



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Regorafenib
nel carcinoma del colon retto avanzato
pretrattato

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n.30
(febbraio 2014)

*Aggiornato alla pubblicazione della negoziazione AIFA
(agosto 2015)*

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 Assistenza Territoriale - 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). Regorafenib nel carcinoma del colon retto avanzato pluritratato. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, febbraio 2014*

Indicazione registrata EMA/AIFA

Regorafenib è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

E' raccomandabile l'utilizzo di regorafenib negli adulti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento contenente chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR?

Raccomandazione

Negativa debole

Dopo due votazioni, il Panel risulta sostanzialmente diviso circa la direzione della raccomandazione, in quanto su 16 votanti, 8 si sono espressi per una raccomandazione positiva debole, gli altri 8, per una negativa debole. Pertanto il Panel ha ritenuto più corretto definire la raccomandazione in base all'indicatore di utilizzo atteso e si è espresso per la debole negativa.

Raccomandazione formulata sulla base di:

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

rapporto benefici/rischi: *incerto* 😊

Indicatore di monitoraggio:

In considerazione della sostanziale incertezza nell'interpretazione dei dati di evidenza disponibili, che ha portato il Panel a definire una raccomandazione **negativa debole** solo dopo 2 votazioni sempre divise, è stato individuato un indicatore di monitoraggio del **30%**. E' atteso comunque un range di utilizzo molto ampio, tra il 5 e il 40% in quanto è prevedibile, sulla base del risultato della votazione, che vi saranno centri in cui il farmaco verrà usato meno (negativa debole) e centri in cui ve ne sarà un maggior impiego (positiva debole). Ogni qualvolta il farmaco verrà prescritto, dovrà essere destinato a pazienti in ottime/buone condizioni generali (PS0-1) e senza alternative terapeutiche (fallimento a precedenti trattamenti comprendenti 5-FU, oxaliplatino, irinotecan, anti VEGF [bevacizumab, aflibercept] e anti EGFR se RAS wt [cetuximab e panitumumab] senza indicazione al rechallenge [progressione entro 3 mesi dalla fine del precedente trattamento]).

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 (in aumento), 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.

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 po-

tenzialmente 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 aflibercept 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 2014.

Regorafenib (Stivarga®) è un inibitore multi-chinasico orale che inibisce diverse chinasi coinvolte nei meccanismi della crescita tumorale e della progressione - angiogenesi, oncogenesi e microambiente tumorale. In studi preclinici, Stivarga inibisce diversi recettori tirosin-chinasici angiogenici per il VEGF, che svolgono un ruolo nella neoangiogenesi tumorale (la crescita di nuovi vasi sanguigni). Inoltre inibisce diverse chinasi oncogeniche coinvolte nel microambiente tumorale tra queste VEGFR 1-3, KIT, RET, PDGFR, e FGFR, che individualmente e collettivamente hanno un impatto sulla crescita del tumore, la formazione del microambiente stromale e la progressione della malattia.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

E' raccomandabile l'utilizzo di regorafenib negli adulti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento contenente chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

CORRECT. Grothey A et al. *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* *Lancet* 2013;381;303-312

Studio RCT di fase III prospettico in doppio cieco, randomizzato 2:1 con placebo, volto a valutare la efficacia e la tollerabilità di regorafenib (160 mg/die per os; 505 pazienti) per 21 giorni ogni 28 confrontato con placebo (255 pazienti) in pazienti PS 0-1 affetti da neoplasia del colon retto metastatica già sottoposta a tutte le terapie standard (fluoropirimidine, irinotecan, oxaliplatino, bevacizumab e cetuximab o panitumumab nei pazienti con KRAS wt).

