



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Aflibercept***  
***Nel carcinoma del colon retto avanzato***  
***(II linea di terapia)***

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n.29

(Pubblicato a febbraio 2014)

*Aggiornato alla pubblicazione della negoziazione AIFA  
(settembre 2014)*

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cavanna Luigi, *Oncologia, Ausl Piacenza*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Frassoldati Antonio - *Oncologia, Arcispedale S. Anna - Cona Ferrara*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*  
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*  
Zamagni Claudio - *Oncologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Az. Ospedaliero-Universitaria Bologna*

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

### 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*

.....

© Regione Emilia-Romagna 2014

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 dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Afibercept nel carcinoma del colon retto avanzato (II linea di terapia). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, febbraio 2014*

## Indicazione registrata EMA/AIFA

Aflibercept in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) è indicato nei pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino.

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

E' raccomandabile l'utilizzo di aflibercept in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) negli adulti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino?

### Raccomandazione

**Negativa debole** Negli adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino, Aflibercept in associazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: incerto** 😊

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di aflibercept in associazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) nel 20-25% dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino.

Con propria determina del 10 settembre 2014, AIFA ha riclassificato aflibercept, precedentemente disponibile in commercio come C(nn), in classe di rimborsabilità H (GU n. 224 del 26 settembre 2014). Il provvedimento entra in vigore a partire dall'11 ottobre 2014. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN e dell'applicazione dell'accordo negoziale, i centri utilizzatori individuati dalla Regione, dovranno compilare le schede di registrazione, di eleggibilità e dati clinici, di richiesta farmaco e di rivalutazione, previste dal registro web sulla piattaforma AIFA.

## Contesto attuale e linee guida disponibili

Il carcinoma del colon-retto (CRC) è il terzo tipo di tumore più comune in tutto il mondo, con oltre un milione di casi all'anno. La stima di sopravvivenza a cinque anni per il CRC in media è del 55 per cento, ma è altamente variabile e dipendente dallo stadio della malattia (dal 74 per cento per i pazienti con malattia in stadio I a solo il 6 per cento per i pazienti in stadio IV). 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 supera il 25%.

I farmaci disponibili nella fase metastatica sia che si cerchi la reseccabilità (migliorando potenzialmente la sopravvivenza) che la sola palliazione sono l'irinotecan, l'oxaliplatino, il

5FU e la Capecitabina, associati alle nuove target therapies anti-VEGF (Bevacizumab) ed anti-EGFR (cetuximab, Panitumumab). A questi si sono ora aggiunti (Cnn) Afibercept e Regorafenib.

Le linee guida sul carcinoma del colon-retto più aggiornate al momento sono quelle NCCN [1] e quelle ESMO[2]. Le linee guida AIOM[3] fanno riferimento a quelle europee dell'ESMO e sono state aggiornate nel 2013.

Afibercept, conosciuto anche in letteratura come VEGF TRAP, è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle porzioni di legame con il VEGF dei domini extracellulari dei recettori umani del VEGF 1 e 2 fusi con la porzione Fc dell'IgG1 umana. VEGF-A e VEGF-B ed il fattore di crescita placentare (PlGF) fanno parte della famiglia dei fattori angiogenici VEGF che possono agire da potenti fattori mitogeni, chemotattici e di regolazione della permeabilità vascolare per le cellule endoteliali. L'azione del VEGF-A avviene tramite due recettori tirosin-chinasici (VEGFR-1 e VEGFR-2), presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. La PlGF e il VEGF-B si legano soltanto al VEGFR-1, anch'esso presente sulla superficie dei leucociti. L'eccessiva attivazione di questi recettori da parte del VEGF-A può comportare una neovascolarizzazione patologica e una accentuata permeabilità vascolare. Anche la PlGF è coinvolta nella nuova formazione di vasi e nel reclutamento di cellule infiammatorie nei tumori. Afibercept funge da recettore solubile di captazione che lega il VEGF-A con un'affinità maggiore di quella dei recettori nativi, così fanno anche PlGF e VEGF-B con i rispettivi ligandi. Con questo meccanismo di trappola, afibercept impedisce il legame dei ligandi endogeni ai corrispondenti recettori con conseguente blocco dei segnali mediati dai recettori stessi impedendo l'attivazione dei recettori del VEGF e la proliferazione delle cellule endoteliali, inibendo così la crescita di nuovi vasi in grado di fornire ossigeno e sostanze nutritive ai tumori.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

E' raccomandabile l'utilizzo di aflibercept in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) negli adulti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino?

### Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

**VELOUR.** *Van Cutsem E et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. JCO 2012;30:1-9*

Studio RCT di fase III prospettico in doppio cieco, randomizzato con placebo, volto a valutare la efficacia e la tollerabilità di aflibercept (4 mg/kg ev) più FOLFIRI (irinotecan 180 mg/mq ev, acido folico 400 mg/mq ev, 5FU 400 mg/mq ev in bolo seguito da 5FU 2400 mg/mq ev ic ogni 46 ore) ogni 14 confrontato con placebo più FOLFIRI in pazienti randomizzati 1:1 (612-614) affetti da neoplasia del colon retto metastatica già sottoposta ad una precedente terapia per la fase metastatica contenente oxaliplatino. I pazienti venivano stratificati secondo il PS (0,1 o 2) e per il tipo di trattamento precedente (con o senza bevacizumab). Obiettivo principale era la sopravvivenza, secondari la PFS, la ORR e la tossicità. I dati di efficacia sono stati valutati sulla popolazione randomizzata. Il braccio sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza (sopravvivenza mediana 13.50 vs 12.06 mesi) con un HR di 0.817 (95.34% CI, 0.713-0.937; P=0.0032). La sopravvivenza a 2 anni era del 28.0% nel braccio con aflibercept e del 18.7% in quello con placebo. L'analisi per sottogruppi basata su fattori di stratificazione noti, ha mostrato sempre un trend positivo a favore del farmaco sperimentale. L'aggiunta di aflibercept ha inoltre comportato un miglioramento della PFS mediana di 2.2 mesi (6.9 vs 4.7 mesi; HR 0.758; 95% CI, 0.66-0.869; P<0.0001). Il RR è stato del 19.8% nel braccio con aflibercept e del 11.1% nel braccio con placebo (P<0.001). Eventi avversi di grado 3-4 sono stati riportati nel 83.5% dei pazienti trattati con aflibercept e nel 62.5% di quelli sottoposti a CT più placebo. In particolare la più alta incidenza di eventi tossici di grado 3-4 nel braccio con aflibercept sono stati l'ipertensione (grado 3 19.1% vs 1.5%), emorragie (2.9% vs 1.7%), eventi arteriosi tromboembolici (1.8% vs 0.5%) ed eventi tromboembolici venosi (7.9% vs 6.3%). Il 26.8% nel braccio sperimentale è andato incontro a interruzione del trattamento per tossicità rispetto al 12.1% nel braccio con placebo: le cause più frequenti sono state l'astenia (3.8%), le infezioni (3.4%), la diarrea (2.3%) e l'ipertensione (2.3%).

Si tratta di un unico studio, sponsorizzato, in cui l'analisi finale è stata condotta dallo sponsor. La popolazione in trattamento ha un buon PS (0-1), un'età mediana di 61 anni, nel 70% non ha ricevuto bevacizumab. Il trial ha pertanto considerato una popolazione selezionata, fatto che pone problemi di trasferibilità nella comune pratica clinica.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel MODERATA.**

## Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

*Bilancio  
Benefici rischi*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **INCERTO**. (votazione: 7 incerto, 5 favorevole, 1 sfavorevole)

*Forza della  
raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. (votazione: 5 positiva debole, 7 negativa debole, 1 negativa forte).

## Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Negli adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino, Aflibercept in associazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

## Bibliografia

- 1 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Versione 1.2014. Disponibile on line: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (ultimo accesso 03/03/2014)
- 2 Schmoll HJ et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012 23:2479-2516
- 3 AIOM Linee Guida Tumori del Colon-retto. Edizione 2013. Disponibile on line: [http://www.aiom.it/C\\_Common/Download.asp?file=/Site/Attivita\\_Scientifica/Linee\\_Guida/2013/Colon\\_Retto\\_V8\\_10.10.13.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Colon_Retto_V8_10.10.13.pdf) (ultimo accesso 03/03/2014)
- 4 Van Cutsem E et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *JCO* 2012;30:1-9

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) 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 votazio-

ne 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:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di aflibercept
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione