



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Pertuzumab
Nel carcinoma mammario avanzato
HER2/neu positivo
(I linea di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 26
Settembre 2013

(pubblicato a maggio 2014)

Aggiornata alla pubblicazione della negoziazione AIFA (luglio 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 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). Pertuzumab nel carcinoma mammario avanzato HER2/neu positivo (I linea di terapia). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2013*

Indicazione registrata EMA/AIFA

Pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel è indicato in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

E' raccomandabile l'utilizzo di pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2/neu positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica?

Raccomandazione

Positiva forte

Nelle donne affette da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HER2/neu positivo, non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica, l'impiego di pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel **dovrebbe essere utilizzato** nella maggior parte delle pazienti che utilizzano trastuzumab nel trattamento del tumore della mammella metastatico.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di pertuzumab in associazione a trastuzumab e docetaxel in almeno il 70% delle pazienti affette da carcinoma mammario avanzato, HER2/neu positivo, tenendo conto che in assenza di malattia viscerale, dai dati dello studio registrativo, l'aggiunta di pertuzumab non sembra migliorare l'efficacia del trattamento standard.

Con propria determina del 12 giugno 2014, AIFA ha riclassificato pertuzumab, precedentemente disponibile in commercio come C(nn), in classe di rimborsabilità H (GU n. 143 del 23 giugno 2014). Il provvedimento entra in vigore a partire dall'08 luglio 2014.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN e dell'applicazione dell'accordo negoziale, i centri utilizzatori individuati dalla Regione, dovranno compilare le schede di registrazione, di eleggibilità e dati clinici, di richiesta farmaco e di rivalutazione, previste dal registro web sulla piattaforma AIFA.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

E' raccomandabile l'utilizzo di pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2/neu positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Cleopatra. Baselga J et al. *Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer.* *N Engl J Med* 2012;366:109-19

Studio di fase III in doppio cieco di superiorità, interessante 808 pazienti, PS0-2, di età mediana 54 aa, affette da carcinoma mammario avanzato HER2/neu positivo, non precedentemente trattato per la fase metastatica, e sottoposte a chemioterapia di I° linea con trastuzumab e docetaxel +/- pertuzumab. L'obiettivo principale era la PFS, valutata indipendentemente, e secondari l'overall survival, la PFS valutata dagli sperimentatori, la ORR e la tollerabilità. All'analisi ad interim pianificata, la PFS è risultata migliore per il braccio sperimentale di 6.1 mesi (12.4 vs 18.5 mesi; HR 0.62; 95%CI 0.51-0.75; P<0.001) mentre il numero degli eventi verificatisi (43%) ha permesso di definire un miglioramento della sopravvivenza per il braccio sperimentale non, ancora, però, statisticamente significativo. Le risposte obiettive sono state del 63% nel braccio standard mentre si sono verificate nel 80% delle pazienti sottoposte al trattamento sperimentale. L'aggiornamento dei dati pubblicato a maggio 2013 ha mostrato una sopravvivenza mediana per il braccio senza pertuzumab di 37.6 mesi, mentre per il braccio sperimentale il dato non è ancora stato raggiunto, con una riduzione del rischio di morte del 34% (34% vs 28%; HR 0.66; P=0.0008). Non si è verificato un peggioramento della tossicità cardiologica, ma l'aggiunta del pertuzumab ha comportato un aumento del 2% di diarrea, neutropenia e neutropenia febbrile. Le morti per eventi avversi sono state sovrapponibili nei due gruppi (3% vs 2%), con la neutropenia febbrile come causa principale.

L'unico studio clinico disponibile di ampie dimensioni (800 pazienti randomizzati) ha valutato come obiettivo primario la PFS, valutata da un panel indipendente. La conduzione e l'analisi dello studio sembrano ben fatte e pertuzumab ha mostrato un ampio beneficio e un buon profilo di sicurezza. Trattandosi di un solo studio si ritiene che le stime possano modificarsi con la pubblicazione di ulteriori studi e per questo motivo si ritiene di abbassare la qualità delle evidenze da alta a moderata.

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

*Bilancio
Benefici rischi*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**. (votazione: 14 favorevole)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. (votazione: 9 positiva forte; 5 positiva debole)

Raccomandazione

**Positiva
forte**

Nelle donne affette da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HER2/neu positivo, non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica, l'impiego di pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel **dovrebbe** essere utilizzato nella maggior parte delle pazienti che utilizzano trastuzumab nel trattamento del tumore della mammella metastatico.

Bibliografia

Baselga J et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012;366:109-19

EMA. Pertuzumab (Perjeta®). EPAR 2013. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002547/WC500141071.pdf (ultimo accesso 07/10/2013)

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).