



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Bevacizumab

Nei tumori ginecologici (I linea di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 25
Settembre 2013

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 2013

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 (I linea di terapia). Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2013

Indicazione registrata EMA/AIFA

Bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio IIIB, IIIC e IV secondo la FIGO) in 1° linea.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio IIIB, IIIC e IV secondo la FIGO) in 1° linea è raccomandabile l'utilizzo di bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel?

Raccomandazione — pazienti a basso rischio

Negativa debole

Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato a basso rischio (stadio III senza residuo macroscopico postchirurgico) in I° linea, bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel non dovrebbe essere utilizzato nella maggior parte delle pazienti.

Raccomandazione formulata sulla base di:

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

rapporto benefici/rischi: **incerto** **K**

Raccomandazione — pazienti ad alto rischio

Positiva debole

Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato ad alto rischio (stadio III° con residuo post chirurgico macroscopico e IV°, secondo la FIGO) in I° linea bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informate e motivate).

Raccomandazione formulata sulla base di:

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

rapporto benefici/rischi: **incerto/favorevole** **KJ**

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede che il farmaco bevacizumab sia utilizzato in combinazione con carboplatino e taxolo all'incirca nel 10-20% della pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato a basso rischio in I° linea. Nelle pazienti ad alto rischio con residuo postchirurgico macroscopico (alto rischio) l'utilizzo atteso del bevacizumab è invece attorno al 50-60%.

Il Panel suggerisce inoltre di considerare, come ben supportata dai dati dello studio europeo ICON7, il dosaggio di 7.5 mg/kg che ha mostrato benefici analoghi a quelli del dosaggio più elevato 15 mg/kg.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio IIIB, IIIC e IV secondo la FIGO) in 1° linea è raccomandabile l'utilizzo di bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

GOG-0218. Burger RA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Eng J Med 2011; 365; 26: 2473-83

Studio RCT di fase III in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 1873 donne affette da carcinoma ovarico in stadio III (con residuo) o IV sottoposte a debulking sono state randomizzate a ricevere CT (carbo AUC 6 più paclitaxel 175 mg/mq) più placebo, o CT più bevacizumab 15 mg/kg nella fase iniziale seguito da placebo di mantenimento, oppure CT più bevacizumab sia in fase iniziale che come mantenimento. La PFS mediana (obiettivo primario modificato nel corso del trial [inizialmente OS]) è stata di 10.3 mesi nel gruppo di controllo, di 11.2 mesi nel gruppo con bevacizumab solo nella fase iniziale e di 14.1 mesi nel gruppo che continuava bevacizumab anche nella fase di mantenimento. Relativamente al gruppo di controllo la riduzione del rischio di progressione o morte è stato del 10% per il gruppo con bevacizumab nella fase iniziale e del 29% nel gruppo con bevacizumab continuativo ($P < 0.001$). Al momento dell'analisi il 76% delle pazienti era ancora vivente per cui non si sono rilevate differenze significative in termini di sopravvivenza nei 3 gruppi. L'aggiunta di bevacizumab solo nella fase iniziale ha richiesto un trattamento per l'ipertensione nel 16.5% delle pazienti e nel 22.9% del gruppo con bevacizumab continuativo, rispetto al 7.2% del gruppo di controllo. Perforazioni gastrointestinali si sono verificate nel 1.2% del gruppo di controllo, nel 2.8% del gruppo con bevacizumab nella fase iniziale e nel 2.6% delle pazienti trattate con bevacizumab continuativo.

ICON7. Perren JT et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Eng J Med 2011; 365; 26: 2484-9

Studio RCT di fase III in aperto in cui 1528 pazienti affette da carcinoma ovarico in fase iniziale ad alto rischio (I-IIA a cellule chiare e G3, 10%) e in stadio IIb-IV sono state randomizzate, dopo la chirurgia, a ricevere CT con carboplatino AUC 5-6 più paclitaxel 175 mg/mq con o senza bevacizumab alla dose di 7.5 mg/kg per un anno di trattamento. La PFS (outcome principale) dopo 36 mesi è risultata di 20.3 mesi nel braccio sottoposto a terapia standard verso i 21.8 mesi con l'aggiunta di bevacizumab (HR per progressione o morte di 0.81; 95% CI, 0.70-0.94; $P = 0.004$). L'aggiunta di bevacizumab è risultata associata a ipertensione (nel 18% dei casi vs 2%). Nell'analisi aggiornata a 42 mesi, la PFS nel braccio senza bevacizumab è stata di 22.4 mesi verso i 24.1 mesi con l'antiangiogenetico; in particolare nei pazienti ad alto di rischio di progressione (stadio III con residuo chirurgico $\cdot 1$ cm) la sopravvivenza libera da progressione è migliorata di 3.6 mesi, con un miglioramento della sopravvivenza mediana di 7.8 mesi (28.8 vs 36.6 mesi).

Lo studio in cieco GOG 0218 ha modificato l'outcome principale passando da OS a PFS mentre il 2° studio, ICON7, dispone solo di dati di PFS; non si dispone, quindi né si disporrà in futuro di dati sulla OS.

I risultati ottenuti dai due studi sembrano incoerenti tra i dosaggi scelti e gli analoghi benefici di PFS, che hanno portato comunque all'approvazione del dosaggio più elevato (15 mg/kg) pur a fronte di un beneficio analogo con i dosaggi bassi più spesso utilizzati (7.5 mg/kg).

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

Dopo l'analisi delle evidenze, in particolare della popolazione in cui si sono evidenziati benefici, il panel ha deciso di elaborare due raccomandazioni:

- per la popolazione a basso rischio
- per la popolazione ad alto rischio (stadi III°, con residuo postchirurgico macroscopico, e IV°)

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e delle raccomandazioni per pazienti a basso e alto rischio.

• Pazienti a basso rischio

Bilancio Benefici rischi	Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel INCERTO. (votazione: 11 incerto)
Forza della raccomandazione	La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE. (votazione: 8 negativa debole; 3 negativa forte)

• Pazienti ad alto rischio (stadi III° con residuo postchirurgico macroscopico e IV°)

Bilancio Benefici rischi	Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel INCERTO-FAVOREVOLE. (votazione: 5 incerto; 6 favorevole)
Forza della raccomandazione	La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE. (votazione: 9 positiva debole; 2 negativa debole)

Raccomandazione — pazienti a basso rischio

Negativa debole	Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato <u>a basso rischio</u> (stadio III senza residuo macroscopico postchirurgico) in I° linea, bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel non dovrebbe essere utilizzato nella maggior parte delle pazienti.
-----------------	--

Raccomandazione — pazienti ad alto rischio

Positiva debole	Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato <u>ad alto rischio</u> (stadio III° con residuo post chirurgico macroscopico e IV°, secondo la FIGO) in I° linea bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel può essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informate e motivate).
-----------------	--

Bibliografia

- Perren JT et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Eng J Med 2011;365;26:2484-9
- Burger RA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Eng J Med 2011;365;26:2473-83
- EMA. Bevacizumab (Avastin®). EPAR 2012. Disponibile on line all'indirizzo: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

J	favorevole
K	incerto
L	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).