



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Bevacizumab***  
***Tumori ginecologici platino sensibile***  
***I° recidiva***

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

Raccomandazione d'uso n. 37  
Ottobre 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). Bevacizumab nei tumori ginecologici platino sensibili I° recidiva . *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, ottobre 2014*

## Indicazione registrata EMA/AIFA

Bevacizumab, in associazione con carboplatino e gemcitabina è indicato per il trattamento di pazienti adulti con prima recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio o carcinoma peritoneale primario platino- sensibili che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor, VEGF) o altri agenti mirati al recettore VEGF.

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nelle pazienti con prima recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario, platino-sensibile, che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori di VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF, è raccomandabile l'utilizzo di bevacizumab in combinazione con carboplatino e gemcitabina?

### Raccomandazione

#### Negativa debole

Nelle pazienti con prima recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario platino-sensibile che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori di VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF, **bevacizumab** in combinazione con carboplatino e gemcitabina **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 bevacizumab in associazione a carboplatino e gemcitabina **intorno al 30%** delle pazienti con prima recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario platino-sensibile che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori di VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

Nelle pazienti con prima recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario platino-sensibile che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori di VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF, è raccomandabile l'utilizzo di bevacizumab in combinazione con carboplatino e gemcitabina?

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

#### Aghajanian C et al. JCO 2012 (OCEAN)

Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo in cui 484 pazienti affette da carcinoma epiteliale dell'ovaio, da carcinoma alle tube di Falloppio o da carcinoma peritoneale primario recidivato dopo almeno 6 mesi dal precedente trattamento contenente platino (malattia platino-sensibile), PS 0-1, età mediana 61 anni, sono state randomizzate 1:1 a ricevere CARBO AUC 4 gg1+ GEM 1000 mg/mq gg1,8 + bevacizumab/placebo 15 mg/mq ogni 21 gg per 6-10 cicli seguiti da bevacizumab/placebo di mantenimento fino a progressione. Obiettivo principale era la progressione libera da malattia (PFS), secondari la risposta complessiva (ORR) la durata di risposta al trattamento (DOR), la sopravvivenza globale (OS) e la tossicità. La PFS mediana è risultata superiore nel braccio sottoposto a trattamento attivo: 12.4 vs 8.4 mesi (HR 0.484, P<.0001); le risposte obiettive sono state del 78.5 e del 57.4% rispettivamente; la DOR è stata migliorata significativamente dall'aggiunta del bevacizumab ( 10.4 vs 7.4 mesi; HR 0.534). La tossicità di grado 3-4 è stata più frequente nel braccio sottoposto a trattamento attivo, in particolare ipertensione (17.4% vs 1%) e proteinuria (8.5% vs <1%). Neutropenia e neutropenia febbrile sono state simili nei due bracci, mentre 2 casi di perforazione gastroenterica hanno determinato l'interruzione del trattamento con bevacizumab. Alla seconda analisi ad interim la sopravvivenza non ha mostrato differenza tra i due bracci: in particolare 35.2 mesi nelle pazienti trattate con placebo vs 33.3 mesi con bevacizumab. Anche la terza analisi ad interim ha confermato un trend sfavorevole per la sopravvivenza nel braccio sottoposto a bevacizumab. Nel trial non sono stati raccolti dati sulla qualità di vita.

**Validità interna:** Studio disegnato come fase II per la valutazione della tossicità gastroenterica del bevacizumab, dopo l'analisi di sicurezza del farmaco lo studio è stato modificato in fase III, non sono riportate ulteriori informazioni sull'adeguato potenziamento dello studio;

**Coerenza tra studi:** unico studio di fase III disponibile

**Trasferibilità nella pratica clinica:** popolazione selezionata per Performance Status sono state incluse solo donne con PS 0-1.

**Stime imprecise:** niente da rilevare

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 (10 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

*Bilancio  
Benefici rischi*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dai membri presenti del panel **INCERTO**. (votazione: 8 incerto, 2 favorevole)

*Forza della  
raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. (votazione: 8 negativa debole, 1 positiva debole, 1 negativa forte).

## Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nelle pazienti con prima recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario platino-sensibile che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori di VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF, **bevacizumab** in combinazione con carboplatino e gemcitabina **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 bevacizumab in associazione a carboplatino e gemcitabina **intorno al 30%** delle pazienti con prima recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio, di carcinoma alle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primario platino-sensibile che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori di VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF.

## Bibliografia

EMA. EPAR Assessment report: AVATIN. Procedure No.: EMEA/H/C/000582/II/0046. 20 September 2012 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000582/WC500135200.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500135200.pdf))

Aghajanian C et Al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2039-2045

### 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 bevacizumab nei tumori ginecologici platino sensibile, I° recidiva
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione