

Raccomandazioni d'uso

**Tumore del polmone  
(Non Small Cell Lung Cancer)**

**Bevacizumab**

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## 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*  
Cau Roberto - *Medico di Medicina Generale, Ausl Bologna*  
Cerioli Alessandra - *Rappresentante dei pazienti*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Govi Daniele - *Medico di Medicina Generale, Ausl Reggio Emilia*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Maltoni Marco - *Medicina Palliativa, Ausl Forlì*  
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)*  
Polico Rolando - *Radioterapia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seragnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori GReFO (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Motola Domenico - *CRIVIF, Farmacologia, Università degli Studi di Bologna*  
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*

### Agenzia Sanitaria e Sociale regionale - Regione Emilia-Romagna

Rossana De Palma - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*  
Alessandro Liberati - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*

### 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.2 - 1 Luglio 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009

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.

Il presente documento va citato come:

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici Emilia-Romagna. GReFO-ER. Bevacizumab. *Raccomandazioni sull'utilizzo nel tumore del polmone. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2009*

## Premessa

Il presente documento sul bevacizumab nella terapia di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule, 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.

## Indice

<b>Abstract</b>	pag. 5
<b>Indicazioni registrate EMEA/AIFA</b>	pag. 7
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 7
1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili	
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab	
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili	
4. Valutazione delle qualità delle evidenze	
<b>Conclusioni sulla qualità delle evidenze</b>	pag. 10
<b>Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni</b>	pag. 13
<b>Indicatori di monitoraggio della raccomandazione</b>	pag. 14
<b>Implicazioni per la ricerca</b>	pag. 14
<b>Informazioni da fornire al paziente</b>	pag. 14
<b>Bibliografia</b>	pag. 15

# Bevacizumab (AVASTIN®)

## Quesito clinico

**Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose è raccomandabile la chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con derivati del platino?**

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. Pazienti NON anziani (età < 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
2. Pazienti anziani (età ≥ 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
3. Pazienti non in buone condizioni generali (PS≥2)

### Sottogruppo 1

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, NON anziani (età < 70 aa), in buone condizioni generali, Performance Sstatus 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, la **chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a schemi a base di platino NON dovrebbe essere utilizzata.**

*(Raccomandazione negativa debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto beneficio/rischio incerto).*

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di bevacizumab indicativamente attorno ad un 10-20% di pazienti con tumore non a cellule squamose, candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino, particolarmente motivati e ben informati.*

La **qualità delle evidenze** è stata giudicata MODERATA per motivi di incoerenza tra i due studi disponibili in relazione agli outcomes considerati rilevanti dal Panel. Rispetto alla sopravvivenza globale, lo studio di Sandler mostra un aumento di OS di 2 mesi per il gruppo con bevacizumab, mentre lo studio di Reck non mostra differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento ed il placebo. In termini di PFS l'incoerenza riguarda l'entità dell'effetto: il miglioramento è statisticamente significativo sempre a favore dell'aggiunta di bevacizumab, ma nello studio di Sandler è di 1.7 mesi, mentre nello studio di Reck è di 0.6-0.4 mesi, che risulta di dubbia rilevanza clinica.

Qualità delle evidenze: **MODERATA**

Il **bilancio Benefici/Rischi** (B/R) è stato considerato INCERTO (votazione - vedi a fianco). L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia di I° linea ha comportato un miglioramento della sopravvivenza globale solo nello studio di Sandler in cui il farmaco veniva somministrato in aperto, senza confronto con il placebo. La PFS migliora in entrambi gli studi, ma laddove il bevacizumab è valutato in cieco, il guadagno non sembra rilevante dal punto di vista clinico. In entrambi gli studi, invece, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia comporta un aumento degli eventi avversi seri, con un particolare incremento delle tossicità farmaco-correlate, come ipertensione, proteinuria e sanguinamenti.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli	incerti	sfavorevoli
2	7	2

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

Positiva debole	Negativa debole	negativa forte
2	8	1

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE**

## Sottogruppo 2

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, anziani (età  $\geq 70$  aa), in buone condizioni generali PS 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, la **chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia a base di platino NON deve essere utilizzata**

*(Raccomandazione negativa forte basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio sfavorevole).*

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo indicativamente inferiore al 5% dei pazienti anziani candidabili alla doppietta chemioterapica (PS 0-1) con un derivato del platino.*

**La qualità delle evidenze** è stata giudicata BASSA per motivi di incoerenza tra gli studi in relazione agli outcomes considerati rilevanti dal panel, e per motivi di trasferibilità, dal momento che la popolazione studiata risulta più giovane (nello studio di Sandler l'età mediana è di 63 anni mentre nello studio di Reck di 59) quindi poco rappresentativa di quella incontrata nella pratica clinica (nel 50% > ai 70 anni).

Qualità delle evidenze: **BASSA**

**Il bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato complessivamente SFAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco), poiché un'analisi effettuata sulla popolazione anziana, età  $\geq 70$  anni, dello studio di Sandler (NEJM 2006) ha evidenziato che questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato, essendo solo il 25% della popolazione dello studio. Su questi lo schema paclitaxel+carboplatino+ bevacizumab determina un aumento significativo di tossicità sia ematologica che non, a fronte di un non significativo aumento in sopravvivenza globale (paclitaxel +carboplatino vs paclitaxel+carboplatino +bevacizumab 11.1 vs 11.3 mesi).

Risultato votazione bilancio B/R:

incerti 3 sfavorevoli 8

Bilancio Benefici/Rischi: **SFAVOREVOLE**

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

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa debole 1 negativa forte: 10

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

## Sottogruppo 3

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, NON in buone condizioni generali, PS  $\geq 2$ , per i quali i dati disponibili suggeriscono di non utilizzare l'associazione di due farmaci ma di proporre la monoterapia, la **chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia a base di platino NON deve essere utilizzata**.

*(Raccomandazione negativa forte basata sulla carenza di evidenze in questo setting di pazienti, con un rapporto beneficio/rischio sfavorevole).*

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo indicativamente inferiore al 5% dei pazienti con PS  $\geq 2$*

**Qualità delle evidenze:** la valutazione NON è APPLICABILE, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere chiaramente controindicata

Qualità delle evidenze: **NON applicabile**

**Il bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato SFAVOREVOLE per l'assenza di dati sulla popolazione considerata, a priori esclusa dallo studio per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

incerto 1 sfavorevole: 10

Bilancio Benefici/Rischi: **SFAVOREVOLE**

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

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

## Indicazioni registrate EMEA/AIFA

Avastin (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

Avastin in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

Avastin, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

Avastin in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

## Metodologia seguita

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 del bevacizumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

### 1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più comuni al mondo. L'istotipo non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85% e la sua sopravvivenza a 5 anni, considerati tutti gli stadi, varia dal 10 al 15%. Già alla diagnosi l'85-90% dei pazienti non può essere sottoposto a chirurgia potenzialmente curativa ed è destinato a terapia palliativa. La sola BSC ottiene una sopravvivenza mediana di 4 mesi. Il cisplatino (uno degli agenti, anche singolarmente, più studiato nel NSCLC) ha aggiunto, nei pazienti con buon PS (0-1), 1,5-2 mesi di sopravvivenza mediana. L'associazione di questo ai farmaci di nuova generazione ha comportato un ulteriore incremento della OS, che si è stabilizzata sui 10 mesi, con sostanziale sovrapposibilità di tutti i regimi. Anche il carboplatino, altro derivato del platino, ha ottenuto analoghi risultati. La meta-analisi di Ardizoni et Al. ha dimostrato, però, migliori risulta-

ti in termini di response rate (RR) e sopravvivenza globale (OS), senza aggravio di tossicità, per i regimi contenenti cisplatino. Pertanto, nei pazienti con buon PS, lo standard terapeutico è la doppietta con derivati del platino, che, per lo meno in Europa, è rappresentato dal cisplatino. La discreta variabilità della sopravvivenza mediana del braccio di controllo nei diversi studi è attribuibile più alle caratteristiche della popolazione inclusa (differenti per PS ed età) che non ai farmaci utilizzati. Le associazioni più recenti con farmaci di nuova generazione tra cui il pemetrexed ed il bevacizumab, farmaco a bersaglio molecolare anti-VEGF, hanno aggiunto al PS un altro criterio di selezione del paziente: l'istotipo.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul NSCLC più aggiornate al momento sono quelle NCCN (mensile) ed ESMO (2008). Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO sono aggiornate al 2003 per cui prendono in considerazione in prima linea solo le doppiette chemioterapiche con derivati del platino ed in seconda linea il Docetaxel, senza alcun riferimento a Pemetrexed ed alle Target Therapy.

Le linee-guida NCCN ed ESMO relative alla prima linea riassumono senza particolari commenti i risultati di tutti gli studi registrativi effettuati per i nuovi farmaci, non confrontando i risultati ottenuti e non ipotizzando strategie terapeutiche preferibili.

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

Il panel ha definito come rilevanti, da considerare sia in generale sia per quanto espresso dai risultati degli studi clinici, i seguenti outcomes:

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Outcomes di tossicità specifici per il bevacizumab:

- Eventi trombotici
- Sanguinamenti
- Ipertensione
- Proteinuria

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcome critici la qualità della vita. In ge-

nerale, 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 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.

### 3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

I principali studi registrativi, di fase III, sono due.

Si tratta di due RCT che includono rispettivamente 850 e 1043 pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV, con istotipo non squamoso.

Sono 2 studi di superiorità, il primo è in aperto a due bracci, in cui si confronta bevacizumab alla dose di 15 mg/kg vs nessun trattamento in aggiunta alla terapia standard (paclitaxel e carboplatino); il secondo è in doppio cieco, a tre bracci, in cui si confrontano bevacizumab 15 mg/kg, bevacizumab 7.5 mg/kg e placebo, in aggiunta alla schedula chemioterapica cisplatino+gemcitabina.

Il beneficio che si ricava dallo studio di Sandler (NEJM, 2006) con l'aggiunta di Bevacizumab alla dose di 15 mg/kg alla terapia con carboplatino-paclitaxel è di 2 mesi di miglioramento nella sopravvivenza globale, rispetto al gruppo di controllo (obiettivo principale). In termini di sopravvivenza libera da progressione, è stato dimostrato un aumento, statisticamente significativo, della PFS mediana a favore del braccio con bevacizumab di 1,7 mesi. Il Panel ha

però sottolineato che il regime terapeutico scelto non è lo standard ottimale come invece può essere ritenuto gemcitabina + cisplatino.

Nello studio AVAiL (Reck, JCO 2009) l'obiettivo principale è rappresentato dalla Sopravvivenza libera da progressione (PFS) che ha raggiunto differenze statisticamente significative in entrambi gli schemi di bevacizumab utilizzati: basse e alte dosi vs placebo, rispettivamente maggiore PFS di 0.6 e 0.4 mesi (in altre parole 18 e 12 giorni), che non si traduce in un aumento significativo di sopravvivenza (OS).

L'analisi della tossicità in entrambi gli studi mostra un aumento degli eventi avversi seri nel braccio contenente la dose di bevacizumab a 15mg/kg con un particolare incremento di tossicità correlate al farmaco come ipertensione e proteinuria. Nello studio Sandler, (NEJM, 2006) è risultata significativamente più alta la comparsa di ipertensione, proteinuria, sanguinamenti, neutropenia, neutropenia febbrile, iponatremia, rash, cefalea nel braccio con bevacizumab. Nello studio Reck (JCO 2009) l'incidenza di neutropenia (compreso un evento fatale), astenia, vomito, ipertensione e sanguinamenti è risultata maggiore, in modo statisticamente significativo, nei due bracci con il farmaco sperimentale rispetto al controllo.

Un'analisi (Ramalingam SS et Al.) effettuata sulla popolazione anziana, ≥70 anni, dello studio di Sandler (NEJM 2006) ha evidenziato che questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato, essendo solo il 25% della popolazione dello studio, inoltre ha documentato come lo schema PCB è gravato da un aumento significativo di tossicità sia ematologica che non, a fronte di un non significativo aumento in sopravvivenza globale (PC vs PCB 11.1 vs 11.3 mesi).

### 4. Valutazione della qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE.

#### Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Lo studio di Sandler è in aperto, senza l'utilizzo del placebo come confronto.

**Tabella 1. Studi disponibili**

Referenza Studio	Trattamento		Controllo	Esito principale	Esito secondario
Sandler et al, NEJM 2006	Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab 15 mg/kg		Paclitaxel + Carboplatino	Sopravvivenza globale	Sopravvivenza libera da progressione
Reck et al JCO 2009	Cisplatino+ Gemcitabina+ Bevacizumab 7.5 mg/kg	Cisplatino+ Gemcitabina+ Bevacizumab 15 mg/kg	Cisplatino+ Gemcitabina+ Placebo	Sopravvivenza libera da progressione	Tasso di risposta obiettiva Sopravvivenza globale

Per i risultati, consultare tabelle 2 e 3.



Considerazioni sulla validità interna dello studio di Reck et Al. (JCO 2009): nel corso dello studio l'endpoint principale è stato modificato da OS a PFS, lo studio inizialmente era stato disegnato per cercare una differenza in termini di sopravvivenza globale (endpoint principale), durante lo svolgimento del trial sono stati pubblicati i risultati dello studio di Sandler et Al. (NEJM 2006) che mostravano un aumento significativo della OS a favore del braccio di trattamento con bevacizumab, per cui lo studio AVAIL (Reck, JCO 2009) è stato emendato modificando l'obiettivo principale.

Lo studio appare di buona qualità metodologica e in grado di produrre stime affidabili sui benefici e rischi del trattamento nella popolazione studiata.

Alla data della pubblicazione dello studio, il dato sulla sopravvivenza globale non era disponibile in quanto il follow-up non era stato completato per mancato raggiungimento del numero di eventi (356 su 709 morti calcolate). Tale dato è stato reso disponibile, presentato al congresso ESMO 2008, dopo il completamento di 30 mesi di follow-up. Non sono state rilevate differenze significative in termini di sopravvivenza globale fra i bracci di trattamento e il gruppo placebo, OS mediana di 13.6 e 13.4 mesi rispettivamente nei bracci a bassa e ad alta dose di bevacizumab verso 13.1 mesi nel gruppo placebo.

#### Altre considerazioni sulla qualità delle evidenze

Coerenza tra studi: i due studi (Sandler-NEJM 2006 e Reck JCO 2009) hanno obiettivi principali differenti: il primo la OS e il secondo la PFS. Entrambi gli studi raggiungono il proprio obiettivo.

Si osserva incoerenza fra i due studi in relazione alla sopravvivenza globale (Lo studio di Sandler mostra un aumento della OS mediana di 2 mesi per il gruppo con bevacizumab, lo studio di Reck non mostra differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento e il placebo); in termini di PFS, invece, l'incoerenza riguarda l'entità dell'effetto, si rileva un aumento significativo della PFS a favore del gruppo con bevacizumab, in entrambi gli studi ma di entità diversa: la PFS mediana nei pazienti in trattamento con bevacizumab è di 1.7 mesi per lo studio di Sandler e di 0.6-0.4 mesi nello studio di Reck, che risulta di dubbia rilevanza clinica.

E' di difficile interpretazione la coerenza dei risultati di due studi che utilizzano il bevacizumab in aggiunta a due schedule chemioterapiche diverse (carboplatino+paclitaxel (Sandler, standard americano) e gemcitabina+cisplatino (Reck, standard europeo), che potrebbero essere alla base dell'incoerenza osservata.

Trasferibilità alla pratica clinica: la popolazione studiata è caratterizzata da una età mediana

di 63 anni nello studio di Sandler (NEJM 2006) e di 59 anni nello studio di Reck (JCO, 2009) con una percentuale di pazienti di età  $\geq 65$  anni rispettivamente del 32% e del 42-44%.

Nel 60% e nel 59-62% dei casi con PS 1 e nei restanti casi con PS=0.

Le informazioni provenienti dal registro tumori di Modena (dati al 2006) indicano che l'età mediana alla diagnosi è di 72 e 74 anni rispettivamente negli uomini e nelle donne. Il periodo di maggior incidenza è tra i 65 e gli 84 aa, con il tasso più alto di 157,75/100.000 ab tra i 75-79 aa.

Questo dato comporta una certa difficoltà a trasferire nella pratica clinica i dati dello studio in cui la popolazione maggiormente studiata risulta più giovane e con un PS diverso.

Il picco di maggior incidenza per età alla diagnosi di NSCLC è di 70-74 anni sia negli Stati Uniti (dati SEER) che in Italia (dati Registro Tumori) e più del 50% dei tumori colpisce individui al di sopra dei 65 anni. Approssimativamente il 40% dei casi è diagnosticato in pazienti con età  $\geq 70$  anni, definiti "anziani" (elderly). Generalmente questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato negli studi clinici. Un'analisi del SEER sugli studi nazionali americani ha dimostrato come l'arruolamento dei pazienti anziani nei trials sia in aumento, essendo passato da un 15% all'inizio del 1990 al 29% nel 2006, ma ciò non rende ancora adeguatamente rappresentato questo setting di pazienti. Le principali linee guida suggeriscono per i pazienti anziani e per quelli con PS=2, in base ai dati disponibili, l'utilizzo di monochemioterapia. L'analisi retrospettiva dei trials di confronto tra doppie contenenti un derivato del platino ha evidenziato come gli anziani (70-79 anni) non abbiano differenze nei parametri di efficacia, come anche per la tossicità, ad eccezione talvolta di quella ematologica. Diversamente sembra comportarsi il subset di pazienti  $\geq 80$  anni. Negli studi di Sandler e Reck con bevacizumab l'età mediana è rispettivamente di 63 e 59 anni. Un'analisi effettuata sulla popolazione anziana ( $\geq 70$  anni) dello studio di Sandler ha indicato come questa è poco rappresentata (circa il 25% del campione) e risulta interessata da più tossicità, non ottenendo dati di efficacia equivalenti a quelli che si hanno nei pazienti più giovani.

Scelta dello schema terapeutico nel braccio di controllo: i due studi hanno utilizzato schemi terapeutici differenti nel braccio di controllo: Sandler (NEJM 2006) utilizza paclitaxel e car-

boplatino mentre Reck (JCO 2009) utilizza cisplatino + gemcitabina (che rappresenta verosimilmente lo standard ottimale o meglio europeo di trattamento).

Diverse meta-analisi hanno valutato l'efficacia di cisplatino verso il carboplatino associato o meno a farmaci di nuova generazione come paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina e docetaxel. Nella maggior parte delle analisi il cisplatino ha mostrato maggior efficacia statisticamente significativa rispetto al carboplatino con una tendenza al miglioramento, seppur non significativo, in sopravvivenza ed in mortalità correlata al trattamento.

*Stime imprecise:* nulla da rilevare.

*Rischio di mancata pubblicazione:* nulla da rilevare.

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata (secondo il GRADE) classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per i fattori sopra elencati (bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo).

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. Pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
2. Pazienti anziani (età > 70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
3. Pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status >=2)

La qualità delle evidenze disponibili è stata valutata per i diversi sottogruppi:

#### 1. Nei NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status

**0-1) ->** la qualità dell'evidenze è stata considerata MODERATA -> il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato **di un punto per motivi di coerenza tra i due studi:**

- in termini di entità della **PFS** lo studio di Sandler (NEJM, 2006) dimostra una differenza, fra i due bracci di trattamento, di 1.7 mesi, mentre Reck (JCO 2009) di 0.6 (18 gg) e 0.4 mesi (12 gg) rispettivamente nei due dosaggi di bevacizumab utilizzati. Pur essendo statisticamente significativi i risultati del secondo studio sono di dubbia rilevanza clinica tanto da mettere in dubbio il reale beneficio derivante dalla aggiunta di bevacizumab al regime (cisplatino + gemcitabina) impiegato.
- per quanto riguarda la OS solo uno studio (Sandler, NEJM, 2006) ha dimostrato una differenza significativa anche se confrontato con un regime terapeutico che non rappresenta lo standard europeo.

**2. Negli anziani (età > 70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)** la qualità dell'evidenze è stata considerata **BASSA** il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato **di due punti:**

- **per motivi di Coerenza tra i due studi** - vedi motivi sopra riportati
  - **per motivi di Trasferibilità**, i pazienti studiati risultano poco rappresentativi (più giovani) di quelli incontrati nella pratica clinica
3. **Nei pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status >=2) è Non applicabile**, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere chiaramente controindicata.

#### ECOG PERFORMANCE STATUS\*

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

GRADE	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

\* As published in: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982

**Tabella 2. Tabella sintetica GRADE benefici e rischi – Sandler NEJM 2006**

Ref. Sandler A. et Al. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:2542-50- EPAR studio E4599				Criteri GRADE (valutazione qualitativa)	
metodologia dello studio	Popolazione studio	Dati Registro Tumori Modena-anno 2006	Intervento	Controllo	Durata prevista: 6 cicli di terapia a meno di progressione di malattia o di comparsa di eventi avversi intollerabili.  Nei paz. del gruppo con Beva viene prolungato il trattamento con Beva in monoterapia, ogni 3 settimane, fino a progressione di malattia o comparsa di eventi avversi intollerabili.  Follow-up mediano: 19 mesi
RCT di confronto fra due schemi terapeutici, stratificato per: - lesione misurabile o no - precedente radioterapia - perdita di peso(+ o - 5%) - stadio III b con effusione pleurica vs stadio IV vs malattia recidivante	N° pazienti (850 inclusi nell'analisi)  In pazienti con NSCLC stadio IIIb con effusione pleurica maligna o IV o in ricaduta, (PS 0-1), confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia.  Età > 65aa → 42-44% Età mediana → 63 aa PS status: 1 → 60% Stadio IV → 78-74% -Adenocarcinoma → 88% -ca a grandi cellule → 7-4%	Età ≥ 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND <b>istologia</b> Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	n. pz (417)  <b>paclitaxel</b> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>carboplatino</b> (AUC: 6 mg/ml/min) + <b>bevacizumab</b> 15 mg/kg  al gg 1, ogni 21 gg	n. pz (433)  <b>paclitaxel</b> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>carboplatino</b> (AUC: 6 mg/ml/min)  al gg 1, ogni 21 gg	
<b>BENEFICI</b>					
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito principale)</b>					
			Sopravvivenza mediana- OS (95%CI)		effetto
			12.3 mesi (11.3-13.73)*	10.3 mesi (9.36-11.73)*	Relativo (95%CI)
			n. eventi		assoluto
Tutti i pazienti			305 (73.1%)	344 (79.4%)	HR 0.79 (0.67 - 0.92)
Tasso di sopravvivenza a 12 mesi			51 %	44%	
Tasso di sopravvivenza a 24 mesi			23%	15%	
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>					
Tutti i pazienti			PFS Mediana (95%CI)		relativo
			6.2 mesi	4.5 mesi	HR = 0.66 (0.57-0.77)
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)			(n. paz: 381) (n. paz: 392)		assoluto
Nei pazienti con lesione misurabile			35%	15% <sup>a</sup>	1.7 mesi
<b>Numero mediano di cicli di terapia effettuata</b>			n.		
			7	5	

	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (867-popolazione di sicurezza)	n. pz 427 <b>paclitaxel + carboplatino + bevacizumab</b>	n. pz 440 <b>paclitaxel + carboplatino</b>	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>				
	<b>Eventi, grado (evento di altro grado)</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
Ematologici	Neutropenia, 4°	25.5	16.8	0.002
	Anemia, 4°	0	0.9	N.S.
	Trombocitopenia, 4°	1.6	0.2	0.001
	Neutropenia febbrile, 3° (5°)	4 (1.2)	1.8 (0.2)	0.02
	Sanguinamenti (tutti), 3°	4.4	0.7	<0.001
	Emorragia SNC, 4°	0.7	-	ND
	Epistassi, 3°	0.7	0.2	ND
	Emetemesi, 5°	0.5	-	ND
	Emottisi, grado 3° (4°-5°)	0.5 (0.2-1.2)	0.2	ND
	Melena o sanguin. gastrointestinali, 3° (4°) [5°]	0.7, (0.2) [-]	0.2, (-), [0.2]	ND
Altre emorragie 3°, 4°	0.2 (0.2)	- (-)	ND	
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3 (o 4)</b>	<b>Incidenza %</b>		
	iponatriemia	2.6 (0.9)	0.9 (0.2)	0.02
	Proteinuria	2.6 (0.5)	-	<0.001
	ipertensione	6.8 (0.2)	0.5 (0.2)	<0.001
	cefalea	3	0.5	0.003
	rush o desquamazioni	2.3	0.5	0.02
Mortalità	<b>Eventi trombotici</b>	ND	ND	
	Per effetti tossici del trattamento	15	2	0.001

**Tabella 3. Tabella sintetica GRADE benefici e rischi – Reck, JCO 2009**

Ref. Reck A. et Al. <i>J Clin Oncol</i> 2009 27:1227-34 - EPAR studio BO177704 (AVAIL study)					Durata prevista: 6 cicli di terapia a meno di progressione di malattia o di comparsa di eventi avversi intollerabili.	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
Metodologia dello studio	Popolazione	Intervento bassa dose	Intervento alta dose	Controllo-placebo		
	N° pazienti (1043 randomizzati)	n. pz (345)	n. pz (351)	n. pz (347)		
RCT di confronto fra due schemi terapeutici, stratificato per: - regione - stadio (IIIB, IV, in ricaduta) - ECOG PS: 0-1 - sesso	In pazienti con NSCLC, NON squamoso, stadio IIIb o stadio IV o in ricaduta, (PS: 0 -1), confermato istologicamente o citologicamente.  Età >= 65aa → 32-26-29% Età mediana: 59 aa PS status: 1 → 59-62% Stadio IV → 77-78% -Adenocarcinoma → 82-85% -ca a grandi cellule → 11-8%	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 7.5 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 15 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>placebo</b>  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	Nei paz. dei gruppi con Beva viene prolungato il trattamento con Beva in monoterapia, ogni 3 settimane, fino a progressione di malattia o comparsa di eventi avversi intollerabili.	<input checked="" type="checkbox"/> <b>incoerenza tra studi:</b> i due studi disponibili hanno esiti principali diversi (OS e PFS) (vedi qualità delle evidenze) <input checked="" type="checkbox"/> <b>problemi di trasferibilità:</b> ad una popolazione anziana e unfit (vedi qualità delle evidenze) <input type="checkbox"/> problemi di validità <input 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
<b>BENEFICI</b>						
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)						
Tutti i pazienti	PFS Mediana			effetto		
	6.7	6.5	6.1	HR (95%CI/p)	Diff. assoluta	
				Bassa dose Bv vs placebo 0.75 (0.62-0.91; p=0.003)	0.6 mesi	
			Alta dose Bv vs placebo 0.82 (0.68-0.98;p=0.03)	0.4 mesi		
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)						
Pazienti con lesioni misurabili	%			effetto		
	(n. paz: 323)*	(n. paz:332)*	(n. paz: 324)*	(p)	Diff. Assoluta %	
	34.1%	30.4%	20.1%	Bassa dose Bv vs placebo p<0.0001	Bassa dose Bv vs placebo 14%	
			Alta dose Bv vs placebo p=0.0023	Alta dose Bv vs placebo 10.3%		
Durata media della risposta						
Tutti i pazienti	mesi			effetto		
	4.7 mesi	6.1 mesi	6.1 mesi	(p)	Diff. assoluta	
			ND	-		
Numero mediano di cicli di terapia effettuata						
n.						
6			5			5
Sopravvivenza globale (esito secondario)						
Al momento della pubblicazione dello studio, non è stata stimata per mancato raggiungimento del numero di eventi (356 su 709 morti calcolate), follow-up non completato.						

	Popolazione	Intervento bassa dose	Intervento alta dose	Controllo-placebo	
	N° pazienti (986-popolazione di sicurezza)	n. pz (330)	n. pz (329)	n. pz (327)	
		<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 7.5 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 15 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>placebo</b>  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	
<b>RISCHI/ EVENTI AVVERSI</b>					
Eventi di grado >= 3	Incidenza %				p value
	Neutropenia	40	36	32	ND
	anemia	10	10	13	ND
	trombocitopenia	27	23	23	ND
	Neutropenia febbrile	0.6	0.6	0.3	ND
	vomito	7	9	4	ND
	Astenia	5	5	3	ND
	ipertensione	6	9	2	ND
Eventi avversi gravi rilevanti	Incidenza %				p value
	Sanguinamenti	4	4	2	ND
	Proteinuria	<1	1	-	ND
	Perforazioni GI	-	<1	<1	ND
	Eventi ischemici	2	3	5	ND
	Eventi tromboembolici	7	7	6	ND
	Emottisi (tutti i gradi)	7	9.7	5.2	ND
	Emorragia polmonare (grado >= 3)	1.5	0.9	0.6	ND
Emorragia polmonare fatale	1.2	0.9	0.3	ND	
Mortalità	Incidenza %				p value
Per eventi avversi	4	5	4	ND	
Tasso di interruzione dello studio	Incidenza %				p value
per eventi avversi	26	30	23	ND	

legenda: ND: non disponibile, NS: statisticamente non significativo, \* dato riportato da EPAR Avastin EMEA/H/C/582/II/09- agosto 2007

## 5. 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 del bevacizumab in aggiunta a chemioterapia a base di platino, nei tre sottogruppi di pazienti individuati

### 1. Pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)

Il **bilancio Benefici/Rischi** (B/R) è stato considerato INCERTO (votazione - vedi a fianco). L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia di I° linea ha comportato un miglioramento della sopravvivenza globale solo nello studio di Sandler in cui il farmaco veniva somministrato in aperto, senza confronto con il placebo. La PFS migliora in entrambi gli studi, ma laddove il bevacizumab è valutato in cieco, il guadagno non sembra rilevante dal punto di vista clinico. In entrambi gli studi, invece, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia comporta un aumento degli eventi avversi seri, con un particolare incremento delle tossicità farmaco-correlate, come ipertensione, proteinuria e sanguinamenti.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 2	incerti 7	sfavorevoli 2
-----------------	--------------	------------------

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

Positiva debole 2	Negativa debole 8	negativa forte 1
----------------------	-------------------------	------------------------

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE**

### 2. Pazienti anziani (età ≥70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)

Il **bilancio benefici/rischi** (B/R) è stato considerato complessivamente SFAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco), poiché un'analisi effettuata sulla popolazione anziana, età ≥70 anni, dello studio di Sandler (NEJM 2006) ha evidenziato che questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato, essendo solo il 25% della popolazione dello studio. Su questi lo schema paclitaxel+carboplatino+ bevacizumab determina un aumento significativo di tossicità sia ematologica che non, a fronte di un non significativo aumento in sopravvivenza globale (paclitaxel +carboplatino vs paclitaxel+carboplatino +bevacizumab 11.1 vs 11.3 mesi).

Risultato votazione bilancio B/R:

incerti 3	sfavorevoli 8
-----------	---------------

Bilancio Benefici/Rischi: **SFAVOREVOLE**

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

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa debole 1	negativa forte: 10
----------------------	--------------------

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

### **3. Pazienti non in buone condizioni generali (Performance Status $\geq 2$ )**

**Il bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato **sfavorevole** per l'assenza di dati sulla popolazione considerata, a priori esclusa dallo studio per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

incerto 1 sfavorevole: 10

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO-SFAVOREVOLE**

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

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

#### **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

Il panel ha individuato degli indicatori di monitoraggio per le raccomandazioni formulate, in particolare in questo caso sono stati identificati i range di possibile impiego del bevacizumab che corrispondono alle raccomandazioni negativa debole e negativa forte.

La **raccomandazione negativa debole** non esclude il trattamento in oggetto, ma ne limita con forza l'utilizzo in casi selezionati, comportamento clinico che deve essere accompagnato da un'informazione approfondita data al paziente per coinvolgerlo consapevolmente nel proprio percorso terapeutico.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: 10-20% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica con derivati del platino.

La **raccomandazione negativa forte** può interessare anche farmaci non inseriti in prontuario, seppur in indicazione per la patologia in esame. La raccomandazione dovrebbe porre in discussione l'operato del medico che secondo scienza e coscienza dovrebbe comunque sentirsi libero di utilizzare ugualmente il farmaco in un minimo numero di pazienti, supportando la sua condotta con l'impossibilità di offrire ulteriori alternative terapeutiche al singolo paziente in questione.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: <5% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica o dei pazienti con PS  $\geq 2$ .

#### **Implicazioni per la ricerca**

Gli schemi chemioterapici comprendenti bevacizumab prevedono l'utilizzo dell'anti VEGF anche come mantenimento al termine della terapia citotossica. Ad oggi non esistono RCT che dimostrino la reale efficacia del proseguire la monoterapia con bevacizumab fino a progressione rispetto al suo utilizzo solo in associazione alla chemioterapia (4-6 cicli).

Sarebbe auspicabile che studi di questo tipo venissero condotti.

Sarebbero, inoltre, rilevanti e utili studi sulla strategia di impiego dei diversi farmaci nel tumore del polmone.

#### **Informazioni da fornire al paziente**

Il paziente dovrebbe sempre essere ben informato sui reali benefici e potenziali effetti collaterali di un trattamento a cui sta per essere sottoposto, a maggior ragione quando la prognosi non è comunque favorevole e la sopravvivenza mediana difficilmente supera l'anno. Il clinico deve fornire al paziente degli strumenti chiari per scegliere autonomamente se accettare o meno un trattamento chemioterapico che potrebbe aggiungere solo pochi giorni di sopravvivenza a fronte di effetti collaterali, anche non pesanti, pur sempre presenti.

## Bibliografia

Ardizzoni A et al. "Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis". *J Natl Cancer Inst.* 2007; 11:828-9

Stinchcombe TE e al. Current Treatment for advanced stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 233-241

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology "Non-Small Cell Lung Cancer" V.2.2009. Disponibile on-line: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Ultimo accesso il 24/09/2009.

D'Addario G et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2009; 20: iv68–iv70.

Trotti A et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncology* 2007;7:613-24

EMA. Avastin-H-582-II-09. Scientific Discussion

Sandler A et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.

Reck M et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 27:1227-1234.

Ramalingam SS et al. Outcomes for Elderly, Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Bevacizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel: Analysis of ECOG Trial 4599. *J Clin Oncol.* 2008; 60-65.

Bologna, 1 luglio 2009