

Documento PTR n.99

Raccomandazioni d'uso

**Tumore mammario metastatico
(I linea di terapia)**

Bevacizumab

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 5/2010

Rev. luglio 2011

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Indice

Composizione del Gruppo GREFO	pag. 3
Premessa	pag. 4
Sintesi Raccomandazione	pag. 5
Indicazioni registrate	pag. 6
Metodologia seguita	pag. 6
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 7
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab	pag. 7
Raccomandazione del Panel in esteso	pag. 8
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: trastuzumab	pag. 8
Valutazione della qualità delle evidenze	pag. 9
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 10
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 14
Motivazione e commenti/considerazioni del Panel	pag. 14
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 15
Informazioni da fornire al paziente	pag. 15
Bibliografia	pag. 16

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

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*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
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)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
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*

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. 5 - luglio 2010

Raccomandazioni sottoposte a rivalutazione del Panel nel marzo 2011 alla luce delle modifiche apportate dalle agenzie regolatorie Europea ed Americana (dicembre 2010).

© Regione Emilia-Romagna 2011

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.

Premessa

Il presente documento sull'utilizzo di bevacizumab nella terapia di prima linea carcinoma mammario, 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.

Tumore mammario metastatico - I linea di terapia

Bevacizumab (AVASTIN®)

Sintesi Raccomandazione

Quesito clinico

Nei pazienti con tumore mammario metastatico è raccomandabile la chemioterapia di prima linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel?

Raccomandazione

Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel **NON** deve essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia.

(Raccomandazione negativa forte, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto)

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il Panel prevede un utilizzo di bevacizumab, in aggiunta a paclitaxel, inferiore al 5% dei pazienti affetti da tumore mammario metastatico in prima linea.

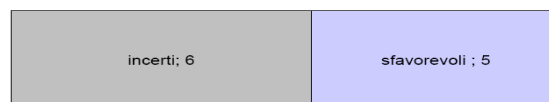
La qualità delle evidenze

è stata giudicata **MODERATA** per motivi di *incoerenza tra gli studi disponibili* in termini di entità del beneficio dimostrato sulla PFS. Seppur l'aumento della PFS con bevacizumab, è risultato statisticamente significativo in tutti gli studi, l'entità della differenza è stata di circa 6 mesi (5.9 mesi) nello studio in aperto (Miller NEJM 2007) e di circa due mesi (1.9 mesi) nello studio in cieco (AVADO, JCO 2008).

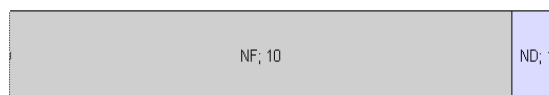
Il bilancio Beneficio/Rischio

è stato considerato **INCERTO**. Oltre all'incoerenza tra gli studi in termini di entità del beneficio (PFS), il Panel ha rilevato che In nessuno studio l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia ha comportato un aumento della sopravvivenza globale. La tossicità farmaco-specifica si è mostrata in linea con quella registrata negli studi precedenti (incidenza maggiore di eventi nel gruppo bevacizumab: ipertensione, proteinuria).

Bilancio benefici/rischi



Forza della raccomandazione



RACCOMANDAZIONE → NEGATIVA FORTE

La raccomandazione è stata definita dal Panel come negativa forte (vedi votazione a fianco)

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Indicazioni registrate EMA/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 tumore 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.

Nota: a dicembre 2010 le agenzie regolatorie (EMA e FDA) hanno diffuso un comunicato sul profilo di sicurezza del bevacizumab nel trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico; l'EMA ha ritirato l'indicazione del farmaco quando associato a docetaxel (perché i dati a supporto non mostravano più un profilo beneficio/rischio favorevole), la FDA invece, a fronte dei benefici modesti mostrati complessivamente dal farmaco ne ha ritirato l'indicazione, nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, indipendentemente dallo schema chemioterapico di associazione.

Metodologia seguita

Nella produzione delle raccomandazioni si è utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni. Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa e 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 i singoli outcome essenziali presentano giudizi di qualità diversi tra loro, 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 votazione 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 noti e degli eventuali problemi di trasferibilità e fattibilità, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della forza della raccomandazione.

Di seguito si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione delle raccomandazioni.

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione della qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

1. Contesto attuale e Linee Guida disponibili

In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è di 139/100.000/anno e la mortalità è di 32/100.000/anno. Tale incidenza è in aumento, più evidente al Nord, ma la mortalità è in calo su tutto il territorio. Il tumore duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune e comprende dal 70 all'80% di tutti i casi, seguito dal carcinoma lobulare. Il tumore della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinicopatologiche possono presentare un percorso clinico diverso. I fattori a oggi validati che si sono dimostrati importanti dal punto di vista prognostico ed utili dal punto di vista predittivo per il trattamento sono: le dimensioni del tumore, lo stato dei linfonodi ascellari, il grading istologico, il tipo istologico, lo stato dei recettori ormonali, l'età della paziente (<35 aa: prognosi peggiore) e la sovraespressione di HER2 (presente in ~ 20-30% dei tumori mammari). La quasi totalità delle pazienti a cui viene diagnosticato un tumore della mammella può andare incontro ad un trattamento radicale, dal momento che solo il 7% risulta metastatico all'esordio. Però nell'arco dei 10 anni successivi ~ il 30% delle pazienti con linfonodi ascellari negativi alla diagnosi (N-) ed il 70% di quelle con linfonodi ascellari positivi (N+) presenteranno una ripresa di malattia.

Allo stato attuale delle conoscenze il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo, con poche pazienti lungo sopravvivenenti (<20% a 5 anni, 2-3% a 10 anni). In presenza di recettori ormonali positivi e malattia poco aggressiva (es. solo metastasi ossee) il trattamento di prima scelta può essere l'ormonoterapia (premenopausa: LhRha, Tamoxifene; postmenopausa: inibitori dell'aromatasi, fulvestrant). Qualora la malattia si manifesti più aggressivamente con metastasi viscerali multiple o "life-threatening", in pazienti giovani con metastasi viscerali, o con recettori ormonali negativi, la prima scelta può essere la polichemioterapia (a base di antracicline, taxani ed alcaloidi della vinca) più attiva della monochemioterapia, anche se un aumento delle risposte obiettive raramente si traduce in un miglioramento della sopravvivenza globale, che viene influenzata dai trattamenti attuati alla progressione nelle linee successive.

L'angiogenesi è un fenomeno alla base della crescita e della metastatizzazione di tutti i tumori solidi. Come per altre neoplasie, anche nei tumori della mammella aumentati livelli di VEGF (vascular endothelial growth factor) sono stati associati a una peggior prognosi, indipendentemente dallo stato linfonodale. Pertanto il blocco dell'angiogenesi è alla base di molte strategie terapeutiche attualmente in corso di studio, che comprendono differenti modalità di somministrazione dei chemioterapici, l'utilizzo di anticorpi monoclonali come il bevacizumab o di piccole molecole in grado di bloccare la trasduzione intracellulare mediata da VEGF (sorafenib, sunitinib).

Le linee guida sul tumore della mammella più aggiornate al momento sono quelle NCCN (marzo 2009) ed ESMO (2009). Le LG italiane AIOM (aggiornate a ottobre 2009) hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO e canadesi del Cancer Care Ontario non risultano aggiornate. Il NICE al momento non si è espresso sul Bevacizumab in prima linea nel MBC dal momento che lo Sponsor non ha ancora sottoposto la documentazione richiesta.

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

- 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 outcomes critici la qualità della vita. In generale, 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 di 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:

Gli studi registrativi sono due, uno americano (E2100; Miller, NEJM 2007), l'unico pubblicato, l'altro europeo, BO17708 (AVADO; Miles, JCO 2008), al momento disponibile solo come abstract. Inoltre all'ultimo ASCO (2009) è stato presentato come abstract un terzo studio di fase III (RIBBON-1; Robert, JCO 2009) sulla stessa tipologia di pazienti, i cui risultati si dimostrano in linea con quelli dei due precedenti trial.

Lo studio E2100 è uno studio randomizzato, in aperto, di fase III, che include 722 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, HER2- (o HER2+ ma già trattate con trastuzumab) non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata. E' uno studio di superiorità in aperto a due bracci, in cui si confronta bevacizumab alla dose di 10 mg/kg ai gg 1 e 15 vs nessun trattamento in aggiunta al paclitaxel (90 mg/m² ai gg 1, 8, 15 ogni 28). Nello studio E2100 è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo con bevacizumab in termini di progressione libera da malattia (PFS), con un guadagno di 5.9 mesi (11.8 vs 5.9 mesi, P<0.001). Lo studio non ha mostrato differenze, statisticamente significative, in termini di sopravvivenza globale (26.7 mesi vs 25.2 mesi, P=0.16).

L'aggiunta di bevacizumab al solo paclitaxel in somministrazione settimanale non ha modificato la tossicità ematologica, gastrointestinale e muscoloscheletrica, mentre si è verificato un aumento nei gradi 3 e 4 di neuropatia (23.6% vs 17.6%, P= 0.03) e fatigue (8.5% vs 4.9%, P=0.04). L'ipertensione e la proteinuria sono risultate le più comuni tossicità correlate al farmaco: la prima ben controllabile con la terapia farmacologica e che ha richiesto l'interruzione del trattamento in un unico paziente, la seconda di rado clinicamente rilevante. Rari, inoltre, sono stati gli eventi emorragici e tromboembolici. Un aumento statisticamente significativo si è registrato, invece, per gli eventi ischemici cerebrovascolari (1.9% vs 0.0%, P=0.02) e per la cefalea (2.2% vs 0.0%, P=0.008).

Studi non ancora pubblicati (presentazioni a congressi in abstract)

Lo studio AVADO è un RCT di fase III, che include 736 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, HER2- non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata. E' uno studio di superiorità in doppio cieco, a tre bracci, in cui si confrontano bevacizumab 15 mg/kg, bevacizumab 7,5 mg/kg vs placebo in aggiunta al docetaxel (100 mg/m²) ogni 21 gg. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo principale dimostrando un aumento statisticamente significativo della PFS a favore di entrambi i bracci con bevacizumab: 8.8 mesi per docetaxel-bevacizumab a 15 mg/kg vs 8.0 mesi per docetaxel da solo (HR 0.61, P<0.0001) e 8.7 mesi per docetaxel-bevacizumab a 7.5 mg/kg (HR 0.69, P=0.0035). Anche in questo studio la OS non è risultata statisticamente significativa. I dati aggiornati presentati all'EMA nel luglio 2009 (data cut-off settembre 2008) a scopo registrativo, hanno confermato l'aumento statisticamente significativo della PFS a favore della dose maggiore di bevacizumab 15 mg/kg con un incremento del valore assoluto da 8,2 a 10,1 mesi (Δ 1,9 mesi) rispetto al placebo, sempre senza però modificare la OS. I pazienti sottoposti al trattamento sperimentale andarono incontro ad una maggior percentuale di eventi tossici rispetto a quelli trattati con docetaxel e placebo (75% in Bev 7,5 mg/kg + Doc e 78% con Bev 15 mg/kg + Doc vs 60% con PI+ Doc). La maggior parte di questi è da attribuirsi al taxano, mentre tra gli eventi correlati al Bevacizumab, di maggior incidenza sono stati i sanguinamenti (epistassi) e l'ipertensione (3,2% con la dose più alta di Bev vs 1,3% con il PI).

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Lo studio RIBBON-1 è un RCT di fase III, che ha arruolato 1.237 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, HER2-, non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata. E' uno studio di superiorità, in doppio cieco, in cui si confrontano diversi regimi chemioterapici a cui viene aggiunto bevacizumab 15 mg/kg ogni 3 settimane o placebo (rapporto 2:1). I regimi chemioterapici scelti sono stati capecitabina, taxano o chemioterapia a base di antracicline. I dati sulla OS non sono statisticamente significativi, gli autori giustificano il risultato in quanto al momento è stato raggiunto solo il 33% degli eventi, mentre la PFS è risultata statisticamente significativa a favore dell'aggiunta di bevacizumab a qualunque regime chemioterapico scelto, sia dopo valutazione degli sperimentatori che dopo valutazione indipendente: B-CAP vs PI-CAP 8,6 vs 5,7 mesi (p=0.0097) B-T-Ant vs PI-T-Ant 9,2 vs 8,0 mesi (p=0,0054).

Studio/Autori/ Titolo	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Miller et Al <i>N Engl J Med</i> 2007. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer	paclitaxel (90 mg/m ²) ai gg 1, 8 e 15 + bevacizumab (10 mg/Kg) ai gg 1 e 15 ogni 28 gg	paclitaxel (90 mg/m ²) ai gg 1, 8 e 15 ogni 28 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva
AVADO abstract ASCO, JCO 2008 Randomized, double blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer	<u>Braccio 1:</u> docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (7.5 mg/Kg) <u>Braccio 2:</u> docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	docetaxel (100 mg/m ²) + Pb ogni 21 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva
RIBBON-1 Abstract ASCO, JCO 2009. Trial di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo sulla chemioterapia di prima linea del tumore mammario metastatico o recidivato localmente con o senza bevacizumab	Chemioterapia + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	Chemioterapia + placebo ogni 21 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva

Studi disponibili per bevacizumab nel tumore mammario metastatico

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 Miller et al (NEJM 2007) è stato condotto in aperto su esiti come la Progression Free Survival (PFS) e l' Overall Response Rate (ORR), successivamente, su richiesta della FDA, è stata effettuata una rivalutazione dei risultati da un panel indipendente. Gli esiti dell' analisi indipendente per PFS e ORR sono risultati sovrapponibili a quelli riportati nell'analisi originaria (Gray, JCO 2009).

Il comparator utilizzato nello studio è stato il taxolo in monoterapia settimanale (ai gg 1, 8, 15 ogni 28 gg, definito come lo standard nella prima linea di trattamento per il tumore mammario metastatico o localmente avanzato).

- altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

• Coerenza tra studi

Lo studio pubblicato è uno: Miller et Al (NEJM 2007). Gli altri studi clinici, al momento, sono disponibili solo come abstract. Si osserva incoerenza in termini dell'entità del beneficio, in quanto lo studio di Miller et Al (NEJM 2007), in aperto, mostra una differenza in termini di PFS di 5.9 mesi a favore del braccio con bevacizumab rispetto a paclitaxel da solo, mentre le differenze in PFS osservate nello studio AVADO, in cieco, sono rispettivamente di 0.8 e 0.7 mesi per i bracci con i due dosaggi di bevacizumab rispetto a placebo, valore che nell'analisi aggiornata presentata all'EMA a luglio 2009 (con cut-off al settembre 2008) diventa di 1.9 mesi per il dosaggio più alto (15 mg/kg).

• Trasferibilità nella pratica clinica

Non sembrano esserci difficoltà a trasferire i risultati nella pratica clinica per quel che riguarda la tipologia di pazienti, in particolare in riferimento all'età. Lo studio MO19391 (ASCO 2009; abs 1032) ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di bevacizumab+chemioterapia in prima linea nelle pazienti anziane (<65 aa vs ≥65aa) affette da carcinoma mammario metastatico. L'associazione è risultata fattibile con efficacia simile nei due gruppi. L'ipertensione è l'unico evento avverso di grado III dovuto a bevacizumab riportato più frequentemente nella coorte di pazienti anziane rispetto a quella delle pazienti più giovani. L'incidenza di tossicità farmaco specifiche si è mostrata in linea con quella registrata negli studi precedenti.

Sulla base, invece, delle caratteristiche della malattia, entrambi gli studi registrativi non prevedono analisi per sottogruppi, pertanto non è possibile delineare un tipo di tumore che rispetto ad un altro, possa giovare dell'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia. Per quello che riguarda lo stato di HER2, lo studio di Miller comprende anche una piccola quota di pazienti con malattia HER2+ ma già andata in progressione ad un precedente trattamento con trastuzumab (1,4% HER2+ e 6,2% HER2 non noto nel braccio paclitaxel-bevacizumab) mentre lo studio AVADO esclude la malattia HER2+. Pertanto questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato e i dati di efficacia di bevacizumab non possono essere direttamente trasferiti in questo gruppo di pazienti.

- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione**

Lo studio AVADO non è ancora stato pubblicato. I benefici riportati nel trial appaiono di scarso significato clinico anche se statisticamente significativi (miglioramento in PFS di 1,9 mesi), con l'aggiunta di bevacizumab 15 mg/kg a docetaxel rispetto a docetaxel più placebo. Inoltre lo studio non è potenziato per ottenere un risultato in sopravvivenza.

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata 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.

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente: **MODERATA**

Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato di **un punto:**

- per motivi di **incoerenza tra gli studi disponibili** in termini di **entità del beneficio** dimostrato sulla PFS.

Seppur l'aumento della PFS con bevacizumab, è risultato statisticamente significativo in tutti gli studi, l'entità della differenza è stata di circa 6 mesi (5.9 mesi) nello studio in aperto (Miller NEJM 2007) e di circa due mesi (1.9 mesi) nello studio in cieco (AVADO, JCO 2008) vale a dire in un range che va dalla buona o discreta rilevanza clinica alla dubbia rilevanza. Anche nello studio Ribbon 1 le differenze osservate in termini di PFS a favore del braccio con bevacizumab sono state di 2.9 mesi quando associato a capecitabina e di 1.2 mesi quando associato a antraciclina e taxano.

Il panel ha valutato come vi fosse eterogeneità dei risultati in termini di rilevanza clinica tra i diversi studi o bracci di trattamento.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab.1 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico (Miller et Al. *N Engl J Med* 2007)

Ref. Miller K.D, et Al. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:2666-76 - EPAR studio E2100		Popolazione studio	Dati Registro Tumori Modena-anno 2006	Intervento	Controllo	Durata prevista:	Criteria GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	N° pazienti (673 inclusi nell'analisi ITT)			n. pz (347)	n. pz (326)	fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi tossici intollerabili	
RCT (in aperto) di confronto fra due schemi terapeutici, stratificato per: - intervallo libero da malattia (<= 24 mesi vs > =24 mesi) - numero di localizzazioni metastatiche (< vs >= 3) - precedente chemioterapia adiuvante (si vs no) - stato dei recettori estrogenici (positivo vs negativo vs non noto)	In pazienti con carcinoma mammario metastatico, PS 0-1, confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia per la malattia metastatica. Età mediana → 56 e 55 aa PS status: 1 → ND	Età mediana: 62.3 PS status: 1 → ND Stadio IV → ND		paclitaxel (90 mg/m ²) ai gg 1, 8 e 15 + bevacizumab (10 mg/Kg) ai gg 1 e 15 ciclo ogni 28 gg	paclitaxel 90 mg/m ² ai gg 1, 8 e 15 ciclo ogni 28 gg	Nei paz. del gruppo con Beva viene prolungato il trattamento con Beva in monoterapia fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi avversi intollerabili. Follow-up mediano: 41.6 e 43.5 mesi nei due gruppi	<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input checked="" type="checkbox"/> problemi di validità <input checked="" type="checkbox"/> incoerenza tra studi: <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
BENEFICI							
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)							
				Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)		effetto	
Tutti i pazienti				Paclitaxel + bevacizumab	Paclitaxel	Relativo (95%CI)	assoluto
				11.8 mes	5.9 mesi	HR= 0.60 (p<0.001)	5.9 mesi
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)							
Tutti i pazienti				OS - Mediana (95%CI)		relativo	assoluto
				26.7 mesi	25.2 mesi	HR= 0.88 p = 0.16	NS
				Tasso di sopravvivenza a 12 mesi			
				81.2%	73.4%	p=0.01	7.8%
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)							
Tutti i pazienti (n. pazienti 347 vs 326)				36.9%	21.2%	P<0.001	15.7%
Nei pazienti con lesioni misurabili (n. paz: 492 in totale)				49.2%	25.2%	P<0.001	24%
PFS							
				PFS in mesi		Relativo (95%CI)	assoluto
sottogruppi	Stato recettoriale	ER- PR-	8.8	4.6	HR=0.53 (0.40-0.70)	4.2 mesi	
		ER+ PR-	12.6	9.3	HR=0.53 (0.58-1.33)	NS	
		ER+ PR+	14.4	8.0	HR=0.54 (0.44-0.70)	6.4 mesi	
	Età	27-49	12.5	5.5	HR=0.50 (0.38-0.67)	7 mesi	
		50-64	11.3	6.7	HR=0.56 (0.44-0.72)	4.6 mesi	
		65-85	11.9	7.9	HR=0.77 (0.54-1.09)	NS	
	Metastasi solo ossee	SI	19.7	13.0	HR=0.61 (0.33-1.11)	NS	
		NO	11.3	5.7	HR=0.57 (0.48-0.68)	5.6 mesi	
Durata mediana del trattamento				mesi			
				7.1	5.1		

Tab. 2 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico (Miller et Al. *N Engl J Med* 2007)

	Popolazione	Intervento	Controllo	
		n. pz 365 paclitaxel (90 mg/m ²) ai gg 1, 8 e 15 + bevacizumab (10 mg/m ²) ai gg 1 e 15	n. pz 346 paclitaxel 90 mg/m ² ai gg 1, 8 e 15	
popolazione di sicurezza: 711 pazienti				
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
Ematologici	Eventi di grado 3		Incidenza %	P value
	Neutropenia,	0	0.3	NS
	Anemia	0.3	0	NS
	Trombocitopenia	0	0	NS
	Neutropenia febbrile	0.5	0	NS
Emorragia	0.5	0	NS	
Non ematologici	Eventi di grado 3		Incidenza %	
	Infezioni	8.8	2.9	<0.001
	neuropatia	23.0	17.1	p=0.05
	astenia	8.8	4.6	p=0.04
	ipertensione	14.5	0	<0.001
	ischemia cerebrovascolare	0.8	0	p=0.02
	proteinuria	2.7	0	<0.001
	cefalea	2.2	0	p=0.008
	eventi trombotici	1.6	0.6	NS
	perforazione gastrointestinale	0.5	0	NS
	disfunzione ventricolare sinistra	0.8	0	NS
	artralgia	2.7	1.4	NS
	mialgia	1.6	1.2	NS
	nausea	3.3	1.2	NS
	vomito	2.7	2	NS
	stomatite	1.1	0.3	NS
	anoressia	0.5	0.3	NS
	Innalzamento della aspartatoaminotrasferasi	1.4	0.6	NS
reazioni allergiche	3	2.6	NS	
Interruzione del trattamento		Incidenza %		
Per effetti tossici		51.3%	35.9%	nd

legenda:
ND: non disponibile, NS: statisticamente non significativo

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 3 - Benefici e rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico – AVADO abstract ASCO, JCO 2008

AVADO – abstract ASCO pubblicato su JCO 2008					Durata prevista: fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi tossici intollerabili Follow-up mediano: 11 mesi	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	Controllo		
RCT	N° pazienti (736) In pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-, PS 0-1, confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia per la malattia metastatica Età > 65aa → 16-19% Età media → 53 aa (nei 3 gruppi) PS status: 1 → %	n. pz (247) docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (7.5 mg/Kg) ogni 21 gg	n. pz (248) docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	n. pz (241) docetaxel (100 mg/m ²) + Pb ogni 21 gg		<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
BENEFICI						
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)						
		Docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (7.5 mg/Kg)	docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (15 mg/Kg)	Docetaxel (100 mg/m ²) + Pb	effetto	
		Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)			Relativo (95%CI)	assoluto
Analisi originaria	8.7 mesi	8.8 mesi	8.0 mesi	HR= 0.79 (0.63-0.98); p<0.03 (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo)	0.7 mesi	
				HR= 0.72 (0.57-0.90); p=0.0099 (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo)	0.8 mesi	
Analisi aggiornata a settembre 2008*	9 mesi	10.1 mesi	8.2 mesi	HR= 0.85 (0.70-1.02) (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo) HR= 0.75 (0.62-0.91) (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo)	n.s. 1.9 mesi	
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)						
		OS – Mediana in mesi (95%CI)			Relativo (95%CI)	assoluto
Analisi aggiornata a settembre 2008*	27.6	27.6	n.d.	HR= 1.03 (0.77-1.37) (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo)	n.s.	
				HR= 0.94 (0.71-1.26) (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo)	n.s.	
Tasso di risposta globale (completa+parziale)						
		RR %			Relativo (95%CI)	assoluto
Analisi originaria	55.2%	63.1%	44.4 %	p=0.03 (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo)	10.8%	
Analisi aggiornata a settembre 2008*	55.2	64.1	45.9%	p=0.0001 (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo) n.d. n.d.	18.7% - -	

* dato riportato da EPAR-EMEA

RISCHI / EVENTI AVVERSI					
Analisi aggiornata a settembre 2008	Popolazione	Intervento	Intervento	Controllo	P value
	n. pazienti 730	n. pz (250) D+ BV 7.5	n. pz (247) D+ BV 15	n. pz (233) D+pb	
Ematologici	Eventi tutti i gradi	Incidenza %			
	Neutropenia febbrile	21.6	21.5	19.3	n.d.
	emorragie	52.4	54.7	28.3	n.d.
Non ematologici	Eventi tutti i gradi	Incidenza %			
	Eventi avversi grado 3-4-5	74.8	74.1	67.0	n.d.
	ipertensione	13.6	17.8	9.0	n.d.
	eventi tromboembolici	6	7.3	7.3	n.d.
	eventi tromboembolici arteriosi	0	0.4	0.9	n.d.
	Perforazione Gastrointestinale	0.4	0.8	0.9	n.d.
Insufficienza cardiaca	1.2	0.8	0.4	n.d.	

n.d.: non disponibile; n.s.: statisticamente non significativo

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 4- Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico – RIBBON-1 abstract ASCO, JCO 2009

RIBBON 1 – abstract ASCO							
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Controllo		Durata prevista: fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi tossici intollerabili Follow-up mediano: 15.6 mesi (coorte capecitabina) 19.2 mesi (coorte antracicline e taxani)	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)	
	N° pazienti (1237)	n. pz (824)	n. pz (413)				
RCT Stratificato per: -disease free interval - precedente terapia adiuvante - numero di siti metastatici - Antracicline o taxani o capecitabina	In pazienti con carcinoma mammario metastatico HER 2 negativo ; senza precedente chemioterapia per la malattia metastatica	Chemioterapia* + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	Chemioterapia* + placebo ogni 21 gg			<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <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	
BENEFICI							
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)							
Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)						effetto	
		Capecitabina+ bevacizumab (n. 409)	Capecitabina+ placebo (n. 206)	Taxano/Antraciclina+bev a (n. 415)	Taxano/Antraciclina+ placebo (n. 207)	Relativo (95%CI) HR= 0.68 (0.56-0.84) (p<0.001) Coorte capecitabina	assoluto 2.9 mesi
		8.6 mesi (8.1-9.5)	5.7 mesi (4.3-6.2)	9.2 mesi (8.6-10.1)	8 mesi (6.7-8.4)	HR= 0.64 (0.52-0.79) (p=0.0035) Coorte taxano/antraciclina	assoluto 1.2 mesi
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)							
OS - Mediana (95%CI)						relativo	assoluto
Dati non disponibili – riportato che non ci sono differenze di OS*						-	-
Tasso di risposta (completa+parziale)							
ORR %						relativo	assoluto
		Capecitabina+ bevacizumab (n. 409)	Capecitabina+ placebo (n. 206)	Taxano/Antraciclina+bev a (n. 415)	Taxano/Antraciclina+ placebo (n. 207)		
		35.4%	23.6%	51.3%	37.9%	p= 0.0097 Coorte capecitabina	assoluto 11.8%
						p= 0.0054 Coorte taxano/antraciclina	assoluto 13.4%

* chemioterapia: capecitabina o antracicline/ taxani

Nota: nell'abstract non sono riportati i dati di incidenza dei singoli eventi avversi.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta a paclitaxel o docetaxel.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dal Panel **INCERTO** (vedi votazione a fianco).

incerti; 6	sfavorevoli ; 5
------------	-----------------

E' stata osservata incoerenza fra gli studi disponibili per entità del beneficio: nello studio di Miller 2007 l'aumento della PFS è stato di 5.9 mesi mentre nello Studio AVADO, con l'aggiornamento dei dati a settembre 2008, di 1.9 mesi, nel RIBBON-1 di 2.9 e 1.2 mesi rispettivamente nelle coorti con capecitabina o taxano/antraciclina. In nessuno studio l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia ha mostrato un aumento della sopravvivenza globale. La tossicità farmaco-specifica si è mostrata in linea con quella registrata negli studi precedenti (incidenza maggiore di eventi nel gruppo bevacizumab: ipertensione, proteinuria).

RACCOMANDAZIONE → NEGATIVA FORTE

La raccomandazione è stata definita dal Panel come negativa forte (vedi votazione a fianco)

NF; 10	ND; 1
--------	-------

Nota: la differenza nel numero dei votanti nelle due votazioni è dovuta alla votazione effettuata in due modalità diverse (B/R→ votazione cartacea, raccomandazione→ votazione per e-mail)

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel NON deve essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia.

Motivazione e commenti/considerazioni del panel:

Il beneficio clinico che si ottiene aggiungendo bevacizumab alla chemioterapia nel trattamento della neoplasia mammaria metastatica è modesto, finora gli studi effettuati con tutti i regimi contenenti bevacizumab non hanno mostrato benefici sulla sopravvivenza.

La variabilità osservata in termini di entità del beneficio negli studi con bevacizumab e il fatto che il risultato sulla PFS è paragonabile a quello ottenuto con altri schemi terapeutici di comprovata efficacia (taxolo+gemcitabina, docetaxel+capecitabina) ha fatto esprimere il panel in modo negativo rispetto ad un uso routinario e consistente di questo farmaco.

Con le conoscenze al momento disponibili, non è possibile individuare un target specifico tumorale su cui Bevacizumab vada ad agire (interferendo prevalentemente con cellule endoteliali sane) pertanto non è possibile selezionare a priori una popolazione che più di un'altra possa giovare della sua aggiunta al trattamento. In effetti l'indicazione di utilizzo approvata risulta molto ampia e non individua sottogruppi.

Valutando, viceversa, le caratteristiche delle pazienti inserite negli studi presi in considerazione per l'elaborazione della raccomandazione, si può affermare che a oggi non è nota l'efficacia di bevacizumab nelle pazienti con patologia

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

mammaria HER2+, poichè queste erano escluse dagli studi AVADO e RIBBON1 e solo in 8 erano presenti nello studio E2100. Pertanto a differenza dell'EMA che nel capitolo 4 dell'EPAR registrativo (pag. 19) riporta "HER2 status is not expected to impact the response of patients to bevacizumab treatment; therefore, the proposed indication is not restricted to HER2 negative patients only", il panel ha deciso che le pazienti con patologia mammaria HER2+ non debbano essere trattate con Bevacizumab avendo a disposizione alternative terapeutiche di maggior e comprovata efficacia (trastuzumab, lapatinib).

Per quanto riguarda le altre 2 grandi categorie di pazienti (pazienti **HR+** candidabili a una endocrino-terapia e affette da carcinoma mammario metastatico **triplo negativo**) si è deciso che la raccomandazione debba essere unica e generale, visto che l'analisi per sottogruppi disponibile per un unico studio, mostra una sostanziale omogeneità di effetto tra le diverse caratteristiche biomolecolari, analisi esplorative e di limitata potenza statistica.

Il Panel nel formulare la raccomandazione ha tenuto conto dei seguenti aspetti:

- Nel tumore mammario **HR+** (circa il 80% delle pazienti) è possibile effettuare varie linee di trattamento sia ormonale che chemioterapico. Si tratta quindi di una categoria in cui vi sono moltissime opzioni terapeutiche di documentata efficacia in base alle diverse caratteristiche cliniche delle pazienti. Il bevacizumab in questa categoria di pazienti non deve essere utilizzato sia per la presenza di alternative terapeutiche preferibili per profilo di efficacia/sicurezza e sia per la mancata documentata efficacia in termini di sopravvivenza;

- Carcinoma mammario **triplo negativo** (circa il 15% delle neoplasie mammarie, (ref. Breast Cancer 2009 Hirota, *Clinical pathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society*): il bevacizumab potrebbe essere utilizzato limitatamente a pazienti per le quali NON è indicata una polichemioterapia in quanto già trattate in precedenza (in neoadiuvante e/o in adiuvante) con antracicline e taxani. Indicativamente la metà circa delle pazienti triplo-negative potrebbe essere candidata a una terapia con bevacizumab in prima linea.

Va comunque ricordato che l'uso di bevacizumab non è indicato nei pazienti con performance status >2 e con patologia cardiovascolari;

- Gli studi finora pubblicati o presentati a congressi hanno dimostrato discordanti benefici sulla PFS tra i diversi studi, da 1,9 mesi (AVADO) a circa 6 mesi (Miller, 2007) senza comunque un miglioramento della sopravvivenza, anche dopo diversi anni di follow-up.

Il panel ha deciso di formulare una raccomandazione unica e generale negativa, associata ad un indicatore di monitoraggio inferiore al 5%, che individua pazienti in cui per caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli (pazienti non candidabili a una polichemioterapia per precedenti trattamenti effettuati in adiuvante o neoadiuvante, oppure pazienti in cui la polichemioterapia non può essere proposta come prima scelta per rischio di tossicità cumulativa), non possano esserci alternative terapeutiche adeguate.

Pertanto, l'associazione di bevacizumab e un taxano potrebbe rappresentare una opzione terapeutica in casi molto selezionati, nelle pazienti a peggior prognosi senza adeguate alternative terapeutiche, ben informate e fortemente motivate.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

Il panel ritiene appropriato come indicatore di monitoraggio per la raccomandazione formulata un utilizzo di bevacizumab in associazione a paclitaxel **inferiore al 5%** delle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico candidate ad un trattamento di prima linea.

Informazioni da fornire al paziente:

La neoplasia mammaria in fase metastatica raramente ha un decorso sfavorevole rapido e solitamente può essere controllata per molto tempo utilizzando farmaci con differenti meccanismi d'azione in associazione o in sequenza. Non si ottiene mai però la guarigione definitiva, e con taluni farmaci di recente approvazione, il beneficio sul controllo della malattia che si aggiunge è di entità ridotta a fronte di tossicità cumulativa importante e di continui accessi in ospedale in cui effettuare il trattamento che prevede il mantenimento, a forte scapito della qualità di vita. Le pazienti

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

dovrebbero pertanto essere ben informate sulla propria prognosi e sulle possibili alternative terapeutiche, così da poter consapevolmente decidere sul proprio iter terapeutico.

Bibliografia

Linee Guida AIOM. Neoplasie della mammella. 2009. disponibili on-line all'indirizzo:

<http://www.aiom.it/Attivit%EO+Scientifica/Linee+guida/Neoplasie+della+mammella/1,350,0>,

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast Cancer. V.2.2010. Disponibile on line all'indirizzo

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Miller et Al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76

Miles D. et Al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) 2008; 20: LBA1011

Robert N. J. Et Al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27: 1005

MO19391 (ASCO 2009; abs 1032)

Gray et Al. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 4966-4972

EMA - Avastin. Scientific discussion EMEA/H/C/582/II/08. disponibile all'indirizzo:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm> (ultimo accesso novembre 2009)

EMA - Assessment report for avastin. EMEA/H/C/582/II/0024 disponibile all'indirizzo:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-H-582-II-24-AR.pdf> (ultimo accesso novembre 2009)

Albain KS et Al. "Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *JCO* 2008; 26: 3950-57