I pazienti venivano stratificati per area geografica, per precedente o meno trattamento con anti-VEGF, per il tempo intercorso dalla diagnosi alla comparsa della prima metastasi (>18 mesi vs <18 mesi). Obiettivo principale era la sopravvivenza, secondari la PFS, la ORR, la DCR e la tossicità. I dati di efficacia sono stati valutati sulla popolazione ITT. Il braccio sperimentale ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza alla seconda interim analisi pre-pianificata (sopravvivenza mediana 6.4 vs 5.0 mesi) con HR 0.77 (95% CI, 0.64-0.94; P=0.0052). L'HR per la PFS nel braccio sperimentale è stato di 0.49 con una PFS mediana di 1.9 mesi con regorafenib rispetto a 1.7 mesi con placebo.

Nel 93% dei pazienti trattati con regorafenib si è avuto un evento avverso correlato al trattamento rispetto al 61% di quelli sottoposti a placebo. In particolare la tossicità di grado 3-4 più rappresentata è stata la tossicità cutanea (HFS 17%, rash e desquamazione 7%), l'astenia (10%), la diarrea (7%), l'ipertensione (7%). Nel 61% con regorafenib rispetto al 22% con placebo si è avuto un' interruzione di dose per tossicità. Le morti correlate al trattamento sono state il 2% nel braccio sperimentale contro il 1% nel braccio con placebo.

E' l'unico studio disponibile, sponsorizzato, in cui i dati di efficacia derivano da un'analisi ad interim che, seppur pianificata, espone ad un rischio di sovrastima dei benefici reali del trattamento. (*Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA* 2010).

La PFS, endpoint secondario, è stata valutata dagli sperimentatori senza rivalutazione centralizzata indipendente.

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: 8 INCERTO, 3 favorevole, 2 sfavorevole)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come :1 positiva forte, 6 positiva debole, 4 negativa debole, 2 negativa forte.

La prima votazione, verificatasi nella riunione del mese di gennaio, ha mostrato un panel sostanzialmente diviso circa la direzione della raccomandazione, per cui è stato chiesto a tutti i componenti del Panel di rivotare online.

Si riportano di seguito le votazioni online del panel (16 votanti) 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: 15 INCERTO, 1 favorevole)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come: positiva forte 1, positiva debole 7, negativa debole 8)

Raccomandazione

**NEGATIVA
DEBOLE**

PANEL SOSTANZIALMENTE DIVISO

La votazione si è divisa tra positiva debole e negativa debole: è stata possibile una riconciliazione nella **negativa debole**, individuando l'indicatore di monitoraggio di utilizzo atteso nel **30%** dei pazienti adulti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC), senza alternative terapeutiche [fallimento a precedenti trattamenti comprendenti 5-FU, oxaliplatino, irinotecan, anti VEGF (bevacizumab, aflibercept) e anti EGFR se RAS wt (cetuximab e panitumumab)]. Tale percentuale corrisponde ai soli pazienti a cui il farmaco andrebbe destinato, ovvero pazienti pretrattati, in ottime/buone condizioni generali, PS0-1, senza indicazione al rechallenge [progressione entro 3 mesi dalla fine del precedente trattamento]). E' prevedibile che venga a delinearsi una situazione in cui si avranno centri in cui vi sarà un maggior impiego del farmaco (raccomandazione positiva) rispetto a centri in cui sarà utilizzato meno (raccomandazione negativa).

Con propria determina del 24 luglio 2015, AIFA ha riclassificato regorafenib, precedentemente classificato in classe di rimborsabilità C (GU n.175 del 30-7-2014), in classe A (GU n.180 del 5-8-2015). 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.

Bibliografia

- 1 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Versione 3.2015. Disponibile on line: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (ultimo accesso: settembre 2015).
- 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 Van Cutsem E. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014; 25 (Supplement 3): iii1–iii9, Disponibile on-line: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Metastatic-Colorectal-Cancer>. (ultimo accesso settembre 2015).
- 4 AIOM Linee Guida Tumori del Colon-retto. Edizione 2014. Disponibile on line: https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=aiom+linee+guida+colon (ultimo accesso settembre 2015).
- 5 Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multi-centre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381;303-312.

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 regorafenib
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione