

Documento PTR n.132

Raccomandazioni d'uso

**Tumore gastrico
Metastatico o non operabile**

**trastuzumab
I linea di terapia**

**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. 11

luglio 2011

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Indice

| | |
|--|---------|
| Composizione del Gruppo GREFO | pag. 3 |
| Premessa | pag. 4 |
| Sintesi Raccomandazione | pag. 5 |
| Indicazioni registrate | pag. 6 |
| Metodologia seguita | pag. 6 |
| Contesto attuale e Linee Guida disponibili | pag. 6 |
| Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del trastuzumab | pag. 7 |
| Raccomandazione del Panel in esteso | pag. 8 |
| Quesito clinico 1 - prima linea di terapia | pag. 8 |
| Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: trastuzumab | pag. 8 |
| Valutazione della qualità delle evidenze | pag. 8 |
| Conclusioni sulla qualità delle evidenze | pag. 9 |
| Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione | pag. 11 |
| Motivazione e commenti/considerazioni del Panel | pag. 11 |
| Indicatori di monitoraggio della raccomandazione | pag. 12 |
| Bibliografia | pag. 12 |

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.11 - luglio 2011

Raccomandazioni discusse e votate nel periodo marzo-giugno 2011

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Premessa

Il presente documento sull'utilizzo di trastuzumab nella terapia di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Carcinoma gastrico metastatico o non operabile
Trastuzumab - I linea di terapia

Sintesi Raccomandazione

Quesito clinico

Nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, HER2-positivo, (iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+), metastatico o non operabile è raccomandabile l'impiego del trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino in prima linea di terapia?

Raccomandazione

Nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, HER2-positivo, (iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+), metastatico o non operabile, trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino, in prima linea di terapia, **deve** essere utilizzato.

(Raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata e con un bilancio benefici/rischi favorevole)

Indicatore: sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo del trastuzumab intorno al 70% dei pazienti affetti da adenocarcinoma dello stomaco con iperespressione HER2 IHC3+ o IHC2+ ed amplificazione con metodica SISH o FISH.

La qualità delle evidenze è stata considerata MODERATA, data la disponibilità di un solo studio che valuta l'efficacia e la sicurezza del trastuzumab nell' adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo in prima linea di terapia e per la scelta di un trattamento di associazione basato su due farmaci (cisplatino e fluoro) che non rappresenta lo schema di trattamento più efficace disponibile. Inoltre è stata criticata l'indicazione registrata limitata ai pazienti con HER2 iperespresso: IHC3+ o IHC2+ e SISH o FISH amplificata in quanto deriva dai risultati dell'analisi post-hoc in cui i sottogruppi non definiti a priori potevano non essere adeguatamente potenziati.

Qualità delle evidenze:
MODERATA

F; 11

Il **bilancio Benefici/Rischi (B/R)** è stato considerato favorevole (votazione - vedi a fianco).

Bilancio Benefici/Rischi:
FAVOREVOLE

PF; 8

PD; 3

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

Forza della raccomandazione:
POSITIVA FORTE

Indicazioni registrate EMA/AIFA:

Carcinoma gastrico metastatico

Herceptin in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Herceptin deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati.

Metodologia seguita

Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

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 di trastuzumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del trastuzumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

1. Contesto attuale e Linee Guida disponibili

L'incidenza del cancro dello stomaco varia a seconda dei Paesi ed in base al sesso. In Europa è la quinta neoplasia più frequente tra la popolazione maschile e femminile, rappresentando circa il 23% di tutti i tumori. Annualmente l'incidenza è di 20/100.000 per gli uomini e 9/100.000 per le donne, mentre la mortalità annua è di 10/100.000 (15 per gli uomini, 7 per le donne). Circa il 60% dei pazienti con tumore dello stomaco ha un'età superiore a 65 anni. In Italia le neoplasie gastriche costituiscono la quarta causa di morte per tumore, nonostante la sua incidenza sia in diminuzione. Esiste, inoltre, un gradiente geografico nord-sud molto spiccato (il rischio è più basso in tutte le regioni meridionali ed insulari) con una concentrazione di aree ad alto rischio intorno al confine tra Toscana, Romagna, Marche ed Umbria, ed al confine tra Emilia e Lombardia.

Attualmente l'unico trattamento potenzialmente curativo nel 30% dei casi è la chirurgia; inoltre, anche se radicalmente operate, le neoplasie dello stomaco presentano un elevato rischio di recidive. I trial riguardanti la chemioterapia adiuvante hanno dato risultati contrastanti, ma le meta-analisi effettuate negli ultimi anni hanno documentato una riduzione della mortalità con la chemioterapia a 5 anni del 18% (HR 0.82 P<.001), con un incremento della sopravvivenza a 5 anni che va dal 49.5% al 55.3%. Non è stata evidenziata alcuna differenza di efficacia correlata ai vari schemi chemioterapici eseguiti (monoterapia, fluorouracile e mitomicina con /senza antracicline ed altri schemi polichemioterapici), ma il fluorouracile è inserito nella maggior parte di questi schemi, pertanto il beneficio osservato potrebbe essere dovuto a questo farmaco.

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con malattia in stadio IV° non supera l'1%. Gli obiettivi della chemioterapia in questa fase sono essenzialmente il prolungamento della sopravvivenza, la palliazione dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita. Nel corso degli ultimi decenni con l'aumento di attività dei vari regimi di combinazione (contenenti 5FU, derivati del platino, taxani, irinotecan) la sopravvivenza globale si attesta intorno agli 8-11 mesi. Recentemente è stata valutata la combinazione di cisplatino e 5FU (o capecitabina) +/- trastuzumab nei pazienti con adenocarcinoma gastrico con amplificazione od iperespressione di HER2 (20%).

Le linee guida sul carcinoma dello stomaco più aggiornate al momento sono quelle NCCN (2011) dove il trastuzumab è considerato standard terapeutico nei tumori gastrico/giunzione gastroesofagea metastatico HER2+, senza indicazione specifica della linea di terapia. La raccomandazione NICE (2010 + editoriale lancet oncology gennaio 2011) prevede l'utilizzo di trastuzumab associato a cisplatino e 5FU nei pazienti con tumore gastrico/giunzione gastroesofagea metastatico HER2+, solo con istologia IHC 3+, in prima linea di terapia.

2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del trastuzumab

Esiti di beneficio

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Qualità della vita

Esiti di tossicità generale

- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV

Esiti di tossicità specifica per gli inibitori HER2 (trastuzumab)

- Tossicità cardiaca
- Anafilassi

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.

Raccomandazioni in esteso

Quesito clinico

Nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, HER2-positivo, (iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+), metastatico o non operabile è raccomandabile l'impiego del trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino in prima linea di terapia?

Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: trastuzumab

Di seguito si riporta l'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di trastuzumab in prima linea per il trattamento del carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea.

Bang Y-J, et al. (TOGA trial – Lancet 2010)

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, che ha coinvolto 122 Centri in 24 Paesi differenti (54-51% dei pazienti era di origine asiatica). 3803 pz sono stati considerati per lo studio e sono pertanto stati valutati per lo stato di HER2 mediante immunostochimica e amplificazione genica FISH. 810 pazienti presentavano un adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato, non operabile, o metastatico, positivo per HER2 (IHC3+ o FISH amplificata). Esclusi 216 pazienti che non rispettavano tutti i criteri di inclusione, 594 sono stati randomizzati a ricevere Trastuzumab 8-6 mg/kg associato a chemioterapia con cisplatino 80 mg/mq e 5FU 800 mg/mq/day ev in infusione continua per 5 gg o capecitabina 1000 mg/mq per 2 volte al giorno per 14 gg consecutivi, ogni 21 gg (298 e 296 pz per braccio rispettivamente) fino a progressione, tossicità intollerabile o rifiuto del paziente. L'obiettivo principale era la sopravvivenza globale; secondari la PFS, il tempo alla progressione, il tasso di risposta globale, la durata della risposta e la tossicità. Una valutazione indipendente è stata effettuata solo sui dati riguardanti la tossicità. L'OS è risultata statisticamente migliore per i pazienti sottoposti al trattamento sperimentale con un incremento di 2.8 mesi (13.8 vs 11.1. mesi; HR 0.74, 95% CI 0.60-0.91, P=0.0046). Un effetto positivo del trattamento sperimentale è documentabile in tutti i sottogruppi analizzati, prespecificati (ad eccezione del gruppo comprendente pazienti con malattia non misurabile). La PFS mediana è stata di 6.7 mesi nel braccio con trastuzumab contro 5.5 mesi nel braccio con sola chemioterapia (HR 0.71; 95% CI 0.59-0.85; P=0.0002). Il trattamento con trastuzumab ha migliorato anche l'ORR, il tempo alla progressione e la durata della risposta. Un'analisi post hoc effettuata dividendo i pazienti in due gruppi, ad alta (IHC3+ o IHC2+ e FISH amplificata: 446 pz) e bassa espressione del recettore HER2 (IHC 0-1+ e FISH amplificata: 131 pz) ha documentato nel primo gruppo un HR di 0.65 con una OS di 16.0 mesi quando sottoposti a CT+ trastuzumab vs 11.8 mesi con la sola chemioterapia, con un significativo test d'interazione (p=0.036) tra il tipo di trattamento e i due gruppi ad alta e bassa espressione di HER2.. Non vi sono differenze circa l'incidenza di tossicità di grado severo (3°-4°) tra i due bracci ad eccezione della diarrea (9% vs 4%). Equivalente è stata l'incidenza di eventi che hanno richiesto riduzione o interruzione del trattamento. La morte correlata al trattamento è stata del 3% nel braccio sperimentale verso l'1% nel braccio con sola chemioterapia.

Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

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.

Bang et Al. TOGA trial – Lancet 2010

- **Validità interna:** *studio in aperto senza rivalutazione indipendente, ma con un obiettivo principale che non risente del disegno non in cieco (Overall Survival)*
- **Stime imprecise:** *l'indicazione registrativa che limita l'utilizzo del farmaco ai pazienti con malattia HER2 HIC3+ HIC2+ e SISH o FISH amplificata deriva da una analisi post hoc su sottogruppi non specificati a priori. I sottogruppi esclusi dal trattamento, in base all'indicazione registrata, derivano dai risultati dell'analisi post-hoc in cui, per definizione, gli stessi potevano non essere adeguatamente potenziati.*
- **Coerenza tra studi:** *è disponibile un unico studio*
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** *Il Comparator è una doppietta chemioterapica composta da 5FU-CDDP, trattamento che nei pazienti con buon PS (0-1) è considerato meno efficace, e meno tossico, di una schedula chemioterapica contenente oltre al 5FU ed al CDDP un terzo farmaco o Epirubicina o Taxotere (tripletta).*
- **Rischio di mancata pubblicazione:** *niente da rilevare*

Conclusioni sulla qualità delle evidenze in prima linea

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente: MODERATA, data la disponibilità di un solo studio che valuta l'efficacia e la sicurezza del trastuzumab nell' adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo in prima linea di terapia e per la scelta di un trattamento di associazione basato su due farmaci (cisplatino e fluoro) che non rappresenta lo schema di trattamento più efficace disponibile. Inoltre è stata criticata l'indicazione registrativa limitata ai pazienti con HER2 iperespresso:

- HIC3+

o

-HIC2+ e SISH o FISH amplificata

In quanto deriva dai risultati dell'analisi post-hoc in cui i sottogruppi non definiti a priori potevano non essere adeguatamente potenziati.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 1. Benefici del trastuzumab nell' adenocarcinoma gastrico, in prima linea (Bang Y. et Al. *Lancet* 2010)

| Ref. Jue Bang Y. et Al. <i>Lancet</i> 2010;376-687-97-EPAR→ BO18255 | | Dati Registro Tumori Modena | | Intervento | Controllo | Durata del trattamento: fino a progressione o comparsa di tossicità inaccettabile. |
|---|--|-----------------------------|--|--|---|--|
| Metodologia dello studio | Popolazione dello studio 594 pazienti randomizzati con adenocarcinoma gastrico o di giunzione gastro-esofagea in fase avanzata, HER2 positivo, 1 linea (584 analizzati) | | | N =294 | N =290 | |
| RCT di fase III, in aperto | Età →59.4 -58.5 aa Sesso: Maschi→77%-75% | | | Trastuzumab (80/60 mg/ m ² e.v. ogni 3 settimane mg/m ² al gg 1) | Capecitabina (1000 mg/ m ² per os due volte al di per 14 giorni con sospensione di 1 sett.) + cisplatino (80 mg/m ² al gg 1 in inf. e.v.) | Criteri GRADE (valutazione qualitativa): <input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input checked="" 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 |
| Fattori di stratificazione: - PS - regime chemioterapico - estensione della malattia (localmente avanzato vs metastatico) - localizzazione del tumore primario (stomaco vs giunzione gastro-esofagea) - misurabilità della malattia | PS 0-1→90%-91% 2→ 10%-9% Origine etnica: Caucasici→39%-36% Afro-Americani→ <1% -1% Asiatici→51%-54% Altro→9% Regime chemioterapico: Capecitabina + cisplat.→87%-88% 5-FU +cisplat.→38 (13%),35 (12%) Lesioni misurabili: 91% - 89% Estensione della malattia all'arruolamento: Localmente avanzato→3% Metastatico→97% Precedente radioterapia: 2% Precedente terapia con antracicline: 1% Precedente chemioterapia: 9% - 4%) | | | + 5-FU (800 mg/m ² e.v. nei gg 1-5 di ciascun ciclo) oppure Capecitabina (1000 mg/ m ² per os due volte al di per 14 giorni con sospensione di 1 sett.) + cisplatino (80 mg/m ² al gg 1 in inf. e.v.) | Ogni 3 settimane per 6 cicli di terapia | |
| BENEFICI | | | | | | |
| OS-Sopravvivenza globale (esito principale) (come mediana) | | | | Intervento | Controllo | HR (IC 95%) |
| | | | | n =294(?) pz mesi | n =290 pz mesi | P value |
| Tutti i pazienti | | | | 13.8 (12-16) | 11.1 (10-13) | 0.74 (0.60-0.91) P= 0.0046 |
| PFS-Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario) | | | | | | Stima non stratificata dell'effetto (IC 95%) |
| | | | | mesi | mesi | HR P value |
| | | | | 6.7 (6-8) | 5.5 (5-6) | 0.71 (0.59-0.85) 0.0002 |
| | | | | | | Stima stratificata dell'effetto (IC 95%) |
| | | | | | | HR P value |
| | | | | | | 0.71 (0.59-0.86) 0.0004 |

segue

Continua tabella 1

| | | | | | | |
|--|-----------|-----------|-------------------|----------------|------------------|---------|
| Tempo di progressione (esito secondario) | mesi | mesi | | | | |
| | 7.1 (6-8) | 5.6 (5-6) | 0.70 (0.58-0.85) | 0.0003 | 0.69 (0.57-0.84) | 0.0003 |
| Durata della risposta (esito secondario) | mesi | mesi | | | | |
| Tutti i pazienti- | 6.9 (6-8) | 4.8 (4-6) | 0.54 (0.40-0.73) | <0.0001 | 0.53 (0.39-0.73) | <0.0001 |
| ORR-Tasso di risposta tumorale complessivo (esito secondario) | | n. pz | Odds ratio | P value | | |
| Tutti i pazienti (?) | 139 (47%) | 100 (35%) | 1.70 (1.22-2.38) | 0.001 NOTA | | |
| Risposta completa | 16 (5%) | 7 (2%) | 2.33 (0.94-5.74) | 0.0599 nota | | |
| Risposta parziale | 123 (42%) | 93 (32%) | 1.52 (1.09-2.14) | 0.0145 | | |
| DR-Durata della risposta | N =294 | N =290 | | | | |
| Malattia stabile | 93 (32%) | 101 (35%) | | | | |
| Malattia progressiva | 35 (12%) | 53 (18%) | | | | |
| Persi | 27 (9%) | 36 (12%) | | | | |

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 2. Rischi del trastuzumab nell'adenocarcinoma gastrico, in prima linea (Bang Y. et Al. *Lancet* 2010)

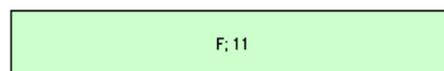
| Rischi/Eventi avversi | Intervento n=258 | Controllo n=258 |
|---|---------------------|--------------------|
| Eventi Avversi Grado 3-4 | % | % |
| Qualsiasi evento avverso | 201(68%) | 198 (68%) |
| Disturbi gastrointestinali | | |
| Nausea | 22 (7%) | 21 (7%) |
| Vomito | 18(6%) | 22 (8%) |
| Diarrea | 27 (9%) | 11 (4%) |
| Costipazione | 2 (1%) | 5 (2%) |
| Stomatite | 2 (1%) | 6 (2%) |
| Dolore addominale | 7 (2%) | 5 (2%) |
| Disfagia | 7 (2%) | 1 (<1%) |
| Disordini del sangue e del sistema linfatico | | |
| Neutropenia | 79 (27%) | 88 (30%) |
| Anemia | 36 (12%) | 30 (10%) |
| Trombocitopenia | 14 (5%) | 8 (3%) |
| Neuropenia febbrile | 15 (5%) | 8 (3%) |
| Disturbi generali, metabolici o altro | | |
| Anoressia | 19 (6%) | 18 (6%) |
| Fatigue | 12 (4%) | 7 (2%) |
| Sindrome mano-piede | 4 (1%) | 5 (2%) |
| Dimagrimento | 6(2%) | 7 (2%) |
| Astenia | 14 (5%) | 10 (3%) |
| Febbre | 3 (1%) | 0 |
| Problemi renali | 2 (1%) | 3 (1%) |
| Infiammazione mucosale | 6 (2%) | 2 (1%) |
| Brividi | 1 (<1%) | 0 |
| Ipokaliemia | 13 (4%) | 7 (2%) |
| Disidratazione | 7 (2%) | 5 (2%) |
| Dispnea | 1 (<1%) | 5 (2%) |

Note:n.r.:nessun risultato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di trastuzumab

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato **FAVOREVOLE** (votazione - vedi a fianco)



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



Motivazione e commenti/considerazioni del panel:

L'indicazione registrativa prevede l'utilizzo di trastuzumab in associazione con 5FU-CDDP solo in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco con iperespressione di HER2 IHC3+ o IHC2+ ed amplificazione con SISH o FISH. Ciò deriva dall'analisi dei dati in sottogruppi definiti post hoc e per i quali il campione dello studio non era adeguatamente potenziato.

Ciò dovrebbe innanzitutto suscitare una nuova ipotesi di studio, confermativa, e non essere ritenuta sufficiente per una indicazione registrativa.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

Sulla base della forza della raccomandazione formulata dal Panel (**Positiva Forte**), si ritiene che il farmaco trastuzumab in associazione con 5FU-CDDP debba essere utilizzato almeno nel 70% dei pazienti affetti da adenocarcinoma dello stomaco con iperespressione HER2 HIC3+ o HIC2+ ed amplificazione con metodica SISH o FISH.

Bibliografia

NICE. TA 208. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. Novembre 2010. disponibile on line all'indirizzo: www.nice.org.uk/guidance/TA208

Bang YJ et Al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–97

Holden J et Al. NICE guidance on trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. *Lancet oncology* 2011; 12:16-17

EMA. Herceptin® .Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (ultimo accesso febbraio 2011)

EMA. Herceptin-H-C-278-II-47 : EPAR - Assessment Report – Variation. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (ultimo accesso febbraio 2011)