era 9.9 mesi nel braccio cetuximab + FOLFIRI e 8.7 mesi nel braccio FOLFIRI, mentre la PFS mediana dei pazienti con k-ras mutato era 7,6 mesi nel braccio cetuximab + FOLFIRI e 8,1 mesi nel braccio FOLFIRI. Il tasso di risposta nel gruppo trattato con cetuximab + FOLFIRI k-ras wild type è risultato essere del 59,3% comparato con il 43,2% del braccio solo FOLFIRI (OR .91; 95% CI, 1.24 – 2.93), nei pazienti con k-ras mutato il RR è risultato del 36,2% nel gruppo trattato con cetuximab + FOLFIRI e del 40,2% nel gruppo trattato con solo FOLFIRI (OR 0.80; 95% CI, 0.44 to 1.45). L'HR per la sopravvivenza era di 0.84 nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e 1.03 nel gruppo trattato con FOLFIRI. La sopravvivenza mediana non risultava essere statisticamente significativa nel gruppo cetuximab + FOLFIRI 19.9 months (95% CI, 18.5 - 21.3), comparata con 18.6 mesi (95% CI 16,6-19,8) nel gruppo FOLFIRI. L'incidenza complessiva degli effetti avversi di grado 3 e 4 era del 79,3% nel gruppo cetuximab-FOLFIRI e del 61% nel gruppo solo FOLFIRI ($p<0.001$). L'associazione di cetuximab e FOLFIRI era responsabile di una maggiore quantità di manifestazioni cutanee (19,7% vs 0,2%, $p<0,001$) e di manifestazioni acne-like (16,2% vs 0% $p<0.001$). Nessuna manifestazione cutanea è stata di grado 4.

Aggiornamento ESMO 2009

Al Congresso ESMO 2009 è stata presentata l'analisi aggiornata dei dati di sopravvivenza della popolazione ITT al 31.5.2009 (Lang, Abs. 6078). L' OS risulta essere significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto cetuximab+FOLFIRI rispetto al solo FOLFIRI (mOS 19.9 mesi vs 18.6 mesi; HR=0.878 95%CI[0.774-0.995] $P=0.042$). E' stato inoltre possibile effettuare la valutazione dello stato di kras su una maggior percentuale di pazienti, passando dal 43 al 89%. Nei pazienti kras *wt* l'aggiunta di cetuximab a FOLFIRI migliora la sopravvivenza mediana da 21.0 a 24.9 mesi; la PFS passa da 8.4 a 9.9 mesi (HR 0.696, $P= 0.0012$) e l'ORR dal 39.7% al 57.3% (HR 2.069 $P=<0.0001$).

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Van Cutsem NEJM 2009 - Crystal	cetuximab + FOLFIRI (prima linea)	FOLFIRI (prima linea)	Sopravvivenza libera da progressione- PFS	-Sopravvivenza globale – OS - Tasso di risposta globale - (ORR) - tasso di resezione chirurgica (a R0) -Sicurezza - analisi su sottogruppi Kras

Tab. 4 - Studi disponibili cetuximab + 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)

Studio di dimensioni limitate considerato il sottogruppo di interesse (Wild-type KRAS) in particolare per quanto riguarda l'overall survival. L'analisi per sottogruppi non era specificata a priori e non sono state introdotte correzioni per test multipli. Lo studio è open-label. Le risposte e la progressione sono state valutate da un panel indipendente.

- altre considerazioni sulla qualità delle evidenze

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

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: MODERATA. Il giudizio sulla qualità delle evidenze è stato abbassato di 1 punto per motivi di validità interna dello studio, l'analisi sulle sottopolazioni k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post-hoc.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 5 - Benefici del cetuximab in prima linea nel nel tumore del colon retto metastatico (Van Cutsem E et Al. NEJM 2009; 360:1408-17 -CRYSTAL)

Van Cutsem E et Al. NEJM 2009; 360:1408-17 (CRYSTAL)				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
RCT di fase III, in aperto, di confronto fra cetuximab in aggiunta a FOLFIRI vs FOLFIRI randomizzazione stratificata per: - PS status (0-1 vs 2) - Paesi (Europa ovest vs Europa est vs fuori Europa)	N° pazienti: 1198 In pazienti con adenocarcinoma colon retto metastatico (prima occorrenza), confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS < 0 = 2, senza precedente chemioterapia (no precedente uso di irinotecan o anti-EGFR) Età mediana → 61 aa Sesso: m → 61-59% PS status: 0 → 55-53 % 1 → 41-43% 2 → 3%	Cetuximab (400 mg/m ² + 250 mg/m ²) ogni sett. + FOLFIRI ogni 2 sett. (irinotecan 180 mg/m ² leucovorina 200-400 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² in bolo+ 2400mg/m ² infus.	N° pazienti: 599 FOLFIRI ogni 2 sett.	durata del follow-up: cetu+folfiri:29.9 folfiri: 29.4	<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)					
Popolazione analisi primaria - ITT (n. pz: 599 vs 599)	PFS - mesi (95%CI)		effetto		
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI	Relativo (95%CI)	assoluto	
	8.9 (8-9.5)	8 (7.6-9)	HR=0.85 (0.72-0.99) p=0.048	0.8 mesi	
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria -ITT (n. pz: 599 vs 599)	OS - mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI	HR= 0.93 (0.81-1.07); p=0.31	-	
	19.9 (18.5-21.3)	18.6 (16.6-19.8)			
ORR- Tasso di risposta obiettiva (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 599 vs 599)	ORR %		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI	OR= 1.4 (1.12-1.77) p=0.004	8.2%	
	46.9%	38.7%			
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0					
Popolazione analisi primaria- ITT (n. pz: 599 vs 599)	Tasso di resezione chirurgica %		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI	OR= 3.02 (1.45-6.27) p=0.002	3.1%	
	4.8%	1.7%			
Analisi secondo lo stato di KRAS su 540 pazienti					
PFS					
in KRAS wild type (n. paz.348 → 172 vs 176)	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	Relativo (95%CI)	assoluto	
in KRAS mutato (n. paz. 192 → 105 vs 87)	9.9 (8.7-14.6)	8.7 (7.4-9.9)	HR= 0.68 (0.50-0.94); p=0.02	1.2 mesi	
	7.6	8.1	HR= 1.07 (0.71- 1.61); p= 0.75	-	
OS					
in KRAS wild type (n. paz.348 → 172 vs 176)	OS - mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	assoluto	
in KRAS mutato (n. paz. 192 → 105 vs 87)	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	HR= 0.84 (0.64 - 1.11); p=	-	
	24.9 (22.2-27.8)	21.0 (19.2-25.7)	HR= 1.03 (0.74 - 1.44)	-	
	17.5	17.7			
ORR - Tasso di risposta obiettiva					
in KRAS wild type (n. paz.348 → 172 vs 176)	ORR %		Relativo (95%CI)	assoluto	
in KRAS mutato (n. paz. 192 → 105 vs 87)	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	OR = 1.91(1.24-2.93)	16.1%	
	59.3%	43.2%	OR = 0.80 (0.44-1.45)	-	
	36.2%	40.2%			

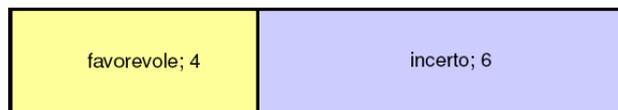
Tab .6 - Rischi del cetuximab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Van Cutsem E et Al. NEJM 2009; 360:1408-17 - CRYSTAL)

Van Cutsem E et Al. NEJM 2009	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (1202-popolazione di sicurezza)	n. pz : 600	n. pz : 602	
		Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
Ematologici	Eventi, grado 3-4	Incidenza %		P value
	Leucopenia	7.2	5.1	0.15
	Neutropenia (febbrile)	28.2 (3%)	24.6 (2.2)	0.16
Non ematologici	Eventi di grado 3- 4	Incidenza %		P value
	Astenia	5.3	4.7	0.59
	Diarrea	15.7	10.5	0.008
	Vomito	4.7	5	0.80
	Rush	8.2	0	<0.001
	Dermatite acneiforme	5.3	0	<0.001
	- Reazioni cutanee			
	<i>Tutte</i>	19.7	0.2	<0.001
	<i>Rush simil acne</i>	16.2	0	<0.001
	- Reazioni correlate all'infusione	2.5	0	<0.001
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	Non riportato		
E.A. che hanno portato a ospedalizzazione	Non riportato			
	Qualsiasi evento	79.3	61.0	<0.001
Mortalità		Incidenza %		
	Per ogni causa	Non riportato		

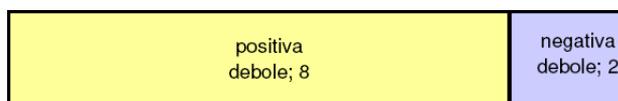
3.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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 **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con **fluoropirimidine e irinotecan**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.



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 e con k-ras wild type, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con solo **fluoropirimidine** ?

4.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

In questo setting non vi sono studi clinici che hanno utilizzato il cetuximab associato a solo fluoro pirimidine in pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico o non operabile, k-ras wild type. Tuttavia il panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato dall'EMA per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

4.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

- **valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)**

non applicabile per assenza di studi pertinenti al quesito

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

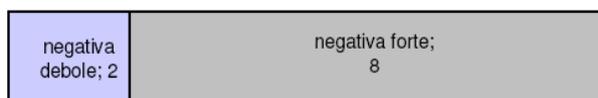
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con solo **fluoropirimidine**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto

(l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



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



QUESITO 5.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**?

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

In questo setting non sono disponibili studi clinici pertinenti al quesito posto. Tuttavia il panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato dall'EMA per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

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)

non applicabile per assenza di studi pertinenti al quesito

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

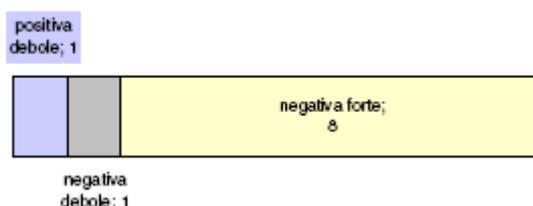
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto

(l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



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



QUESITO 6.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla **chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan**?

6.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

Sobrero A. et al. (JCO 2008). EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropirimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, che arruolava pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatica già precedentemente trattati per la malattia avanzata con fluoropirimidine e oxaliplatino. L'obiettivo principale era l'OS e secondari la PFS, la tossicità e la QOL. Lo studio randomizzava 1298 pazienti di età compresa tra i 21 e i 90 anni, con PS 0-2 e malattia positiva per EGFR, a ricevere cetuximab più irinotecan confrontato con irinotecan da solo. La sopravvivenza risultava sovrapponibile nei due bracci, raggiungendo i 10.7 mesi nei pazienti trattati con l'associazione verso i 10.0 mesi in quelli trattati con solo irinotecan. La PFS era statisticamente migliore nel braccio sperimentale con 4.0 verso 2.6 mesi (P<0.0001; HR 0.692), come anche il RR (16.4% vs 4.2%; P<.0001). La tossicità di grado 3-4 aumentava circa del 20% nel braccio di associazione con prevalenza di diarrea, tossicità cutanea e ipomagnesemia, anche se veniva documentato un miglioramento della QOL nei pazienti trattati con l'anti-EGFR. Come analisi post hoc venivano valutate le terapie effettuate dopo la progressione: i pazienti trattati con solo irinotecan, potevano poi accedere al trattamento con cetuximab. Questo, secondo gli Sperimentatori, poteva spiegare il fallimento dello studio nel raggiungimento dell'obiettivo principale.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Sobrero A. et al. (JCO 2008) - EPIC	cetuximab + irinotecan (seconda linea)	irinotecan (seconda linea)	Sopravvivenza globale – OS	-Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) - durata mediana della risposta - tasso di resezione chirurgica (a R0) -Sicurezza - Qualità della vita

Tab. 7 - Studi disponibili cetuximab + irinotecan in II linea di terapia

6.2 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**

studio in aperto, con revisione indipendente solo per la OS, non per PFS e ORR.

- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:**

- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare

- **Trasferibilità nella pratica clinica:**

In relazione al comparator: oggi l'irinotecan non associato alle fluoropirimidine non viene considerato un comparator adeguato

- **Stime imprecise:** nulla da rilevare

- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: BASSA.

Il Panel ha ritenuto opportuno abbassare il punteggio sulla qualità delle evidenze di due punti per motivi di trasferibilità, in quanto il comparator utilizzato nello studio (irinotecan da solo) non risulta essere lo standard attualmente considerato ottimale.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 8 - Benefici del cetuximab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Sobrero JCO 2008)

Sobrero AF et Al. JCO. 2008; 26: 2311-19 - EPIC				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 1298	N° pazienti: 648	N° pazienti: 650		<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, in aperto, di confronto fra cetuximab in aggiunta a irinotecan vs irinotecan randomizzazione stratificata per: - PS status (0-1 vs 2) - Centro partecipante Revisione indipendente solo per OS, non per PFS e RR.	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS < o = 2, dopo fallimento di terapia con fluoropirimidine e oxaliplatino (no precedente uso di irinotecan o anti-EGFR, consentito precedente uso di bevacizumab) Età mediana → aa Sesso: m → 61-62% PS status: 0-1 → 94% 2 → 6%	Cetuximab (400 mg/m ² + 250 mg/m ² ogni sett.) + irinotecan 350 mg/m ² -ogni 3 sett.	irinotecan 350 mg/m ² - ogni 3sett.	durata del trattamento: -cet+irino: 14 sett - irinotecan: 9.9 sett durata del follow-up:	
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
	OS mediana- mesi (95%CI)		effetto		
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	Relativo (95%CI)	assoluto	
	10.7 (9.6-11.3)	10 (9.1-11.3)	HR=0.97 (0.85-1.11)	-	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
	PFS mediana – mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	HR= 0.69 (0.62-0.77);	1.4 mesi	
	4 (3.2-4.1)	2.6 (2.1-2.7)			
ORR- Tasso di risposta globale (esito secondario)					
	ORR %		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	P<0.0001	12.2%	
	16.4% (13.6-19.4)	4.2% (2.8-6.0)			
Durata mediana della risposta					
	Durata mediana in mesi		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	n.s.	-	
	5.7 mesi	5.5 mesi			
QOL??					

Tab. 9 - Rischi del cetuximab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Sobrero JCO 2008)

Sobrero AF et Al. JCO. 2008	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (1267)	n. pz: 638 Cetuximab+ irinotecan	n. pz: 629 irinotecan	
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
	Eventi, grado 3-4	Incidenza % (pz n. 615 - 618)		P value
Ematologici	Leucopenia	Non riportato		
	Neutropenia* (febbrile)	31.8 (8.3)	25.4 (6.4)	
	trombocitopenia	1.8	0.7	n.s.
	Anemia	2.6	3.2	n.s.
	Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz. n. 638)		P value
Non ematologici	Stanchezza *	7.7	3.3	
	Astenia	4.5	4.5	n.s.
	Diarrea*	28.4	15.7	
	Nausea	4.4	4.3	n.s.
	Vomito	5.2	5.4	n.s.
	Rush acneiforme*	8.2	0.2	
	Anoressia	2.7	2.4	n.s.
	Dolori addominali	3.8	2.5	n.s.
	Reazioni cutanee	Non riportato		
	Reazioni correlate all'infusione	1.4	0.8	n.d.
	Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz n. 269- 594)		
Parametri laboratoristici non ematologici	Ipomagnesiemia*	3.3	0.4	
	ipokaliemia*	4.5	2.1	
	Ipocalcemia	3.2	1.6	n.s.
	Interruzione dello studio per E.A.	6.5	4.8	n.d.
	Ospedalizzazione per tossicità gastrointestinale ed ematologica	9.7	7.9	n.d.
	Qualsiasi evento correlato ai farmaci	62.1	43.6	?
Mortalità				
		Incidenza %		
	Per ogni causa a 30 gg	8.9	6.4	n.d.

* Differenze statisticamente significative (livello di significatività 5%)

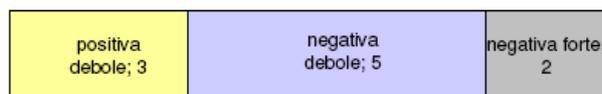
6.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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 **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con **fluoropirimidine e irinotecan (FOLFIRI)**.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.



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



QUESITO 7.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, con k-ras wild type, in cui sia fallita la **chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan** e intolleranti a irinotecan, in terza linea, è raccomandabile la **monoterapia con cetuximab**?

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

Di seguito si riportano gli studi disponibili per il cetuximab in monoterapia, in terza linea.

Jonker J. Et al. (NEJM 2007). Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. NEJM 351.337-345.

E' uno studio di fase III in aperto che ha l'obbiettivo di valutare la differenza in OS in pazienti con neoplasia del colon-retto metastatica, di età superiore ai 18 anni, EGFR positivi, già precedentemente trattati con fluoropirimidine, oxaliplatino ed irinotecan e intolleranti ad irinotecan, confrontando cetuximab in monoterapia verso la BSC. Lo studio randomizzava nei due bracci 572 pazienti, bilanciati per PS e per centro. La overall survival mediana risultava nel braccio con cetuximab di 6.1 mesi verso 4.6 mesi con la sola BSC (HR 0.77; P=0.005). Anche la PFS era migliore nel braccio con cetuximab (HR 0.68 P<0.001). La tossicità aumentava nel braccio con anti-EGFR con un incremento statisticamente significativo di rash cutaneo, reazioni allergiche in corso di infusione ed ipomagnesemia. Al momento della pubblicazione 402 pazienti erano andati incontro a progressione documentata (224 nel braccio con cetuximab e 178 nel braccio con la BSC) mentre 140 pazienti (49 tra quelli nel braccio sperimentale e 91 nel braccio di confronto) erano deceduti senza progressione accertata.

Su 394 pazienti dello studio (**Karapetis et Al. NEJM 2008**) è stato poi valutato l'aspetto mutazionale di Kras. Il 42.3 è risultato avere almeno una mutazione. Nei pazienti con Kras wild type il trattamento con cetuximab rispetto alla sola BSC dava un incremento significativo sia della sopravvivenza (9.5 vs 4.8 mesi mediani, HR 0.55 P<0.001) che della PFS (3.7 vs 1.9 mesi mediani, HR 0.40 P<0.001). Nei pazienti con Kras mutato non si rilevavano differenze in sopravvivenza tra i due bracci. Nei pazienti trattati con sola BSC lo stato mutato di Kras non correlava in modo significativo con la sopravvivenza.

Solo come riferimento storico viene ricordato lo studio **BOND (Cunningham D. et al. NEJM 2004)** E' uno studio di fase II, randomizzato, in aperto, in cui per la prima volta pazienti con neoplasia del colonretto metastatica già precedentemente trattata con chemioterapia contenente irinotecan venivano randomizzati a un trattamento con cetuximab da solo o con cetuximab associato a irinotecan. Lo studio documentava un controllo di malattia migliore per il braccio trattato con l'associazione con un incremento della PFS (4.1 mesi verso 1.5 P<0.001). Non si rilevavano miglioramenti significativi nella sopravvivenza. I Ricercatori concludevano che in virtù dei risultati dello studio, l'associazione cetuximab-irinotecan doveva essere considerata un riferimento nei pazienti già pretrattati con irinotecan. L'assenza di un braccio di trattamento con solo irinotecan (probabilmente non etico) impedisce però allo

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

studio di quantificare il reale apporto dell'aggiunta al trattamento dell'anti-EGFR. Così proposti, i risultati sembrano suggerire piuttosto come il cetuximab sia in grado di restituire sensibilità al tumore nei confronti dell'irinotecan, revertandone la resistenza.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Jonker J. Et al. NEJM 2007	cetuximab in monoterapia (terza linea)	Best supportive care (terza linea)	Sopravvivenza globale – OS	-Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) -Sicurezza - Qualità della vita
Karapetis et Al. NEJM 2008. Analisi per sottogruppi sullo stato mutazionale di Kras dello studio Jonker	cetuximab in monoterapia (terza linea)	Best supportive care (terza linea)	Sopravvivenza globale – OS	-Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) -Sicurezza - Qualità della vita
Cunningham D. et al. NEJM 2004 - BOND	cetuximab (seconda-terza linea)	cetuximab + irinotecan (seconda-terza linea)	Tasso di risposta globale - (ORR)	Sopravvivenza libera da progressione- PFS -Durata della risposta - Sopravvivenza globale – OS -Sicurezza

Tab. 10 - Studi disponibili cetuximab in monoterapia in terza linea

7.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Jonker J. Et al. (NEJM 2007)

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

- Validità interna:

lo studio è in aperto (ma con revisione indipendente per l'esito principale, overall survival, non per la PFS o ORR).

L'analisi sulle sottopolazioni k-ras, (pubblicata separatamente in Karapetis et Al. NEJM 2008) non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post-hoc

- altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

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

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: MODERATA. Il giudizio sulla qualità delle evidenze è stato abbassato di 1 punto per motivi di validità interna dello studio (Jonker NEJM 2007):

L'analisi sulle sottopolazioni k-ras, (pubblicata separatamente in Karapetis et Al. NEJM 2008) non era pianificata ed è a tutti gli effetti un' analisi post-hoc, inoltre manca la giustificazione dell'elevato tasso di mortalità non correlata alla progressione di malattia.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 11- Benefici del cetuximab in terza linea nel tumore del colon retto metastatico (Jonker et Al, NEJM 2007)

Jonker DJ et Al. NEJM 2007; 357:2040-8		Popolazione studio		Intervento	controllo	Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	N° pazienti: 572	N° pazienti:287	N° pazienti:285				
RCT di fase III, in aperto, di confronto fra cetuximab in monoterapia vs la migliore terapia di supporto disponibile (BSC)	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS: 0-2, senza risposta al trattamento con fluoropirimidina, irinotecan o oxaliplatino o con controindicazioni all'uso di questi farmaci. (No precedente uso di anti-EGFR, consentito precedente uso di bevacizumab)	Cetuximab (400 mg/m ² + 250 mg/m ² ogni sett.)	Best supportive care (BSC)	Durata del trattamento: cetuximab: 8.1 sett. BSC:	Durata del follow-up: 14.6 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	
randomizzazione stratificata per: - PS status (0-1 vs 2) - Centro partecipante	Età mediana → 63 aa Sesso: m → 64%						
Revisione indipendente solo per OS, non per PFS e RR.	PS status: 0 → 25-22%; PS:1 → 52-54%; PS: 2 → 23%						
BENEFICI							
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)							
	OS mediana- mesi (95%CI)			effetto			
	Cetuximab + BSC	BSC		Relativo (95%CI)	assoluto		
	6.1	4.6		HR=0.77 (0.64-0.92); p=0.005	1.5 mesi		
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)							
	PFS mediana – mesi (95%CI)			Relativo (95%CI)		assoluto	
	Cetuximab + BSC	BSC					
	n.d.	n.d.		HR= 0.68 (0.57-0.80);p<0.001	?		
RR- Tasso di risposta parziale (esito secondario)							
	RR %			Relativo (95%CI)		assoluto	
	Cetuximab + BSC	BSC					
	8%	0		p<0.001	8%		
RR- Tasso malattia stabile (esito secondario)							
	%			Relativo (95%CI)		assoluto	
	Cetuximab + BSC	BSC					
	31.4%	10.9%		p<0.001	20.5%		
QOL							
	Deterioramento della funzione fisica a 8 sett. (punteggio variazione media)			p<0.05			
	-3.9	-8.6					
	Deterioramento della funzione fisica a 16 sett. (punteggio variazione media)			p<0.03			
	-5.9	-12.5					
	Deterioramento dello stato globale di salute a 8 sett. (punteggio variazione media)			p=0.008			
	-0.5	-7.1					
	Deterioramento dello stato globale di salute a 8 sett. (punteggio variazione media)			p<0.001			
	-3.6	-15.2					

Tab. 12 - Rischi del cetuximab in terza linea nel tumore del colon retto metastatico (Jonker et Al, NEJM 2007)

Jonker DJ et Al. NEJM 2007		Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (562)	n. pz: 288	n. pz: 274		
		Cetuximab + BSC	BSC		
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
	Eventi, grado 3-4	Incidenza % (pz n. 615 - 618)		P value	
Ematologici	Leucopenia	Non riportati		Non statist signif.	
	Neutropenia (febbrile)				
	trombocitopenia				
	Anemia				
	Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz. n. 638)		P value	
Non ematologici	Stanchezza	33	25.9	0.09	
	Astenia				
	Diarrea				
	Nausea	5.6	5.5	1.00	
	Vomito	5.6	5.5	1.00	
	costipazione	3.5	4.7	0.53	
	Rush	11.8	0.4	<0.001	
	Anoressia	8.3	5.8	0.32	
	Dolori addominali	13.2	15.7	0.40	
	edema	5.2	5.8	0.85	
	Infezioni non neutropeniche	12.8	5.5	0.003	
	Altri dolori #	14.9	7.3	0.005	
	dispnea	16.3	12.4	0.23	
	confusione	5.6	2.2	0.05	
Reazioni correlate all'infusione - grado 3 (grado 4)	2.8 (1.7)	0	<0.001		
	Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz n. 269- 594)		P value	
Parametri laboratoristici non ematologici	Ipomagnesiemia- grado 3 (grado 4)	2.7 (3.1)	0	<0.001	
	ipokaliemia	Non riportato			
	Ipocalcemia	Non riportato			
	Interruzione dello studio per E.A.	Non riportato			
	Ospedalizzazione per tossicità gastrointestinale ed ematologica	Non riportato			
	Qualsiasi evento	78.5	59.1	<0.001	
Mortalità		Incidenza %		P value	
	Per ogni causa a 30 gg	Non riportato			
Mortalità senza progressione del tumore: 49 nel braccio cetuximab e 91 nel braccio con BSC					

Sono riportati gli EA almeno di grado 3 con una frequenza > al 5%

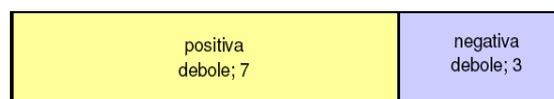
7.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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 terza linea del **cetuximab in monoterapia**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.



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



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

Nel corso dell'analisi delle evidenze si è potuto constatare come esista una asimmetria tra gli scenari descritti dagli studi e quelli che invece 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 reseccabilità 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 (80405, principal investigator Venook A.) 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'accrual al 09/10/2009).

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

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%20Scientifica/Linee+guida/I+tumori+del+colon%20retto/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.

Bokemeyer, C., I. Bondarenko, et al. (2009). "Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer." *J Clin Oncol* 27(5): 663-71.

Van Cutsem E et al. (2009). "Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer." *N Engl J Med* 360: 1408-17.

Sobrero A. et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2311-2319.

Jonker J. et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8

Karapetis et Al. *K-ras* Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359

Cunningham D. et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.