



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

***Trastuzumab emtansine (TDM-1)
nel carcinoma della mammella avanzato***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n.33

(Pubblicato a maggio 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

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). Trastuzumab emtansine (TDM-1) nel carcinoma della mammella avanzato. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, maggio 2014*

Indicazione registrata EMA/AIFA

Trastuzumab emtasine, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono:

- essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica,
oppure
- aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Negli adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione, è raccomandabile l'utilizzo di trastuzumab emtasine in monoterapia?

Raccomandazione

Positiva forte

Negli adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione, TDM-1 **deve essere** utilizzato (nella maggior parte dei pazienti).

Raccomandazione formulata sulla base di:

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

rapporto benefici/rischi: *favorevole* 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di trastuzumab emtasine in oltre il 70% dei pazienti, già sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure che hanno sviluppato recidiva di malattia in corso di o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Con propria determina del 10 settembre 2014, AIFA ha riclassificato trastuzumab emtasine, 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

In Italia il carcinoma mammario continua a rappresentare la prima causa di morte per tumore nelle donne, con circa 12.500 decessi stimati, al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni. Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,6%/anno), attribuibile all'efficacia dello screening, almeno in alcune fasce d'età, ed ai progressi terapeutici, in particolar modo alle terapie multimodali.

Esistono fattori validati che si sono dimostrati essere importanti dal punto di vista prognostico ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:

- dimensioni del tumore
- stato dei linfonodi ascellari
- grado istologico
- attività proliferativa (Ki67)
- tpo istologico
- invasione vascolare
- stato di HER-2
- stato dei recettori ormonali
- età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)

Nei tumori HER2-positivi, qualunque sia lo stadio della malattia, il trattamento con agenti anti-HER2 deve essere considerato di prima scelta, per lo più in associazione a chemioterapia.

Al trastuzumab, al Lapatinib ed al più recente Pertuzumab, si aggiunge ora il Trastuzumab emtansine (TDM-1).

Le linee guida sul carcinoma della mammella più aggiornate sono quelle NCCN[1]. Le linee guida ESMO[2] più recenti riguardano il tumore mammario operabile. Le linee guida AIOM [3] sono aggiornate al luglio 2013.

Il TDM-1 è un anticorpo coniugato (ADC) formato dall'anticorpo monoclonale ricombinante anti-epidermal growth factor receptor 2 (HER2) trastuzumab coniugato con la maitansina (DM1) tramite un legame tioetere non riducibile (MCC) con potenziale attività anti-neoplastica. Trastuzumab emtansine unisce 2 meccanismi di azione: il Trastuzumab (mAb)

si lega selettivamente alle cellule tumorali HER2 positive e blocca i segnali incontrollati che contribuiscono alla crescita e alla sopravvivenza del tumore; il DM1 (emtansine) viene rilasciato all'interno della cellula ne inibisce la crescita e la duplicazione, causandone di conseguenza la morte.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Negli adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione, è raccomandabile l'utilizzo di Trastuzumab emtansine in monoterapia?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

EMILIA. Verma et al. *Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer.* *N Engl J Med* 2012;367:1783-91

Studio multicentrico, internazionale, randomizzato, controllato, di fase III prospettico in aperto, che ha confrontato Trastuzumab emtansine (TDM-1) 3,6 mg/kg ev ogni 21 gg con Lapatinib (1.250 mg/die) e Capecitabina (1.000 mg/m² x2/die per 14 gg ogni 21), in termini di efficacia e tollerabilità, in 991 pazienti (495-496 pazienti, rispettivamente per ciascun braccio) con PS 0-1 affetti da tumore mammario localmente avanzato, non operabile o metastatico, HER2+, già precedentemente trattato con trastuzumab e paclitaxel. Obiettivo principale erano la PFS (rivalutata da un panel indipendente), la sopravvivenza globale e la tossicità; secondari la PFS valutata dagli sperimentatori, la objective response rate (ORR) e il time to symptom progression (TTSP). La PFS mediana è stata di 9.6 mesi nel braccio sperimentale rispetto ai 6.4 mesi del braccio con il trattamento standard (HR 0.65; 95%CI 0.55-0.77;P<0.001); la OS alla seconda analisi ad interim dopo la quale è stato concesso il crossover per eccesso di efficacia è stata di 30.9 mesi vs 25.1 mesi (HR 0.68; 95%CI 0.55-0.85;P<0.001). Le risposte obiettive sono state maggiori con TDM1 (43.6% vs 30.8%;P<0.001). Gli eventi avversi di G3 o più, sono stati più frequenti nel braccio con lapatinib e capecitabina (57% vs 41%). Con TDM-1 si sono verificate maggiormente trombocitopenie e rialzo degli enzimi epatici, mentre nel braccio standard si sono avuti più diarrea, nausea, vomito ed eritrodismestesia palmoplantare. Le morti tossiche sono state 4 nel braccio con lapatinib e capecitabina e 1 nel braccio trattato con TDM-1.

Unico studio sponsorizzato in aperto con endpoint primario la PFS rivalutata però in cieco da Radiologi indipendenti; dopo un emendamento che prevedeva l'aumento del campione, alla PFS è stata aggiunta la OS, la cui significatività è stata ottenuta solo dopo la seconda interim analysis.

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 (12 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 **FAVOREVOLE**. (votazione: 12 favorevole)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. (votazione: 8 positiva forte, 4 positiva debole).

Raccomandazione

**Positiva
forte**

Negli adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione, TDM-1 **deve essere** utilizzato (nella maggior parte dei pazienti)

Bibliografia

- 1 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Versione 3.2014. Disponibile on line: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (ultimo accesso 14/05/2014)
- 2 Senkus E et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Annals of Oncology* 2013 24 (supp.6):vi7-vi23
- 3 AIOM Linee Guida Neoplasie della mammella Edizione 2013. Disponibile on line: [http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site\\$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Mammella_V8_10.10.13.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Mammella_V8_10.10.13.pdf) (ultimo accesso 14/05/2014)
- 4 Verma et al. (studio EMILIA) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91

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 trastuzumab emtansine.
- valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione