



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 25

OTTOBRE 2012

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA METASTATICO DEL COLON E DEL RETTO

All'interno:

pag.2-5
Bevacizumab
1° Linea di
trattamentopag.6
2° Linea di
trattamentopag.7
3° Linea di
trattamentopag.8-9
Cetuximab
1° Linea di
trattamentopag.10
2° e 3° Linea
di trattamentopag.11
Panitumumab
1° 2° e 3°
Linea di
trattamento

Il carcinoma del colon-retto rappresenta una delle neoplasie a maggior incidenza nei paesi industrializzati, rappresentando la seconda causa di mortalità per tumore.

In Italia nel 2011 si sono registrati 49.720 casi (rapporto AIRTUM 2011). La sopravvivenza a 5 anni è circa del 60%.

I farmaci disponibili nella fase metastatica, sia che si cerchi la reseccabilità (migliorando potenzialmente la sopravvivenza) che la sola palliazione sono **l'irinotecan, l'oxaliplatino, il 5-FU e la capecitabina**, associati alle nuove target therapies anti-VEGF (**bevacizumab**) ed anti-EGFR (**cetuximab, panitumumab**).

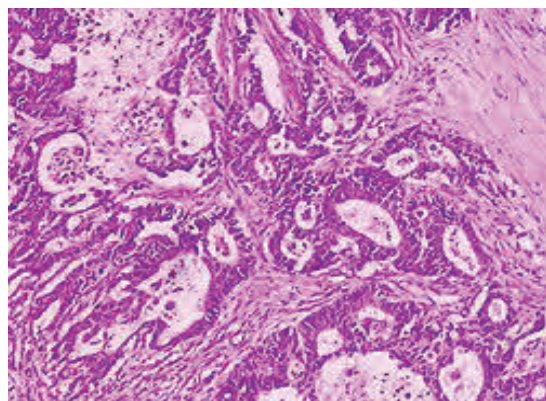
Il cetuximab può essere utilizzato per i soli pazienti con tumore EGFR positivo e con gene *kras* wild type.

Il bevacizumab è utilizzabile anche per i pazienti con tumore *kras* mutato. Per entrambi gli anticorpi monoclonali le indicazioni registrative risultano molto ampie e generali, senza riferimento a linee di trattamento o ad associazioni chemioterapiche specifiche.

L'obiettivo del presente documento è quello di esaminare le indicazioni fornite dalla letteratura ed i risultati ottenuti negli studi principali.

A volte le indicazioni fornite dagli RCT mostrano risultati negativi o gli studi possono presentare limiti metodologici. Va inoltre sottolineato come gli

studi spesso non siano facilmente trasferibili alla pratica clinica per differenze di popolazione e di trattamenti standard utilizzati; spesso la personalizzazione della terapia si fonda sull'esperienza dei singoli professionisti e sulle aspettative dei pazienti.



Sezione istologica di adenocarcinoma del colon

L'autorizzazione all'immissione in commercio dell'EMA per gli anticorpi monoclonali ha la finalità di rendere disponibili nuove alternative terapeutiche, senza però considerare il vero valore comparativo rispetto alle terapie esistenti.

Emerge così l'utilità di approfondire la valenza terapeutica delle molecole più recentemente introdotte in terapia in relazione agli esiti clinici realisticamente perseguibili e alle indicazioni d'uso registrate per formulare delle raccomandazioni d'uso condivise.

Gruppo di lavoro sui farmaci oncologici Area Vasta giuliano-isontina:

dr. Anna Arbo, dr. Rita Ceccherini, dr. Vincenzo De Pangher Manzini, dr. Paolo Faleschini, dr. Liliana Foghin, dr. Alessandra Guglielmi, dr. Giorgio Mustacchi, dr. Stefano Palcic, dr. Clara Palmieri, dr. Gabriella Pieri, dr. Aba Pettinelli, dr. Leonardo Recchia, dr. Paolo Schincariol.

Direzioni Sanitarie: dr. Adele Maggiore, dr. Marco Bertoli, dr. Giampaolo Canciani.



BEVACIZUMAB



Indicazione approvata bevacizumab: in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine e' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

Gli schemi di chemioterapia utilizzati nel carcinoma metastatico del colon-retto sono numerosi e si basano sull'impiego di oxaliplatino ed irinotecan associati con 5-fluorouracile o capecitabina (es. schemi FOLFOX, FOLFIRI, XELOX,...).

Il ruolo delle molecole target (cetuximab e bevacizumab) in I e II linea non sempre è ben definito. Lo studio che ha portato all'impiego del bevacizumab in I linea prevede un regime diverso (IFL) da quello utilizzato nella pratica clinica europea (Hurwitz, 2004). Il bevacizumab + oxaliplatino si è dimostrato promettente in II linea (Giantonio, 2005) piuttosto che in prima linea. Non sono incoraggianti i dati sul ruolo di FOLFOX + cetuximab in II linea dopo chemioterapia+bevacizumab, né tanto meno sul maggiore beneficio della combinazione dei due farmaci biologici rispetto al solo bevacizumab.

La dimensione del problema è considerevole. Circa il 40% dei pazienti con carcinoma del colon presenta una malattia metastatica.

Tutte queste considerazioni coinvolgono tutti i pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico candidati a una chemioterapia, indipendentemente dalla terapia adiuvante ricevuta.

L'uso appropriato secondo le indicazioni registrative, anche escludendo i pazienti non trattabili per motivi medici (età e/o comorbidità), comporta sicuramente un notevole impegno economico per il SSN e di conseguenza è opportuno approfondire la conoscenza dei risultati degli studi clinici per consentire un utilizzo che determini un reale e significativo vantaggio terapeutico per il paziente.



Il **bevacizumab** è un anticorpo monoclonale contro VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) che ha mostrato di possedere un'attività nei confronti del tumore colo-rettale metastatico, particolarmente in associazione alla chemioterapia. VEGF è una proteina che svolge un importante ruolo nell'angiogenesi tumorale e nel mantenimento del sistema vascolare del tumore. Il bevacizumab, legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi, impedisce a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua, e inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione, impedendo perciò la crescita tumorale.

Indicazioni cetuximab e panitumumab

Indicazione approvata cetuximab: indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon retto con espressione del recettore per il fattore di crescita (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild type), in combinazione con chemioterapia, in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan. Si considera non determinante la valutazione dell'espressione del EGFR per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento.

Indicazione approvata panitumumab: indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon retto esprimenti il recettore per il fattore di crescita (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene KRAS non mutato (wild type). Si considera non determinante la valutazione dell'espressione del EGFR per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento

1° Linea nei pazienti con tumore del colon retto metastatico o non operabile:

Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan ha un rapporto beneficio/rischio positivo

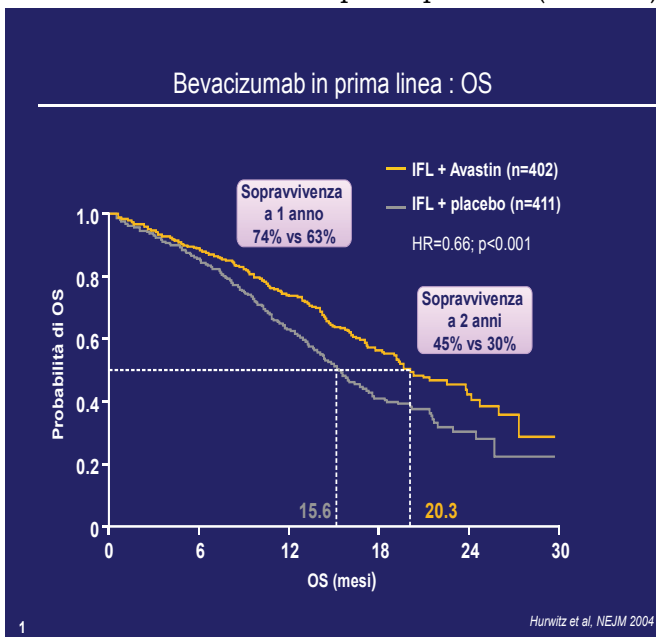
Lo studio più importante è un RCT di fase III condotto su 813 pazienti con carcinoma colon-rettale (Hurwitz et al 2004), non sottoposti precedentemente a trattamento. Alcuni di questi pazienti (n = 402) sono stati assegnati a ricevere irinotecan, fluorouracile, leucovorin (IFL) e bevacizumab (5 mg/kg ogni 2 settimane), altri (n = 411) hanno invece ricevuto solo il regime IFL. L'età media era di 59,4 anni.

Bevacizumab ha dato aumento di sopravvivenza quando associato a irinotecan, fluorouracile e leucovorin in un regime che però non era quello solitamente impiegato, il FOLFIRI, ma il regime IFL. Resta quindi un punto interrogativo sulla trasferibilità dei risultati all'associazione bevacizumab - FOLFIRI.

I dati mostrano un aumento sia della **sopravvivenza generale (OS +4,7 mesi, 15,6 mesi senza bevacizumab vs 20,3 mesi con l'aggiunta di bevacizumab, HR 0,66 con p<0,001)**, che della **sopravvivenza libera da progressione (PFS +4,4 mesi, 6,2 mesi con bevacizumab vs 10,6 mesi con bevacizumab, HR 0,54 con p<0,001)**.

I pazienti trattati con IFL + bevacizumab hanno avuto una percentuale di risposta del 44,8% contro il 34,8% dei pazienti trattati con il solo regime IFL. La durata della risposta è stata di 10,4 mesi nel gruppo a cui è stato anche somministrato bevacizumab contro i 7,1 mesi nel gruppo IFL.

Relativamente agli effetti avversi, nel braccio trattato con bevacizumab si è osservato però un aumento del 10,9% di eventi avversi di qualunque tipo di grado 3 e 4 (74% vs 84,9%). Gli eventi che hanno portato all'ospedalizzazione sono stati il 44,9% nel braccio trattato con bevacizumab rispetto al 39,6% dell'altro (Hurwitz NEJM 2004).

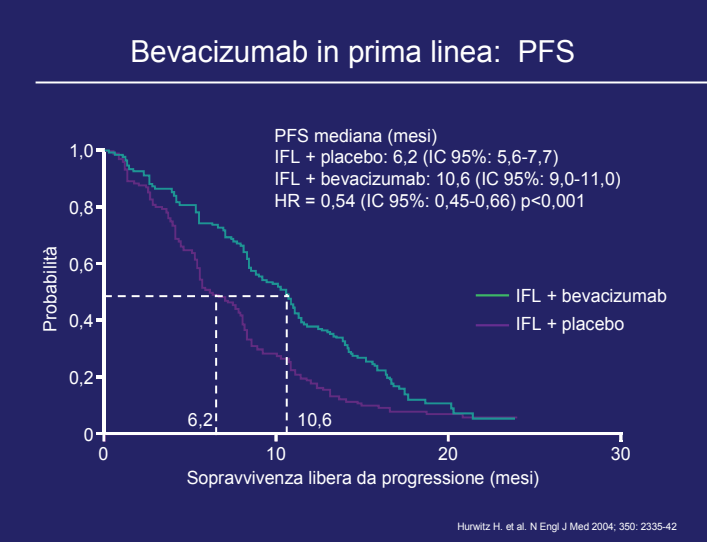


		AVF 2107 Hurwitz NEJM 2004	
		Braccio IFL +Placebo 1	Braccio IFL +Avastin ^a 2
Numero di pazienti		411	402
Sopravvivenza globale			
Tempo mediano (mesi)		15,6	20,3
Intervallo di confidenza 95%		14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Hazard ratio ^b			0,660
Valore di p			0,00004
Sopravvivenza libera da progressione			
Tempo mediano (mesi)		6,2	10,6
Hazard ratio			0.54
Valore di p			< 0,0001
Tasso di risposta globale			
Tasso (%)		34,8%	44,8%
IC 95%		30,2-39,6	39,9-49,8
Valore di p			0,0036
Durata della risposta			
Tempo mediano (mesi)		7,1	10,4
Valore di p			0,001
^a		5 mg/kg ogni 2 settimane	
^b		Riferito al braccio di controllo	

Qualità metodologica studio di Hurwitz. *Moderata*

- Risultati clinicamente rilevanti ma ottenuti con l'utilizzo di un comparator non considerato lo standard attuale.

Note: bassa trasferibilità dei risultati



Bevacizumab in prima linea in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine ha un rapporto beneficio/rischio incerto, basato su studi di fase II di qualità metodologica bassa, pertanto il suo utilizzo non viene raccomandato.

Qualità metodologica studi:
bassa

AVF 2192
AVF 0780

- Studi di fase II
- Dimensioni limitate
- AVF 0780 condotto in aperto con sbilanciamento di alcune variabili al basale
- AVF 2192 il 50% dei pazienti ha ricevuto altri trattamenti successivamente alla randomizzazione con uno sbilanciamento nei due gruppi.

AVF 2192: uno studio clinico, randomizzato, di fase II, effettuato in doppio cieco e con controllo attivo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab in combinazione con 5-FU/acido folinico nel trattamento in prima linea del cancro metastatico coloretale in pazienti non ritenuti candidati ottimali alla terapia in prima linea con irinotecan. 105 pazienti sono stati randomizzati al braccio di trattamento con 5-FU/AF + placebo e 104 pazienti al braccio di trattamento con 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg ogni 2 settimane). Tutti i trattamenti sono continuati fino alla progressione della malattia. L'aggiunta di Avastin 5 mg/kg ogni due settimane a 5-FU/AF ha determinato tassi di risposta obiettiva superiori, una sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore (9,2 vs 5,5 mesi) e una tendenza ad una sopravvivenza maggiore rispetto alla sola chemioterapia 5-FU/AF, però non significativa. (*Kabbinavar 2005*)

AVF0780: questo studio clinico, randomizzato, di fase II, con controllo attivo ed effettuato in aperto, ha valutato bevacizumab in combinazione con 5-FU/AF nel trattamento in prima linea del cancro metastatico coloretale. L'età media era 64 anni. Il 19% dei pazienti era stato sottoposto precedentemente a chemioterapia e il 14% a radioterapia. Settantuno pazienti sono stati randomizzati a ricevere il regime 5-FU/AF in bolo o la combinazione 5-FU/AF + bevacizumab (5 mg/kg ogni 2 settimane). Un terzo gruppo di 33 pazienti ha ricevuto la combinazione 5-FU/AF in bolo + Avastin (10 mg/kg ogni 2 settimane). I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia. Gli endpoint primari dello studio sono stati il tasso di risposta obiettiva e la sopravvivenza libera da progressione. L'aggiunta di Avastin 5 mg/kg ogni due settimane a 5-FU/AF ha determinato tassi di risposta obiettiva superiori, una sopravvivenza libera da progressione maggiore e una tendenza ad una sopravvivenza maggiore rispetto alla sola chemioterapia 5-FU/AF, non significativa. (*Kabbinavar 2003*). I dati relativi all'efficacia emersi negli studi AVF0780 e AVF2192, che hanno valutato l'impiego di Avastin in combinazione con la chemioterapia 5-FU/AF, sono riassunti nella tabella seguente:

	AVF0780 Kabbinavar et al JCO 2003			AVF2192 Kabbinavar et al JCO 2005	
	5-FU/AF	5-FU/AF + Avastin ^a	5-FU/AF + Avastin ^b	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin
Numero di pazienti	36	35	33	105	104
Sopravvivenza globale Tempo mediano (mesi)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
Intervallo di confidenza 95%				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Hazard ratio ^c	-	0,52	1,01		0,79
Valore di p		0,073	0,978		0,16
Sopravvivenza libera da progressione					
Tempo mediano (mesi)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Hazard ratio		0,44	0,69		0,5
Valore di p		0,0049	0,217		0,0002
Tasso di risposta globale					
Tasso (percentuale)	16,7%	40,0%	24,2%	15,2%	26%
IC 95%	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
Valore di p		0,029	0,43		0,055
Durata della risposta					
Tempo mediano (mesi)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25°/75° percentile (mesi)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

A 5 mg/kg ogni 2 settimane, B 10 mg/kg ogni 2 settimane

Bevacizumab in prima linea in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed oxaliplatino ha un rapporto beneficio/rischio incerto

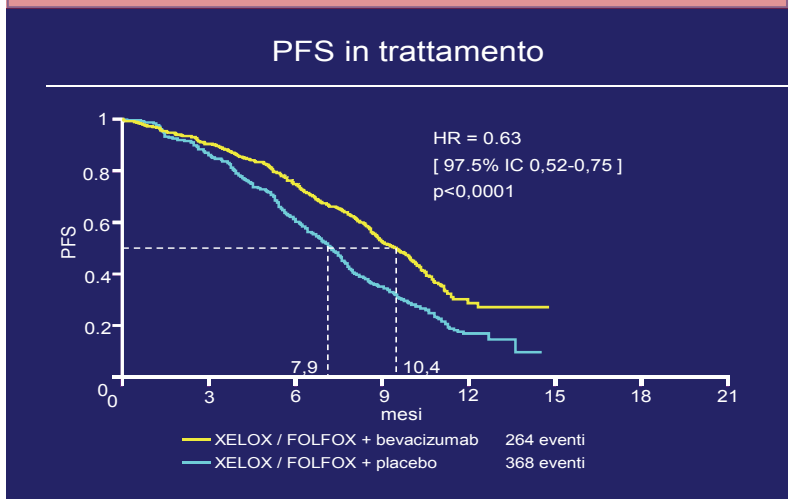
Lo studio più importante è un RCT di fase III condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab in 1401 pazienti con neoplasia colonrettale metastatica quando aggiunto in prima linea ad una chemioterapia a base di un derivato del platino (capecitabina + oxaliplatino - XELOX oppure fluorouracile/ac. folinico + oxaliplatino - FOLFOX-4).

L'endpoint principale dello studio era la PFS. **Bevacizumab in prima linea quando associato ad oxaliplatino non ha dimostrato benefici in termini di guadagno di sopravvivenza; il miglioramento di 1,4 mesi nella PFS seppur statisticamente significativo (HR=0.83 I.C. 0,72-0,95 con p=0.0023) risulta poco rilevante dal punto di vista clinico (9,4 mesi nel gruppo bevacizumab vs 8 mesi nel braccio placebo).**(Saltz et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019).

Endpoint (mesi)	FOLFOX-4 o XELOX + Placebo (n=701)	FOLFOX-4 o XELOX + Bevacizumab (n=699)	Valore di p
Endpoint primario			
PFS mediana	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (IC 97.5%)a	0,83 (0,72-0,95)		
Endpoint secondari			
PFS mediana (in trattamento)	7,9	10,4	< 0,0001
Hazard ratio	0,63 (0,52-0,75)		
Tasso di risposta globale (valutazione dello sperimentatore)	49,2%	46,5%	0,3
Sopravvivenza mediana globale	19,9	21,2	< 0,0769
Hazard ratio	(0,89 (0,76-1,03))		

Bevacizumab in prima linea quando associato ad oxaliplatino non ha dimostrato benefici in termini di guadagno di sopravvivenza; il miglioramento di 1,4 mesi nella PFS seppur statisticamente significativo (HR=0.83 I.C. 0,72-0,95 con p=0.0023) risulta poco rilevante dal punto di vista clinico (9,4 mesi nel gruppo bevacizumab vs 8 mesi nel braccio placebo).(Saltz et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019).

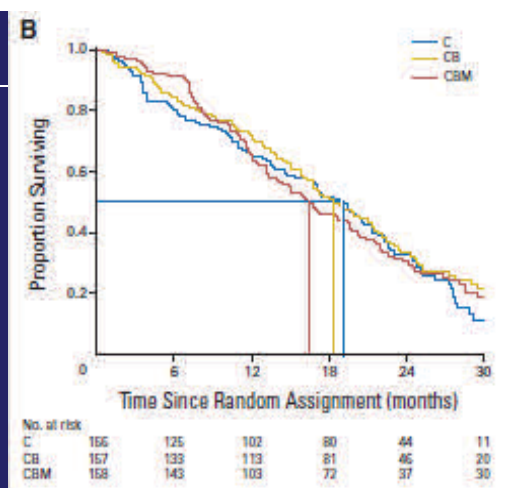
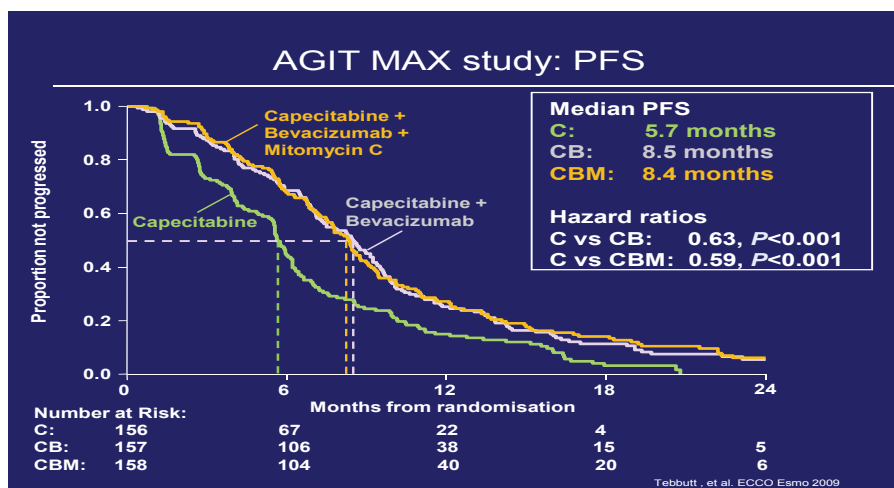
Qualità metodologica: alta
Lo studio presenta dimensioni adeguate per valutare sia la PFS che l'OS e la valutazione è stata fatta da un panel indipendente.



Bevacizumab in prima linea in aggiunta alla chemioterapia con capecitabina ha un rapporto beneficio/rischio incerto

Uno studio di fase III in aperto ha arruolato 471 pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico randomizzati a ricevere capecitabina, capecitabina più bevacizumab (CB) e capecitabina più bevacizumab più mitomicina (CBM). L'end point primario dello studio era rappresentato dalla PFS.

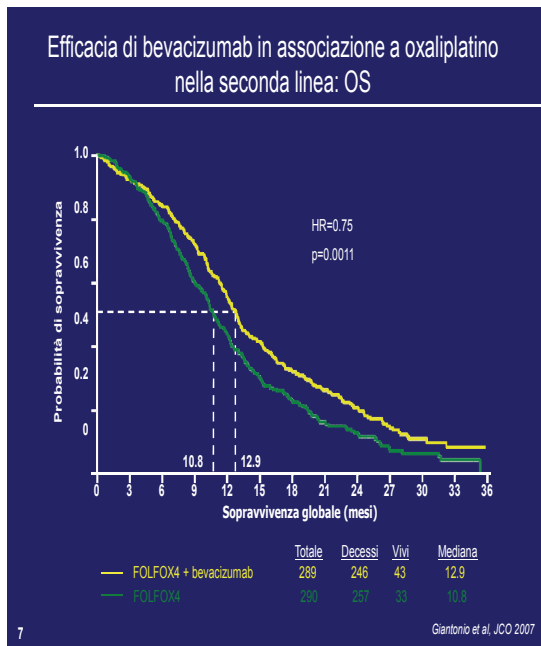
La PFS mediana era di 5,7 mesi per capecitabina, 8,5 mesi per capecitabina più bevacizumab e 8,4 mesi con CBM. **L'aggiunta di bevacizumab non portava ad un aumento in termini di sopravvivenza.** (Tebbutt NC et al *JCO* 2010)



2° Linea nei pazienti con tumore del colon retto metastatico o non operabile:

Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed oxaliplatino ha un rapporto beneficio/rischio positivo

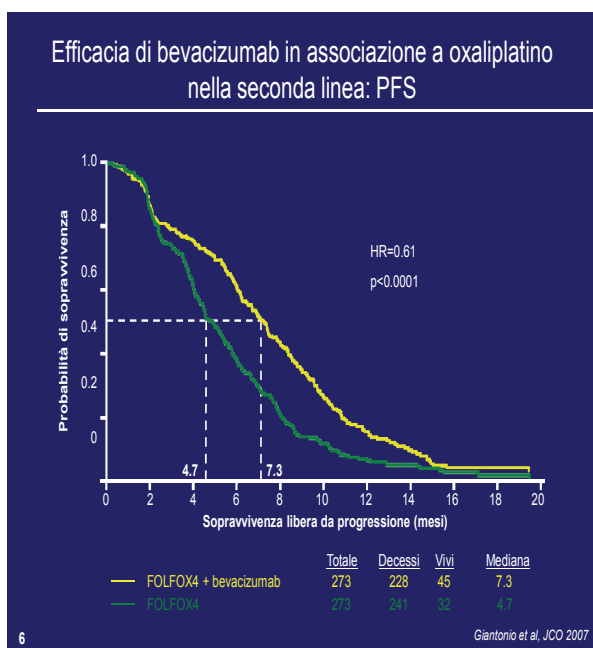
Si tratta di uno studio randomizzato di fase III in aperto, che ha arruolato 820 pazienti già progrediti ad un precedente trattamento per la fase metastatica con fluoropirimidine ed irinotecan. L'obiettivo principale dello studio era valutare l'efficacia sulla sopravvivenza di bevacizumab 10 mg/kg aggiunto a FOLFOX4. Obiettivi secondari erano la PFS e la tossicità. Il bevacizumab ha migliorato sia la PFS che la sopravvivenza; anche le risposte obiettive sono risultate statisticamente migliori (22,7% vs 8,6%). **L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino in pazienti già pretrattati ha documentato una sopravvivenza mediana di 12.9 mesi per i pazienti trattati con FOLFOX + bevacizumab verso i 10.8 mesi per il braccio di controllo.** La PFS è risultata di 7,3 vs 4,7 mesi. (Giantonio et al 2007)



Qualità metodologica studio di Giantonio et al.

Moderata

- Condotta in aperto
- Mancanza revisione indipendente
- Il dosaggio impiegato (10 mg/kg) è doppio rispetto a quello valutato negli studi in prima linea.



Complessivamente l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia ha comportato un aumento di tossicità degli eventi avversi di grado 3° e 4° (+14%, in particolare sono aumentati neuropatia, ipertensione, sanguinamenti ed emesi).

Note: bassa trasferibilità dei risultati

Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine o con fluoropirimidine ed irinotecan, in seconda linea, ha un rapporto beneficio/rischio non definito e pertanto il suo utilizzo non viene raccomandato.

Non sono disponibili studi clinici che abbiano valutato il bevacizumab in associazione a fluoropirimidine ed irinotecan e con sole fluoropirimidine in pazienti con neoplasia del colon retto metastatico, tuttavia il farmaco risulta essere registrato per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

	Giantonio et al. JCO 2007	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4+ Avastin ^a
Numero di pazienti	291	286
Sopravvivenza globale		
Mediana (mesi)	10,8	12,9
Hazard ratio ^b	0,75 (valore di p=0,011)	
Sopravvivenza libera da progressione		
Mediana (mesi)	4,7	7,3
Hazard ratio	0,61 (valore di p < 0,0001)	
Tasso di risposta obiettiva		
tasso	8,6 %	22,7%
	(valore di p < 0,0001)	

3° Linea nei pazienti con tumore del colon retto metastatico o non operabile:

Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia, in terza linea, ha un rapporto beneficio/rischio non definito e pertanto il suo utilizzo non viene raccomandato.

Non sono disponibili studi clinici di fase III che abbiano valutato il bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine. In terza linea esistono solo studi che vengono considerati complessivamente di qualità bassa e non permettono di stabilire chiaramente stime su benefici e rischi del trattamento.

Tumore del colon retto metastatico: cosa dicono gli studi osservazionali?

Uno studio osservazionale appena pubblicato riguarda l'aggiunzione di bevacizumab alla chemioterapia tradizionale nel colon retto IV stadio. Si tratta di uno studio di coorte che si basa su un database americano (SEER), con una validità interna limitata per debolezza intrinseca del disegno (rispetto al classico RCT). Però come tutti gli studi osservazionali ha una buona validità esterna, che permette una trasferibilità delle conclusioni, a volte superiore a quella di un RCT.

Un fattore limitante deriva dal fatto che riguarda esclusivamente la realtà di cura americana, in ogni caso i risultati ripropongono gli esiti degli RCT.

I risultati sulla sopravvivenza sono modesti e documentati solo per l'associazione con irinotecan, a fronte di una tossicità importante, mentre **l'aggiunta di bevacizumab in prima linea con oxaliplatino non aumenta la sopravvivenza in misura statisticamente significativa**, HR, 0.96; 95% CI, 0.86 to 1.07, (come già evidenziato dal RCT di Saltz et al 2008). Nello studio il 67% delle associazioni era con oxaliplatino e solo il 33% con irinotecan.

L'associazione di bevacizumab invece con irinotecan aumenta invece la OS (HR, 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.97) come già emerso con lo studio di Hurwitz et al del 2004, con il piccolo dubbio sulla trasferibilità dei dati al regime FOLFIRI rispetto al dato di Hurwitz conseguito con IFL.

Sul fronte della sicurezza si registra un incremento del rischio di stroke e di perforazione gastrointestinale, ma non di eventi cardiovascolari/tromboembolici.

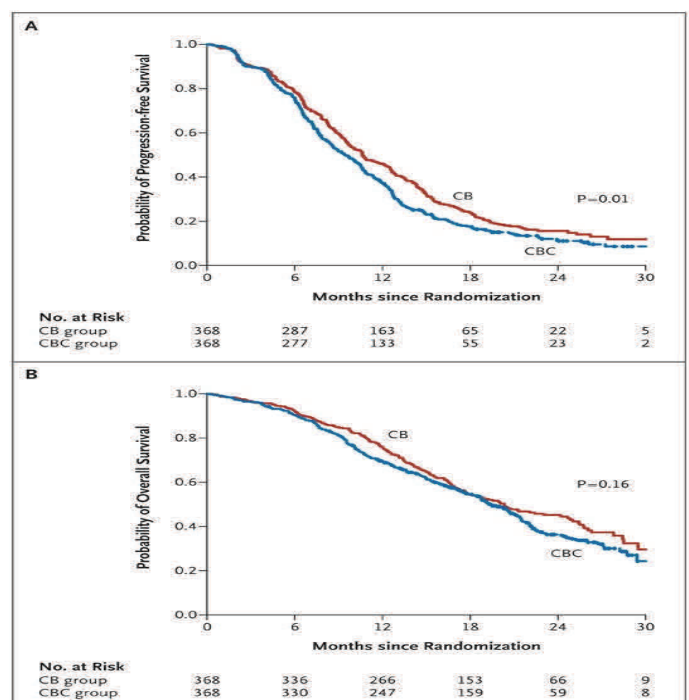
Tale studio osservazionale mostra una concordanza tra i risultati di cura conseguiti in ambito sperimentale e quelli nel real setting. (Meyerhardt J A et al. JCO 2011)

Il paziente dovrebbe partecipare in modo consapevole alla scelta del trattamento proposto anche quando siano disponibili più opzioni terapeutiche che incidono non sempre in modo rilevante sulla sopravvivenza e sono in grado di controllare la malattia, privilegiando trattamenti che non incidano sulla qualità di vita.

Tumore del colon retto: utile aggiungere cetuximab a bevacizumab?

Lo studio, denominato CAIRO-2, cui hanno partecipato 755 pazienti, ha confrontato bevacizumab + chemioterapia XELOX, cioè capecitabina più oxaliplatino (378 pazienti), rispetto a cetuximab + bevacizumab + chemioterapia XELOX (377 pazienti) in pazienti con tumore metastatico del colon retto non trattati in precedenza.

I risultati hanno dimostrato che l'aggiunta di cetuximab a bevacizumab e chemioterapia non incrementa il beneficio già raggiunto in termini di sopravvivenza libera da malattia. I pazienti trattati con bevacizumab e chemioterapia sono vissuti più a lungo senza peggioramento della malattia rispetto a quelli trattati con cetuximab, bevacizumab e chemioterapia (PFS mediana = 10,7 mesi vs. 9,4 mesi). I pazienti nel braccio contenente cetuximab hanno riportato un'incidenza di effetti collaterali gravi superiore del 10% rispetto al braccio con solo bevacizumab, risultato attribuito principalmente alla tossicità cutanea di cetuximab. Entrambi i bracci hanno riportato benefici simili in termini di sopravvivenza mediana (20,4 mesi vs. 20,3 mesi). (Tol J NEJM 2009; 360:563-572)



CETUXIMAB

1° Linea nel tumore del colon retto metastatico o non operabile, kras wild type

Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan ha un rapporto beneficio/rischio positivo (pazienti con PFS<2)

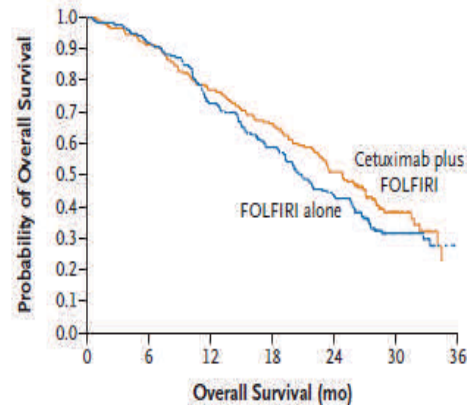
Qualità metodologica studio di Van Custem et al.

Moderata

- Condotta in aperto, sebbene la valutazione sia stata fatta da un panel indipendente.
- Analisi per sottogruppi secondo lo stato recettoriale k ras post hoc e non pianificata a priori.
- Analisi statistica senza correzioni per test multipli
- Incertezza sul valore reale della PFS. L'incremento di PFS mediano, (1,5 mesi) è inferiore alle 8 settimane che intercorrevano tra due visite di follow-up.

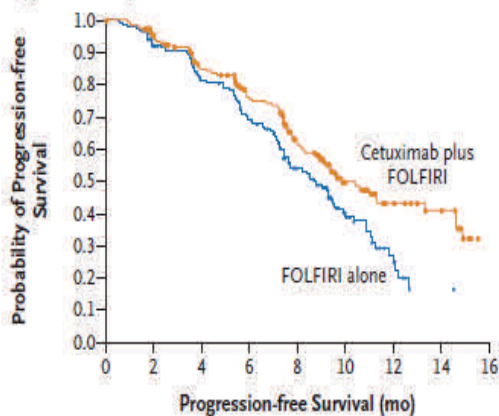
In uno studio di fase III svolto in aperto su 1.198 pazienti mai trattati precedentemente per malattia metastatica, **cetuximab in aggiunta a FOLFIRI (n= 599), ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione PFS di 0,8 mesi (HR= 0.85 I.C. 0,72-0,99 con p=0,048) rispetto il gruppo trattato con FOLFIRI (N=599) (Van Custem et al 2009).** La sopravvivenza globale (OS), endpoint secondario dello studio, non differiva in misura statisticamente significativa, così come l'altro endpoint secondario, il tasso di risposta globale che risultava pari al 46,9% e 38,7% rispettivamente, con un guadagno assoluto nella percentuale di responders nel braccio cetuximab dell' 8,2%.

D Wild-Type-KRAS Population



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Cetuximab plus FOLFIRI	172	155	129	110	83	27	5
FOLFIRI alone	176	160	125	98	72	24	7

C Wild-Type-KRAS Population



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Cetuximab plus FOLFIRI	172	151	126	101	71	42	26	16	6
FOLFIRI alone	176	146	121	97	65	29	10	4	3

La differenza in termini di sopravvivenza globale sebbene tendenzialmente favorevole al braccio cetuximab + FOLFIRI, non raggiungeva ancora la significatività statistica (HR= 0.84 I.C.0.64-1.11).

In una successiva pubblicazione (Van Custem E. et al JCO 2011) venivano resi noti i risultati aggiornati dello studio poiché nel frattempo era stato possibile stabilire lo stato di k-ras su una maggior percentuale di pazienti, dal 43% iniziale all'89% del totale degli arruolati. **Nei k-ras wild type la sopravvivenza globale mediana passava da 20,0 mesi nel gruppo FOLFIRI a 23,5 mesi del gruppo cetuximab+FOLFIRI con un guadagno assoluto di 3,5 mesi;** (HR=0,796;I.C. 0,670-0,946, p=0.0093). **La sopravvivenza libera da progressione risultava rispettivamente di 8,4 e di 9,9 mesi (HR=0.696 I.C. 0.558-0.967) con un guadagno assoluto di 1.5 mesi** e il tasso di risposta globale risultava pari al 57.3% vs 39.7% (HR=2.069 con p<0.0001), con un incremento assoluto del 17.6%, tutti derivante dall'aggiunta di cetuximab al FOLFIRI. La stessa aggiunta comportava nel braccio interessato un'incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 del 79.3% rispetto il 61% del solo gruppo FOLFIRI con un maggior numero di manifestazioni cutanee con cetuximab (19.7% vs 0.2%, p<0.001).

Un'analisi non pianificata sullo status recettoriale del k-ras, condotta in 548 pazienti dei complessivi 1198, stabiliva che in 348 lo stato recettoriale del k-ras era del tipo wild type. Non si riportano i dati nella popolazione k-ras mutata dove l'effetto del cetuximab appare dannoso.

Invece **la sopravvivenza libera da progressione** mediana per la sub popolazione k-ras wild type era di 9,9 mesi nel braccio cetuximab+FOLFIRI, rispetto a 8,7 mesi nel braccio FOLFIRI (HR=0.68 IC 0.50-0.94 con p=0,02) **con un guadagno assoluto di 1,2 mesi.** Sempre in questa sottopopolazione il guadagno conferito da cetuximab in termini di tasso di risposta globale era del 16,1% (59,3% vs 43.2% OR = 1,91 I.C.1,24-1.93).

Cetuximab in prima linea in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed oxaliplatino ha un rapporto beneficio/rischio incerto (utilizzabile in pazienti con metastasi resecabili).

Qualità metodologica studio di Bokemeyer et al.

Bassa

- Studio di dimensioni limitate (adeguato solo per valutare il tasso di risposta strumentale).
- Condotta in aperto.
- L'analisi per sottogruppi, stato di k ras, non era specificata a priori.
- Analisi statistica senza correzioni per test multipli
- Non prevede tra gli esiti principali misure di beneficio clinico quali OS e/o PFS.

Qualità metodologica studio di Maughan et al.

Moderata/alta

- Studio svolto interamente in soli due paesi, UK ed Irlanda, sebbene abbia coinvolto 111 centri ed appaia rappresentativo della realtà complessiva, piuttosto che essere riferito a pochi centri sperimentali di eccellenza.

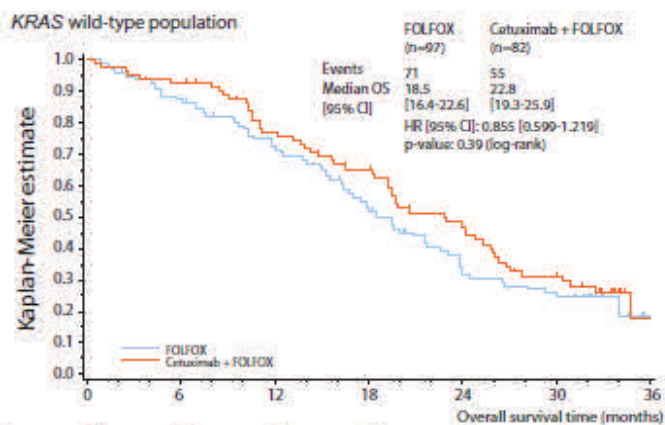
In uno studio di fase II (*Bokemeyer et al JCO 2009*) sono stati valutati gli eventuali vantaggi derivanti dall'aggiunta di cetuximab ad un regime a base di oxaliplatino e fluoropirimidine (FOLFOX-4) rispetto un braccio di controllo con FOLFOX-4, su un totale di 337 pazienti naive a trattamenti per la malattia metastatica.

In una analisi nella sottopopolazione con k-ras wild type, costituita da 134 pazienti, il tasso di risposta globale, endpoint primario, risultava del 61% vs 37%, rispettivamente con un OR 2.54 (1.24-5.23).

Il tasso di resezione chirurgica con intento curativo aumentava del 3.7%.

Il NICE acconsente l' utilizzo di cetuximab soltanto qualora a seguito della terapia si possa perseguire una resezione chirurgica delle metastasi.

In una pubblicazione successiva (*Bokemeyer et al Ann Oncol 2011*) con lo stato kras ormai stabilito nel 93,5% dei pazienti arruolati, l'aggiunta di cetuximab al FOLFOX-4 confermava un aumento nel tasso di risposta del 23% in valore assoluto, (57% vs 34% OR 2.55, $p=0.00027$) contestualmente ad un **guadagno di sopravvivenza libera da progressione**, endpoint secondario, **in valore assoluto di 1,1 mesi**, 8.3 vs 7.2 mesi (HR 0.567 $p=0.0064$). Anche la **sopravvivenza globale aumentava, senza raggiungere però la significatività statistica**, 22.8 vs 18.5 mesi (HR 0.855 $p=0.39$).



Successivamente è stato pubblicato uno studio di fase III (*Maughan et al, Lancet 2011*), che **non ha confermato i benefici dell'associazione di cetuximab alla chemioterapia di base costituita da fluoropirimidine (fluorouracile o capecitabina) + oxaliplatino**, nemmeno nei 762 pazienti con k-ras wild type dei 1630 complessivamente arruolati. **La sopravvivenza globale (OS)** risultava di 17 mesi nel gruppo cetuximab vs 17.9 mesi nel braccio chemioterapia tradizionale (HR = 1.04, IC 0.87-1.23 $p=0.67$). **La sopravvivenza libera da progressione (PFS)** era invece di 8.6 mesi in entrambi i bracci (HR= 0.96, IC 0.82-1.12, $p=0.6$). Il **tasso di risposta** invece incrementava in valore assoluto del 7% passando dal 57% del gruppo con sola chemioterapia al 64% nel gruppo cetuximab ($p=0.049$).

Lo studio Nordic (*Magne K et al, JCO 2011*), aggiunge **ulteriore incertezza sul vero valore terapeutico di cetuximab addizionato ad oxaliplatino nei k-ras wild type**. In questo RCT di fase III cetuximab è stato aggiunto al regime FU/FLOX in bolo, comunemente utilizzato nei paesi scandinavi, randomizzando 566 pazienti iniziali a tre braccia, FU/FLOX oppure FU/FLOX+ cetuximab oppure cetuximab +FU/FLOX intermittente. La **sopravvivenza libera da progressione** mediana, endpoint principale, **non risulta differente, rispetto al braccio con solo FU/FLOX, nemmeno nei k-ras wild type**: 8.7 mesi vs 7.9 mesi, $p= n.s.$ **Nessuna differenza statisticamente significativa neanche per il tasso di risposta (HR 0.55-1.69) e per la sopravvivenza globale.**

Note: bassa trasferibilità dei risultati

Qualità metodologica studio di Magne et al. Bassa/moderata

- Studio svolto in aperto
- Dimensione campionaria limitata per poter far emergere differenze di piccolo valore assoluto quale era lecito attendersi dai risultati degli studi precedenti.
- Valutazione della PFS non revisionata in via indipendente.

Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine, in prima linea, ha un rapporto beneficio/rischio non definito e pertanto il suo utilizzo non viene raccomandato.

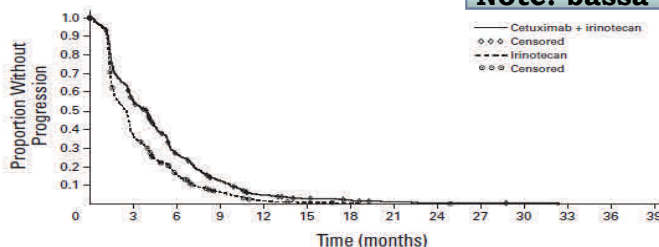
Non sono disponibili studi clinici che abbiano valutato il cetuximab in associazione con sole fluoropirimidine in pazienti con neoplasia del colon retto metastatico.

2° Linea nel tumore del colon retto metastatico o non operabile, kras wild type

Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con irinotecan ha un rapporto beneficio/rischio incerto, basato su studi di qualità metodologica bassa, pertanto il suo utilizzo non viene raccomandato.

In questo studio di fase III svolto in aperto, **l'aggiunta di cetuximab all'irinotecan rispetto al braccio con solo irinotecan (Sobrero A et al JCO 2008), non aumenta la sopravvivenza globale OS**, endpoint primario, in 1298 pazienti in progressione di malattia dopo una prima linea costituita da fluoropirimidine ed oxaliplatino, mentre la **sopravvivenza libera da progressione PFS aumenta di 1.4 mesi** (4.0 vs 2.6 mesi HR= 0.692, p<0.0001). Il tasso di risposta incrementava in misura assoluta del 12.2% passando dal 4.2% al 16.4%, (p<0.0001). Tuttavia il comparator utilizzato nello studio (irinotecan da solo) non risulta essere lo standard considerato ottimale.

Note: bassa trasferibilità dei risultati



No. patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Cetuximab + irinotecan	648	354	167	76	27	14	9	4	2	2	1	0	0	0
Irinotecan	650	230	94	33	8	4	2	1	1	0	0	0	0	0

Cetuximab + Irinotecan N = 648, No. progressed = 610, Median = 4.0 (95% CI = 3.2-4.1)
Irinotecan N = 650, No. progressed = 598, Median = 2.6 (95% CI = 2.1-2.7)

I risultati sono riferiti alla intera popolazione arruolata e non sono state effettuate analisi sullo stato del kras. Un'analisi sulla qualità della vita dimostrava un miglioramento nel gruppo cetuximab nonostante un aumento di quasi il 20% degli eventi.

Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo fluoropirimidine, con fluoropirimidine ed oxaliplatino e con fluoropirimidine ed irinotecan, in seconda linea, ha un rapporto beneficio/rischio non definito e pertanto il suo utilizzo non viene raccomandato.

3° Linea nel tumore del colon retto metastatico o non operabile, kras wild type

A riguardo sono stati pubblicati due studi, uno relativo a cetuximab in monoterapia ed uno in associazione a irinotecan.

Nel RCT di fase III svolto in aperto, **cetuximab in monoterapia (Jonker J et al. NEJM 2007), in pazienti in progressione dopo trattamenti con fluoropirimidine, oxaliplatino ed irinotecan ed intolleranti a quest'ultimo, dimostrava un aumento nella sopravvivenza globale OS rispetto al gruppo di confronto trattato con la sola terapia di supporto BSC.** (6.1 mesi vs 4.6 HR=0.77, p=0.005), **con un guadagno assoluto di 1,5 mesi.**

E' uno dei pochi RCT che non consentiva il crossover tra gruppi dopo progressione. La PFS non differiva come stima mediana 1,9 vs 1,8, mesi, ma in termini di HR era favorevole a cetuximab (HR = 0.68 IC 0.57-0.80, p< 0.001).

Lo studio è stato svolto in aperto ed la compliance dei pazienti trattati con BSC era largamente inferiore a quella dei pazienti trattati con cetuximab (43% e 67% rispettivamente, a 16 settimane di follow up). Ad un anno la sopravvivenza nel gruppo cetuximab era del 21% vs il 15% del braccio in BSC.

Su 394 pazienti dello studio di Jonker, è stato indagato successivamente lo stato mutazionale k-ras: **nei wild type cetuximab conferiva un aumento della OS**, (9.5 mesi vs 4.8 HR 0.55, p<0.001) **ed anche della PFS** (3.7 mesi vs 1.9 mesi HR 0.40, p<0.001). (Karapetis C. S. et al. NEJM 2008)

Qualità metodologica studio di Sobrero et al.

Bassa

- Condotta in aperto
- Mancanza revisione indipendente per la PFS ed il tasso di risposta globale.
- Scarsa trasferibilità per mancanza di comparator adeguato, dovuto alla mancanza dell'utilizzo di irinotecan con fluoro pirimidine.
- Mancanza sottoanalisi negli wild-type

Qualità metodologica studio di Jonker et al.

Moderata

- Condotta in aperto
- Mancanza revisione indipendente per PFS e ORR
- Analisi della popolazione Kras non pianificata (studio di Karapetis).

Qualità metodologica studio di Cunningham et al.

Bassa

- Studio di fase II
- Condotta in aperto.
- Endpoint senza rilevanza clinica (ORR)
- Assenza gruppo di controllo costituito da solo irinotecan.

Qualità metodologica studio di Douillard et al.

Moderata

- Incertezza sul valore reale della PFS. L'incremento di PFS mediano (1,6 mesi) è inferiore alle 8 settimane che intercorrevano tra due visite di follow-up.

Cetuximab in terza linea in aggiunta alla chemioterapia con irinotecan, piuttosto che in monoterapia ha un rapporto beneficio/rischio positivo.

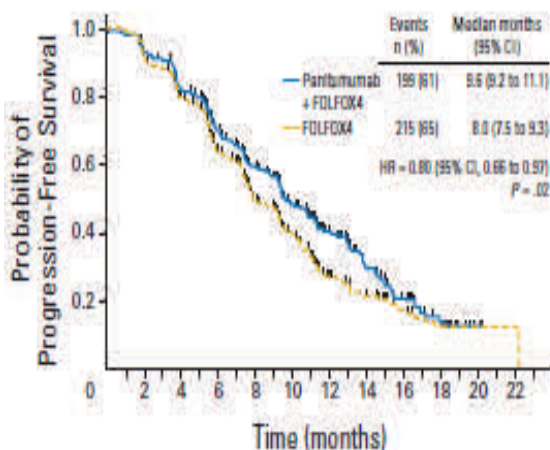
Lo studio di fase II di *Cunningham D et al (NEJM 2004)* conserva un valore prettamente storico poiché è il primo studio pubblicato con cetuximab in associazione ad irinotecan che dimostra un miglioramento in termine di ORR, endpoint primario rispetto al gruppo di confronto trattato con il solo cetuximab, 22.9% vs 10.8, $p=0.007$, nessuna differenza statisticamente significativa invece nella sopravvivenza generale.

PANITUMUMAB

1° Linea nel tumore del colon retto metastatico o non operabile, kras wild type:

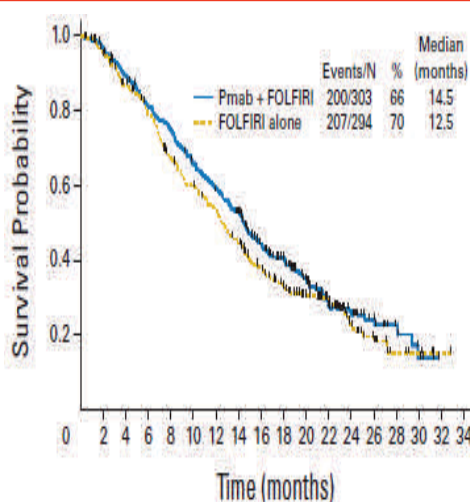
Panitumumab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino ha un rapporto beneficio/rischio incerto

In un RCT (*Douillard JY et al. JCO = 2010*) condotto in aperto su 1.183 pazienti affetti da mCRC **panitumumab in prima linea aggiunto a FOLFOX4 incrementa di 1.6 mesi** (9.6 vs 8.0 mesi HR 0.80; IC 95% 0.66-0.97, $p=0.02$) **la PFS**, endpoint principale, **rispetto al braccio di controllo FOLFOX4, nei pazienti con kras wild type. L'OS, endpoint secondario, non differisce in misura statisticamente significativa**, 23.9 vs 19.7 mesi; (HR 0.83; IC 95% 0.67-1.02, $p=0.068$). Questi dati sono stati analizzati in via prospettica secondo lo stato mutazionale kras. Il tasso di risposta globale, ORR, non differiva tra i due bracci a confronto (55% vs 48%, $p=0.068$). Il tasso di metastasectomia era del 10.5% nei pazienti trattati con panitumumab-Folfox vs il 9.4% dei trattati con solo FOLFOX, con il completamento delle resezioni ottenuto rispettivamente nel 8.3% e nel 7% dei pazienti.



2° Linea nel tumore del colon retto metastatico o non operabile, kras wild type:

Panitumumab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan ha un rapporto beneficio/rischio incerto



In un RCT (*Peeters M et al, JCO 2010*) condotto in aperto su 1.186 pazienti affetti da mCRC, **panitumumab in seconda linea aggiunto a FOLFIRI incrementa di 2.0 mesi la PFS mediana**, endpoint principale portandola da 3.9 a 5.9 mesi, rispetto al braccio di controllo FOLFIRI, nei pazienti con kras wild type (HR=0.73, IC 95% 0.59-0.90). **L'OS, endpoint secondario, non differisce in misura statisticamente significativa**, 14.5 vs 12.5 mesi (HR 0.85; IC 95% 0.70-1.04, $p=0.12$). Questi dati sono stati analizzati in via prospettica secondo lo stato mutazionale kras. Il tasso di risposta globale, incrementava con l'aggiunta di panitumumab dal 10% nel braccio con solo FOLFIRI al 35%.

3° Linea nel tumore del colon retto metastatico o non operabile, kras wild type:

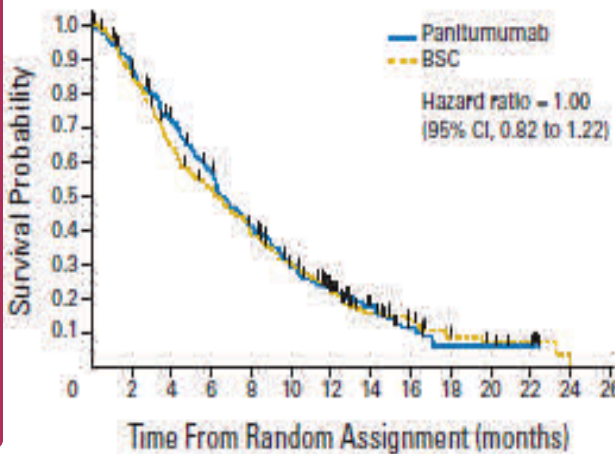
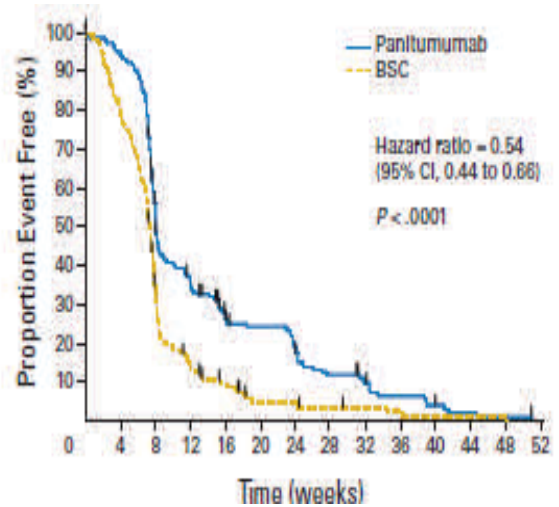
Qualità metodologica studio di Van Cutsem et al.

Moderata

- Il peso clinico da assegnare alle risposte obiettive con i farmaci biologici è in discussione visto che gli autori dello studio dimostrano, attraverso analisi accessoria, che l'80% dell'effetto complessivo in termini di PFS è attribuibile a pazienti non responders.

Panitumumab in aggiunta alla chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan ha un rapporto beneficio/rischio incerto

Panitumumab (Van Cutsem E. et al) in monoterapia rispetto alla sola BSC ha dimostrato di **umentare la PFS di 5 giorni**, in pazienti affetti da mCRC, non selezionati in base alla mutazione del gene k-ras e già trattati precedentemente con regimi a base di oxaliplatino e di irinotecan, portandolo da 7.3 settimane ad 8 settimane, (HR= 0.54% I.C., 0.44-0.66, p<0.0001). **Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella OS**, misura di esito secondaria (OS mediana 6,3 mesi con panitumumab rispetto a 6 mesi per BSC (HR=1,0; IC 95% 0,82-1,22).



Un'analisi retrospettiva (Amado RG et al. JCO 2008) dei dati di questo studio, ha concluso che i pazienti con gene kras non mutato presentano un PFS maggiore rispetto ai pazienti con gene mutato (12,3 settimane rispetto a 7,4).

La risposta obiettiva del tumore è stata calcolata secondo i criteri RECIST modificati, ad un follow-up minimo di 12 mesi. E' risultata mantenuta nel 10% dei casi in trattamento con panitumumab, rispetto a nessun paziente nel gruppo BSC.

Il presente numero è stato redatto dal gruppo di lavoro oncologico del Prontuario Terapeutico di area vasta giuliano-isontina (PTAV).

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti. I contenuti e le raccomandazioni del presente documento non precludono una diversa prescrizione motivata da parte dello specialista.



Referente per la predisposizione e la pubblicazione del "Così è se vi pare":
dr. Stefano Palcic
S.C. Assistenza Farmaceutica
Direzione Sanitaria - ASS1
Deliberazione del Direttore Generale dell'ASS1 n.191 del 7/6/2012.



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:
Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Il "Così è se vi pare" è scaricabile, citando la fonte, dal sito ASS1: www.ass1.sanita.fvg.it.

Dal 2009 approfondisce gli argomenti e le motivazioni a sostegno dell'inserimento nel PTAV dei principi attivi indicati nel trattamento di patologie rilevanti.

Il "Così è se vi pare" è stato presentato al XIX Seminario Nazionale anno 2010 "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia" - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'.
L'abstract della presentazione è pubblicato in ISTISAN Congressi, disponibile sul sito www.iss.it.