



## **RACCOMANDAZIONE PER UN USO APPROPRIATO DEI FARMACI ONCOLOGICI AD ALTO COSTO**

### **Raccomandazione n. 2 - Marzo 2011**

#### **INTRODUZIONE**

La presente Raccomandazione si pone come strumento metodologico di supporto a tutti gli operatori sanitari della rete oncologica regionale per la prescrizione dei farmaci oncologici ad alto costo.

Un impegno in tale direzione oltre ad assicurare l'appropriatezza delle prestazioni erogate contribuirà anche alla razionalizzazione delle risorse

A tal fine si è costituito, nell'ambito della Rete oncologica regionale, il Gruppo di Lavoro (GdL) per i farmaci oncologici ad alto costo+ cui è stato affidato il compito di elaborare questo documento che può essere considerato un codice di comportamento degli oncologi umbri riguardo la prescrizione di tali farmaci.

# INDICE

<b>1. PREMESSA</b> .....	3
<b>2. OBIETTIVO DELLA RACCOMANDAZIONE</b> .....	8
<b>3. AMBITI DI APPLICAZIONE</b> .....	8
<b>3.1. Pazienti</b> .....	8
<b>3.2. Destinatari</b> .....	8
<b>4. METODOLOGIA DI LAVORO</b> .....	8
<b>5. AZIONI</b> .....	9
<b>5.1. CARCINOMA DEL POLMONE</b> .....	10
<b>5.2. CARCINOMA DELLA MAMMELLA</b> .....	13
<b>5.3. CARCINOMA DEL COLON</b> .....	18
<b>5.4. CARCINOMA DEL RENE</b> .....	21
<b>5.5. CARCINOMA DELLO STOMACO</b> .....	23
<b>5.6. CARCINOMA TESTA COLLO</b> .....	24
<b>5.7. CARCINOMA DEL FEGATO</b> .....	25
<b>5.8. TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI ( GIST )</b> .....	25
<b>6. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO DELLA RACCOMANDAZIONE</b> .....	26
<b>7. AGGIORNAMENTO DELLA RACCOMANDAZIONE</b> .....	26
<b>8. CONSIDERAZIONI FINALI</b> .....	26
<b>9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI</b> .....	28
<b>10. APPENDICE</b> .....	33

## 1. PREMESSA

L'aumento progressivo della spesa sanitaria è un problema globale ed è motivato da molteplici fattori, quali ad esempio i costi delle nuove tecnologie e strumentazioni diagnostiche (anche %medical devices+), l'aumento della prevalenza di tutte le malattie in rapporto all'allungamento della vita media e alle potenziali nuove possibilità di intervento ed infine l'aumento della spesa farmaceutica.

Nell'ambito di quest'ultimo capitolo di spesa, per quanto attiene in particolare ai farmaci usati in oncologia (fino a circa 5 anni fa, prevalentemente %chemioterapici+), un significativo incremento di spesa si è avuto in questi ultimi anni con l'approvazione ed immissione in commercio di farmaci innovativi, i cosiddetti %biologici +o %targeted %il cui costo, il più delle volte, è notevolmente alto e può attestarsi, mediamente, sui 5 . 6.000 euro per mese di trattamento.

Tale aumento di spesa per la terapia moderna di una specifica patologia oncologica era già stato messo in evidenza nei primi anni del duemila per il cancro del colon in fase avanzata (**Schrag NEJM 2004**) e poi regolarmente confermato anche per altre patologie. Peraltro, già da allora si era evidenziato come il costo dei nuovi trattamenti non fosse sempre giustificato dalle spese sostenute dall'industria per lo sviluppo dei nuovi farmaci (**MC Cox JCO 2004 Ed. Lancet Oncology 2006**) e come molti di essi fossero a volte una copia di farmaci già esistenti e non sempre dotati di maggiore efficacia e minore tossicità, ma comunque sempre più costosi. Infine la qualità della documentazione scientifica a sostegno dell'introduzione di nuovi farmaci è andata progressivamente riducendosi, contemplando spesso l'analisi per sottogruppi (**Roila ed Ars et Scientia 2009**) o l'uso di endo point surrogati come il PFS (Progression Free Survival) non sempre e non da tutti considerati validi (**Fleming JCO 2009, Sargent JCO 2008**).

Infatti, una tendenza di questi ultimi anni è stata quella di cercare di accelerare il processo di approvazione di tali farmaci in risposta a legittime esigenze fatte proprie dalle società scientifiche, dalle associazioni dei pazienti e dall'opinione pubblica.

L'FDA americano, in particolare, ha adottato la procedura dell'accelerated drug approval program+basato soprattutto su dati di sola attività e non di efficacia.

Gli inevitabili e prevedibili inconvenienti sono stati quelli della rapida immissione in commercio di farmaci di dubbia efficacia, sulla base, spesso, di una bene organizzata presentazione ad un congresso prestigioso e prima della pubblicazione definitiva dei dati.

A ciò si potrebbe ovviare con il rispetto di metodologie di studio e di criteri per la pubblicazione più rigorosi (**Roila Ars et Scientia Ed n 1 2009**), cercando di elevare il valore dell'endpoint della ricerca (**Sobrero JCO 2009**) ed operando una sistematica valutazione della rilevanza clinica (**Floriani Ann of Oncology 2010**).

Senza voler entrare nel merito del dibattutissimo problema dei rapporti tra industria farmaceutica, prezzo dei farmaci, ruolo del sistema sanitario e della ricerca cosiddetta indipendente si rinvia ad alcuni articoli ed editoriali che hanno ben centrato questo argomento (**Roila Ed. Ars et Scientia n.0 2009, Apolone, Br. J of Cancer 2005**).

Come è noto, in Europa e in Italia i nuovi farmaci vengono approvati dall'EMA (Agenzia europea) e automaticamente dalle agenzie nazionali (AIFA in Italia) che devono deciderne la rimborsabilità e stabilirne il prezzo nel paese di competenza.

L'approvazione da parte delle agenzie regolatorie si basa sull'evidenza scientifica prodotta in merito all'efficacia e alla tossicità del farmaco in studio.

Tale valutazione non sempre è basata, come detto, su principi di costo-efficacia.

Una panoramica sul modo nel quale i vari paesi europei stanno cercando di operare una riduzione del costo dei farmaci è riportata nell'**Editoriale di Lancet Oncology del Luglio 2010** e di seguito sintetizzata.

**In Europa** il NICE inglese ha adottato criteri di valutazione dei farmaci alquanto restrittivi sulla base della loro costo-efficacia valutata con il QALY (Quality Adjusted Life Years). Ciò ha comportato a volte decisioni alquanto impopolari e forti reazioni dell'opinione pubblica. Come apparente diretta conseguenza il NICE ha preso decisioni incongruenti e a volte confondenti come quella di stabilire un fondo nazionale di 200 milioni di sterline per poter distribuire i farmaci non approvati. La comunità scientifica Inglese a questo proposito ha assunto decise prese di posizioni (**Editorial The Lancet 2010**).

Anche la Svezia usa l'analisi costo-beneficio, considerando nella valutazione finale anche i costi indiretti (per es perdita di produttività). Con questo sistema la Svezia ha la più bassa spesa farmaceutica pro capite (US \$ 351) in Europa.

Negli altri paesi europei si va dalla imposizione di tagli al prezzo dei farmaci del 25% in Grecia, del 10-16% in Spagna, del 40% in Irlanda (per ora limitati ai generici), oppure al rimborso allo stato del 10%, come in Germania.

La Francia, il cui sistema sanitario gode di una buona reputazione ma a costi notevoli (nel 2008 deficit di 4,4 miliardi di euro), riesce ancora a mantenere un regime che assicura a tutti la prescrizione di farmaci che si siano dimostrati clinicamente e terapeutamente utili.

Ovviamente anche nel caso della Francia stanno avanzando preoccupazioni notevoli sul livello di spesa e si stanno configurando proposte che i farmaci il cui beneficio sia marginale ed i costi eccessivi, non siano più rimborsati, ma per il prossimo futuro lo *status quo* dovrebbe prevalere.

**In Italia**, come detto, l'approvazione della rimborsabilità ed il prezzo dei farmaci sono stabiliti dall'AIFA mentre l'applicazione nelle singole Regioni varia molto in ordine ai tempi di aggiornamento dei prontuari terapeutici regionali e alla effettiva immissione sul mercato del farmaco.

Ciò porta spesso a ritardi notevoli, a sperequazioni nell'accesso alle terapie e a migrazioni sanitarie verso luoghi di maggiore efficienza o apertura che non avrebbero ragione di essere (**Russo Annals of Oncology.2010, S. Gori. Tumori 2010, 96: 1010-1015.**).

Inoltre, con lo scopo di rendere il più appropriata possibile la prescrizione di farmaci costosi, l'AIFA ha preso una iniziativa importante quale quella di coinvolgere gli oncologi nel processo di ammissione alla rimborsabilità di tali farmaci. Nasce infatti nel 2005 il **Tavolo di consultazione sui farmaci oncologici**, in collaborazione con l'**Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)**.

Come risultato di questa proficua collaborazione nell'aprile 2006 viene presentato e pubblicato online il **Registro AIFA dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio**.

Il Registro nasce come condizione all'accesso e all'utilizzo dell'innovazione piuttosto che come limitazione dell'uso terapeutico ed esprime la volontà da parte dell'AIFA di garantire, in ogni caso, l'uso dei farmaci, anche se molto costosi, ai pazienti neoplastici.

Il Registro inoltre può essere utilizzato come database di ricerca osservazionale nel senso che potrebbe fornire dati di efficacia e sicurezza nella pratica clinica e su una popolazione molto ampia, obiettivo che da più parti viene considerato di primaria importanza.

Il Registro permette inoltre il realizzarsi di nuove modalità di rimborsabilità dei farmaci oncologici:

- **Cost sharing**: sconto sul prezzo (in genere del 50%) per i primi cicli per tutti i pazienti (erlotinib, sunitinib, sorafenib per carcinoma rene, lenalidomide) e/o sul **proseguimento** delle terapie oltre un determinato numero di cicli (bevacizumab)
- **Risk sharing**: sconto (in genere del 50%) sul prezzo delle confezioni utilizzate per pazienti non responder alla prima rivalutazione (cetuximab)
- **Payment by results**: rimborso totale per i primi cicli per pazienti non responder alla prima rivalutazione (sorafenib nell'epatocarcinoma, dasatinib e nilotinib).

È ovvio che per poter raggiungere tutti questi risultati, peraltro rilevanti anche da un punto di vista economico, è necessario da parte di tutti gli operatori il rispetto delle procedure ed in particolare la corretta e tempestiva compilazione delle schede.

A ciò fa preciso riferimento la nota della Regione Umbria prot. 0131158 del 16/8/2010.

Un altro importante aspetto è quello della **prescrizione di farmaci cosiddetta "off-label"**.

Le normative di riferimento che regolano la possibilità di impiego off-label dei farmaci sono principalmente due:

- Legge n° 94/1998 (nota anche come "Legge Di Bella")
- Legge n° 648/1996

Entrambe le normative sono relative alla prescrizione di medicinali per patologie che non dispongono di valida alternativa terapeutica; tuttavia mentre la Legge n° 94/1998 pone a totale carico del paziente la prescrizione off-label, la Legge n° 648/96 consente di erogare a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), alcuni specifici farmaci, inseriti dall'AIFA in appositi elenchi, per particolari indicazioni o modalità di impiego.

In particolare, all'interno della problematica relativa all'impiego off-label dei farmaci oncologici e al fine di riportare la chemioterapia antitumorale entro binari di appropriatezza prescrittiva, l'AIFA, supportata dal tavolo oncologico, ha provveduto in linea prioritaria a stilare, per ognuno dei chemioterapici d'uso consolidato, l'elenco delle indicazioni off-label riconducibili ad una base documentale di scientificità e di evidenze cliniche. Le indicazioni riportate nell'apposito elenco aggiuntivo della Legge 648/1996, pur rimanendo formalmente sempre off-label finché la azienda farmaceutica non presenterà una apposita domanda di ampliamento delle indicazioni, sono considerate valide sul piano dell'appropriatezza terapeutica e le relative prescrizioni sono a carico del SSN.

Altre eventuali indicazioni off-label di chemioterapici antitumorali non comprese nel suddetto elenco sono soggette ai divieti e ai dispositivi sanzionatori previsti dalle Leggi finanziarie 2007 e 2008 (a tale riguardo si veda anche la delibera regionale dell'Umbria n.512 del 2/4/2007), ovvero riconducibili alle disposizioni recate dal D.M.8 maggio 2003 (G.U. n. 173 del 28 Luglio 2003) che consente l'utilizzo di un farmaco per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici (il c.d. "uso compassionevole").

Gli elenchi dei farmaci off label di uso consolidato nel trattamento di tumori solidi nell'adulto e nel bambino e nella terapia di neoplasie e patologie ematologiche, di cui alla Legge 648/1996, sono disponibili nel portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/sperimentazione-e-ricerca> (percorso: normativa di riferimento . Uso speciale dei farmaci ai sensi della L.648/96 . Farmaci off label)

Infine un altro modo per garantire ai pazienti con cancro l'opportunità di un trattamento d'avanguardia è quello dell'inclusione di detti pazienti in trials clinici che rispondano in pieno ai requisiti della validità scientifica e metodologica, della correttezza e dell'equità.

Da questo punto di vista si ricorda il programma della ROR che può essere riassunto nei seguenti punti:

- × Creazione di una commissione per la ricerca che coordini le varie attività tra i nodi della rete.
- × Programmi di ricerca comuni su tematiche di interesse generale quali : l'epidemiologia, gli studi di outcome, le metodologie di lavoro, ecc.
- × Programmi di ricerca su temi più specifici in relazione all'interesse delle singole istituzioni. Da molti anni i poli oncologici della rete, prima quello di Perugia e successivamente quello di Terni, hanno portato avanti filoni di ricerca autonoma ben definiti quali quelli per esempio sulla terapia antiemetica, sulla terapia medica del carcinoma del polmone ed anche progetti di ricerca nell'ambito dei vari gruppi cooperativi su tematiche specifiche.
- × Collaborazioni nazionali ed internazionali con società scientifiche e centri di ricerca che gli oncologi della ROR hanno già in atto da anni e che hanno rappresentato sempre un elemento di grande valenza culturale e di sistematica valorizzazione dell'oncologia umbra.

Ed è proprio grazie alla ricerca clinica sui nuovi farmaci che si è potuto anche definirne, in molti casi, un uso ottimale ricorrendo alla determinazione nella pratica clinica dei fattori predittivi di risposta. Con ciò si viene a realizzare una selezione dei pazienti che individua quelli potenzialmente sensibili al nuovo farmaco aumentando così le prospettive di efficacia e risparmiando nel contempo un trattamento inutile, costoso e potenzialmente tossico alla popolazione di pazienti catalogati *ab initio* come refrattari.

A questo scopo sono stati definiti standard di qualità a livello internazionale per garantire l'appropriatezza della determinazione e le sue indicazioni. Nel corso del testo di questo documento verranno segnalate le raccomandazioni di tipo metodologico che le Società Scientifiche AIOM e SIAPEC-IAP hanno prodotto per la determinazione dei marker predittivi nelle singole patologie.

In Umbria è disponibile un data base consolidato dei consumi farmaceutici compresi quelli relativi ai farmaci oncologici nelle singole realtà aziendali e per reparto. Tali dati indicano un aumento significativo e progressivo di spesa, soprattutto in alcune particolari situazioni.

In un'ottica di razionalizzazione delle risorse ed in considerazione dei tetti di spesa per l'assistenza farmaceutica imposti dalle vigenti normative, si è ritenuto opportuno affrontare il problema attraverso la sensibilizzazione ed il coinvolgimento di tutti gli operatori.

Si è costituito pertanto, nell'ambito della ROR, il **Gruppo di Lavoro (GdL) per i farmaci oncologici ad alto costo**, che ha avuto il compito di elaborare un documento che potesse essere considerato un codice di comportamento condiviso dagli oncologi umbri riguardo alla prescrizione di tali farmaci. Il gruppo di lavoro comprende, oltre i referenti delle strutture semplici e complesse di oncologia di tutte le aziende sanitarie della regione, anche quelli dei servizi farmaceutici, della direzione regionale sanità e del Cerpea, affinché il lavoro svolto risponda pienamente ai criteri della multidisciplinarietà.

## **2. OBIETTIVO DELLA RACCOMANDAZIONE**

**MIGLIORARE L'APPROPRIATEZZA DELLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI ONCOLOGICI AD ALTO COSTO, CONTEMPERANDO L'ESIGENZA DELLA QUALITÀ DELLE PRESTAZIONI EROGATE CON IL CONTENIMENTO DELLA SPESA**

## **3. AMBITI DI APPLICAZIONE**

### **3.1. Pazienti**

La Raccomandazione riguarda tutti i pazienti che, con diagnosi di neoplasia, necessitano di un trattamento farmacologico nell'ambito delle strutture della Rete Oncologica Regionale.

In ogni caso sia la fase diagnostica che quella terapeutica devono essere adattate al singolo paziente e formulate nell'ambito di procedure e modalità riconosciute come standard e condivise in tutto l'ambito regionale dai gruppi multidisciplinari per patologia (GOM).

### **3.2. Destinatari**

La Raccomandazione è rivolta alle Direzioni Aziendali e a tutti gli operatori sanitari che operano in ambito oncologico.

## **4. METODOLOGIA DI LAVORO**

Il Gruppo di lavoro (GdL), riunitosi una prima volta in data 28 giugno 2010, ha deciso di operare perseguendo due obiettivi fondamentali:

- Il miglioramento continuo della qualità delle cure ai malati oncologici della regione;
- Il contenimento della spesa farmaceutica attraverso l'adozione di criteri basati su dati di estrema solidità scientifica e condivisi da tutti gli operatori.

È stato quindi deciso di seguire un percorso pragmatico che tenesse conto delle conoscenze e delle esperienze professionali nel definire per quali patologie e per quali farmaci si dovesse esprimere una valutazione ed assumere una posizione possibilmente condivisa da tutti. In questa fase si è avvertita la necessità che i responsabili dei servizi oncologici coinvolgessero i referenti ed i membri dei GOM di competenza per raggiungere una concordanza di scelte ed una omogeneità di comportamento in tutta la regione.

Ne è derivata la scelta inevitabile di prendere in esame, in questo primo documento, le patologie più frequenti e a maggior impatto e i farmaci più costosi

Sono state pertanto individuate le seguenti patologie: i carcinomi del polmone, della mammella, del colon, del rene, del fegato, della testa e del collo ed i tumori stromali gastrointestinali.

Per i farmaci selezionati si riportano in appendice le schede che descrivono lo stato attuale della loro approvazione e l'indicazione terapeutica secondo la normativa vigente.

Il passo successivo è stato quello dell'analisi approfondita di quei lavori che hanno portato all'approvazione del farmaco da parte degli enti regolatori e della letteratura scientifica più recente che ne ha meglio studiato le caratteristiche di efficacia e la rilevanza clinica dei risultati.

Infine, in due successive riunioni, il GdL ha discusso collegialmente punto per punto le varie condizioni morbose e il relativo trattamento con l'obiettivo di raggiungere un consenso sulle indicazioni all'uso dei farmaci.

## 5. AZIONI

Di seguito vengono riportati i risultati delle valutazioni del GdL.

Per ogni patologia vengono brevemente descritti gli studi clinici e le indicazioni cliniche relative ad ogni farmaco esaminato.

Le conclusioni del GdL vengono riportate sotto forma di giudizio complessivo che tiene conto soprattutto dell'evidenza scientifica e della rilevanza clinica degli studi presi in esame.

## 5.1. CARCINOMA DEL POLMONE

### BEVACIZUMAB

#### Analisi della letteratura:

Sono stati individuati 2 RCT di fase 3.

Lo studio Sandler et al. (**Sandler, NEJM 2006**) (878 partecipanti) ha documentato una mediana di sopravvivenza di 12.3 mesi nel gruppo trattato con bevacizumab vs 10.3 mesi nel gruppo di controllo (HR 0.79; 95% CI, 0.67 - 0.92; P=0.003). La percentuale di sopravvivenza nel gruppo bevacizumab è risultata di 51% rispetto a 44% nel gruppo di controllo al primo anno di osservazione, e rispettivamente 23% e 15% a 2 anni. La mediana di sopravvivenza libera da malattia è risultata significativamente migliore nel gruppo bevacizumab (6.2 vs 4.5 mesi).

Lo studio di Reck (**Reck JCO 2009**) ha allocato 1043 pazienti in cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> + gemcitabine 1,250 mg/m<sup>2</sup> per 6 cicli + bevacizumab (7.5 mg/kg), vs bevacizumab (15 mg/kg), vs placebo ogni 3 settimane fino alla progressione di malattia. La sopravvivenza libera da progressione (end-point primario) era significativamente maggiore nei due gruppi trattati con bevacizumab rispetto al placebo (rispettive mediane di sopravvivenza: 6.7, 6.5, 6.1). La valutazione dell'impatto sulla sopravvivenza è stata oggetto di un'ulteriore pubblicazione (**Reck Ann Oncol 2010**) dalla quale risulta che il beneficio in PFS non si traduce comunque in un vantaggio in sopravvivenza per i pazienti trattati con bevacizumab.

#### Conclusioni:

Il GdL ritiene che i due studi pubblicati, con l'aggiunta del **bevacizumab** ad una chemioterapia convenzionale quale carboplatino + taxolo (Sandler NEJM 2006) o cisplatino + gemcitabina ( Reck Ann of Oncology 2010 ), che dimostrano ambedue un significativo aumento della percentuale di risposte e della sopravvivenza libera da progressione ma risultati contrastanti in termini di miglioramento della sopravvivenza globale (aumentata nello studio di Sandler e simile nello studio di Reck), NON supportino al momento l'uso nella pratica clinica di detto farmaco nei pazienti con carcinoma polmonare non squamoso disseminato o localmente avanzato.

### GEFITINIB

#### Analisi della letteratura:

Sono stati presi in considerazione 3 RCT:

Lo studio di Mok (**Mok NEJM 2009**) ha preso in considerazione pazienti asiatici, affetti da adenocarcinoma polmonare, non fumatori o fumatori leggeri, randomizzati a ricevere un

trattamento con gefitinib( 609 pazienti) o con l'associazione carboplatino-taxolo(608 pazienti) avendo come end point primario la sopravvivenza libera da progressione.

I risultati hanno mostrato una PFS simile nei pazienti trattati con gefitinib rispetto a quelli sottoposti a chemioterapia (5,7 versus 5,8 mesi). Nel sottogruppo di pazienti (261) che erano risultati positivi all'analisi mutazionale per l'EGFR il gefitinib determinava una PFS significativamente superiore (hazard ratio 0.48).

Lo studio di Mitsudomi (**Mitsudomi Lancet oncology 2010**) ha arruolato invece 177 pazienti dimostratisi positivi all'analisi mutazionale per l'EGFR in uno studio randomizzato che confrontava il gefitinib con l'associazione cisplatino docetaxel.

I risultati in termini di PFS hanno dimostrato un vantaggio per il braccio del gefitinib (9,2 mesi di mediana di PFS versus 6,3 mesi).

Più recentemente è stata pubblicato lo studio North-East Japan Trial (**Maemondo, NEJM 2010**) un RCT che ha allocato 230 pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico e con mutazioni di EGFR che non avevano ricevuto chemioterapia in precedenza, a ricevere Gefitinib o l'associazione Carboplatino e Paclitaxel. La sopravvivenza libera da progressione (end-point primario) è risultata significativamente maggiore nel gruppo Gefitinib che in quello chemioterapia standard (10.8 versus 5.4 mesi); ciò ha portato alla conclusione precoce dello studio. Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (mediane 30.5 mesi nel gruppo Gefitinib e 23.6 mesi in quello chemioterapia; P=0.31).

### **Conclusioni:**

Il **gefitinib** è stato approvato in prima linea nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule metastatico o localmente avanzato che esprimano una mutazione dell'EGFR ( Mok NEJM 2009 ). Il GdL ritiene che i dati recentemente pubblicati indicano in maniera chiara un beneficio dei due farmaci solo in pazienti con mutazione EGFR (Maemondo NEJM 2010 e Mitsudomi The Lancet Oncology, 2010). Il vantaggio al momento non è stato dimostrato in termini di sopravvivenza globale ma il beneficio in sopravvivenza libera da progressione ed in termini di percentuale di risposte è tale da giustificare l'uso nella pratica clinica. Pertanto il GdL decide di continuare ad utilizzare il gefitinib solo in pazienti con mutazione EGFR.

A questo proposito si fa presente che esistono linee guida nazionali elaborate dall'AIOM e dalla SIAPEC-IAP per la selezione dei pazienti e per la metodologia da utilizzare ([www.aiom.it](http://www.aiom.it) % Raccomandazioni per l' analisi mutazionale del gene EGFR nel carcinoma polmonare+) e che in base ad un accordo tra l'Azienda Ospedale di Perugia e le suddette Società scientifiche il laboratorio individuato per l'Umbria è quello dell'Oncologia Medica.

## **ERLOTINIB**

### **Analisi della letteratura:**

Lo studio che ha portato all'approvazione dell'Erlotinib in seconda linea è quello di F. Shepherd

**(Shepherd NEJM 2005 )**.

Lo studio ,randomizzato, doppio cieco, con placebo riguardava pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico, già trattato con una o due linee di chemioterapia.

L'obiettivo dello studio era quello di valutare se il trattamento con erlotinib era in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto al placebo ( random 2:1 ).

Nei 731 pazienti arruolati l'erlotinib determinava un prolungamento della sopravvivenza (6,7 versus 4,7 mesi) ed anche una migliore risposta obiettiva (8,9% verso 1%) rispetto al placebo

### **Conclusioni:**

L'erlotinib è stato approvato in seconda o terza linea senza richiesta della mutazione EGFR (Shepherd NEJM 2005). Il GdL ritiene tale indicazione valida solo se supportata dall'analisi mutazionale.

Per quanto riguarda **il mantenimento con erlotinib ( Cappuzzo, Lancet oncology 2010)** il GdL ritiene che l'efficacia sia talmente marginale da non poterne giustificare l'uso nella pratica clinica come peraltro suggerito dal tavolo oncologico dell'AIFA.

## **PEMETREXED**

### **Analisi della letteratura:**

Uno studio di fase III ha confrontato la combinazione di cisplatino più gemcitabina rispetto a quella di cisplatino più pemetrexed in prima linea in pazienti con carcinoma non a piccole cellule del polmone (**Scagliotti, JCO 2008**). I due trattamenti determinavano una simile PFS (10.3 versus 10.3). L'analisi per sottogruppi sembrava evidenziare un beneficio maggiore del pemetrexed nei pazienti con adenocarcinoma, mentre quelli sottoposti a gemcitabina presentavano un vantaggio nei pazienti con istologia squamosa.

Un altro studio RCT ha confrontato il pemetrexed con docetaxel come seconda linea di chemioterapia (**Hannan, JCO 2004**) . Lo studio non ha documentato una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (8.3 mesi nel braccio pemetrexed vs 7.9 mesi nel braccio docetaxel).

Lo studio non ha documentato una differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti a confronto in termini di qualità di vita misurata secondo la scala Lung Cancer Symptom Scale che include 6 sintomi (dolore, emottisi, dispnea anoressia, astenia e tosse) Lo studio ha documentato una minore incidenza nel braccio pemetrexed di tossicità ematologica fi grado 3 e 4, di neutropenia neutropenia ( $p < 0.001$ ), febbre neutropenica ( $p < 0.001$ ) and neutropenia con infezione documentata ( $p = 0.004$ ). Inoltre, sono state registrate minore incidenza di ospedalizzazioni per febbre neutropenia nel gruppo pemetrexed ( $n= 4$  pemetrexed e  $n=35$  per docetaxel;  $p < 0.001$ ) e minore incidenza di impiego di fattore di crescita (G-CSF;  $n=7$  per il pemetrexed vs  $n = 53$  per il docetaxel  $p < 0.001$ ).

Nessuna differenza nei due gruppi in termini di anemia, trasfusioni ricevute o trombocitopenia. Tuttavia, è stata registrata una maggiore incidenza di epatiti nel gruppo pemetrexed ( $p = 0.028$ ).

## Conclusioni:

Il **pemetrexed** è uno dei farmaci più utilizzati nella pratica clinica in Umbria. Pur con distinzioni tra gli operatori sul ruolo del pemetrexed vi è concordia sull'efficacia e soprattutto sulla scarsa tossicità (Scagliotti JCO 2010). Alcune perplessità riguardano i costi veramente elevati rispetto ai benefici clinici apportati considerando l'efficacia dei farmaci già disponibili. Il GdL ritiene pertanto di mantenere l'indicazione solo nei pazienti con adenocarcinoma in prima o seconda linea che siano di età inferiore ai 70 anni ed in buone condizioni generali (PS 0 o 1).

Il GdL ritiene di non discutere al momento farmaci non ancora approvati (**cetuximab in prima linea nel NSCLC**) o non ancora giudicati rimborsabili dall'AIFA (**mantenimento con pemetrexed**).

## 5.2. CARCINOMA DELLA MAMMELLA

### BEVACIZUMAB

#### Analisi della letteratura:

Sono stati individuati 3 studi.

Il primo studio (**Miller, NEJM, 2007**) ha confrontato il paclitaxel + bevacizumab vs paclitaxel da solo come trattamento iniziale per il carcinoma mammario metastatico in 722 donne. Lo studio ha riscontrato che la terapia combinata paclitaxel + bevacizumab ha ottenuto un risultato migliore in termini di risposta obiettiva (37% nel gruppo paclitaxel-bevacizumab vs 21% nel gruppo paclitaxel da solo;  $P < 0.001$ );. La sopravvivenza libera da progressione è risulta maggiore nel braccio di terapia combinata (mediana: 11.8 mesi con paclitaxel+bevacizumab vs 5.9 mesi con paclitaxel da solo;  $P < 0.001$ ). Nessuna *differenza* statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (mediana: 26.7 mesi con paclitaxel+bevacizumab vs 25.2 mesi con paclitaxel da solo).

Il secondo studio (AVADO) (**Miles, JCO 2010**) è un trial controllato con placebo in doppio cieco, a 3 bracci: Docetaxel più placebo, Docetaxel più Bevacizumab 7.5 mg/kg, e Docetaxel più Bevacizumab 15 mg/kg. Sono stati arruolati 736 pazienti con tumori negativi per HER-2/neu, non-trattati in precedenza con chemioterapia per tumore alla mammella metastatico.

La combinazione di bevacizumab 15 mg/kg con docetaxel ha mostrato una mediana di sopravvivenza libera da progressione significativamente superiore rispetto al docetaxel da solo (10.1 mesi con docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg versus 8.2 mesi con docetaxel da solo). Invece la combinazione di bevacizumab 7.5 mg/kg più docetaxel (Sopravvivenza libera da progressione 9.0 mesi) non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa rispetto al docetaxel da solo.

Il terzo studio (RIBBON 1) (**Robert JCO 2011**), è uno studio di fase III che randomizza la

chemioterapia a base di taxani o capecitabina o antracicline più o meno bevacizumab per il trattamento di prima linea nel carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico HER-2 negativo. Sono stati arruolate 1237 pazienti ed è stato evidenziato un vantaggio significativo in termini di PFS nelle pazienti trattate con chemio più bevacizumab mentre non c'è una differenza significativa in termini di sopravvivenza.

### **Conclusioni:**

Il GdL ritiene che i risultati dei tre studi pubblicati con l'aggiunta del **bevacizumab** al taxolo (Miller NEJM 2007 ) al docetaxel (Miles JCO 2010 ) o a vari chemioterapici (capecitabina, taxani, antracicline ), (Robert JCO 2009) che hanno dimostrato un significativo aumento della sopravvivenza libera da progressione (marcata in uno studio, quello di Miller, modesta negli altri due) senza un aumento della sopravvivenza globale non siano tali da giustificare l'uso del bevacizumab come terapia standard. A questo va aggiunto che gli enti regolatori hanno rivalutato la loro posizione circa la loro precedente approvazione. In particolare la FDA a dicembre 2010 ha ufficialmente comunicato di avere iniziato la procedura per la revoca dell'approvazione che richiederà tempo e che permetterà comunque ricorsi e supplementi di documentazione. In Europa l'EMA ha mantenuto l'approvazione ma solo per il bevacizumab in associazione al paclitaxel mentre il NICE, con la final guidance del 23 febbraio 2011 non ne raccomanda l'uso sulla base del limitato ed incerto beneficio per i pazienti in rapporto al mancato aumento di sopravvivenza ed alla potenziale compromissione della qualità di vita. A questo proposito una recentissima metanalisi ha messo in evidenza una tossicità letale non trascurabile, specialmente quando il bevacizumab è associato ai taxani o ai derivati del platino, prevalentemente legata a emorragie, neutropenia, perforazione intestinale ( **Ranpura JAMA 2011** )

Il tutto ha determinato un acceso dibattito nella comunità scientifica ( **Ocana JCO 2011** ) ed anche nell'opinione pubblica.

Infine un recente editoriale del **Lancet Oncology (dic 2010)** mette in evidenza una possibile sovrastima del risultato del bevacizumab come presentato nello studio di Miller mentre un altro editoriale sulla stessa rivista ( **Lancet Oncology settembre 2010** ) raccomandava cautela nell'approvare e prescrivere farmaci la cui dimostrazione di efficacia ed innocuità non fosse del tutto convincente.

Pertanto, in considerazione di tutte queste incertezze e della continua evoluzione delle evidenze scientifiche e della posizione dei principali enti regolatori, il GdL ritiene al momento che i benefici del bevacizumab nel carcinoma mammario metastatico non siano tali da giustificarne l'uso nella pratica clinica.

## TRASTUZUMAB e LAPATINIB

### Analisi della letteratura:

Si riportano i lavori fondamentali che hanno portato all'approvazione del trastuzumab nelle diverse indicazioni.

Il lavoro di Slamon (**Slamon NEJM 2001**) ha valutato il ruolo del trastuzumab in prima linea per pazienti con carcinoma della mammella metastatico che iperesprimeva HER2.

Le pazienti venivano randomizzate a ricevere o meno trastuzumab associato a chemioterapia alternativa alla precedente terapia adiuvante. L'aggiunta del trastuzumab determinava un significativo vantaggio in termini di PFS ( mediana di 7,4 v 4,6 mesi ) e di OS ( mediana di 25,1 v 20,3 mesi ) oltre a un maggior tasso di risposte.

Il lavoro di Romond (**Romond NEJM 2005**) presenta i risultati combinati di due studi che confrontavano la chemioterapia adiuvante a base di ciclofosfamide e doxorubicina seguite da taxolo con o senza trastuzumab in un totale di 3676 pazienti operate di carcinoma mammario con HER2 iperespresso.

Complessivamente la sopravvivenza senza malattia mostrava una differenza assoluta del 12% a tre anni a favore del trattamento con il trastuzumab.

### Conclusioni:

Il GdL ritiene che le evidenze scientifiche a sostegno dell'uso del **trastuzumab a scopo precauzionale** nelle pazienti operate di carcinoma della mammella esprimente HER2 siano tali da convalidarne l'uso nella pratica clinica.

Nel carcinoma della mammella **metastatico**, dove usualmente il farmaco è utilizzato in prima linea in combinazione con un taxolo (paclitaxel, docetaxel), i dati disponibili sono altresì sufficienti a confermarne la validità della prescrizione .

**Il trastuzumab dopo progressione** rappresenta uno degli argomenti più attuali e controversi della moderna oncologia.

Nelle pazienti con carcinoma della mammella metastatico HER2 positivo che presentano una progressione di malattia dopo una prima linea con trastuzumab associato a chemioterapia (taxano di solito), la prosecuzione del trattamento con lo stesso trastuzumab ma cambiando il farmaco chemioterapico è una pratica abbastanza diffusa tra gli oncologi, tanto da essere riportata come standard terapeutico nelle linee guida delle società scientifiche internazionali ( **ESMO Ann Onc 2010, NCCN 2010** ). Questa tendenza si basa su dati preclinici che hanno dimostrato l'importanza della presenza continua del farmaco per il controllo della crescita del tumore della mammella nei topi nudi e su modelli preclinici che indicano un effetto antitumorale sinergico tra trastuzumab e vari agenti chemioterapici.

Dal punto di vista clinico i dati a supporto di tale pratica terapeutica sono però scarsi e provengono prevalentemente da studi retrospettivi condotti su casistiche piccole e con possibili

errori di selezione per la probabile esclusione di pazienti con malattia rapidamente progressiva e da studi prospettici non controllati.

Esiste un unico studio randomizzato di fase III che ha confrontato trastuzumab e capecitabina vs la sola capecitabina in 156 pazienti con tumore della mammella metastatico che avevano presentato una progressione di malattia durante il trattamento con trastuzumab (**Von Minckwitz JCO 2009**). Lo studio che prevedeva l'arruolamento di 482 pazienti è stato chiuso prematuramente per la lentezza dell'arruolamento e per l'intervenuta approvazione dell'utilizzo del lapatinib in combinazione con la capecitabina nei casi in progressione dopo trastuzumab.

Lo studio sembra evidenziare un miglioramento statisticamente significativo del tempo alla progressione con una differenza di 2,6 mesi (8,2 vs 5,6 mesi) e un aumento significativo delle risposte obiettive (48,1% vs 27,0%). Si è osservato anche un prolungamento della sopravvivenza globale con una differenza di 5,1 mesi (25,5 vs 20,4 mesi) ma non statisticamente significativa. Lo studio ha comunque dei limiti poiché non ha un potere statistico adeguato, non c'è stata una valutazione delle risposte da parte di ricercatori indipendenti, il timing della valutazione delle risposte non era stato ben precisato ed inoltre c'era uno sbilanciamento dell'età delle pazienti tra i due bracci (quelle nel braccio della sola chemioterapia avevano un'età mediana di 6,5 anni superiore).

Un recente editoriale ( **Santoro Ann Onc 2010** ) prende posizione su questo punto molto controverso mettendo in evidenza come manchino valide prove scientifiche a sostegno della indicazione all'uso del trastuzumab in questi casi e come ciò appaia una contraddizione nell'era della ricerca traslazionale. L'editoriale ricorda anche come sia stato finora impossibile condurre in porto studi controllati anche da parte di grossi gruppi cooperativi americani ( SWOG ) e come la realizzazione di nuovi studi sia da considerare oggi non realistica.

Nell'editoriale viene anche menzionato l'unico studio di costo-efficacia finora condotto circa l'uso del trastuzumab dopo progressione, studio che si basa fondamentalmente sui dati dell'unico studio di fase III (Von Minckwitz ) e che conclude che il trattamento con trastuzumab e chemioterapia, dopo progressione, non è configurabile come costo efficace secondo i termini oggi comunemente intesi ( costo per QALY ), essendo il costo dell'acquisto del farmaco l'elemento addizionale che fa la differenza.

Questo editoriale ed altre prese di posizione sul controverso argomento (**Jahanzeb JCO 2009, Montemurro JCO 2009, Yerushalmi The Oncologist 2010** ) prospettano la necessità di meglio conoscere i meccanismi molecolari della resistenza al trastuzumab, l'eventuale utilizzo di nuovi biomarcatori di tali processi, l'individuazione di pazienti giudicati su questa base candidabili all'uso di nuovi farmaci, alcuni dei quali già in sperimentazione ed infine che questi nuovi farmaci vengano valutati in maniera metodologicamente inappuntabile.

Nel frattempo ed in questo contesto, come già ricordato, è stato approvato l'uso del **lapatinib**, un

doppio inibitore chinasi, sia dell'HER1 che del HER2 che, in combinazione con la capecitabina, è una delle opzioni terapeutiche dopo la prima progressione al trastuzumab (**Geyer NEJM 2006, Cameron Breast Cancer Res Treat 2008, Von Minckwitz, JCO 2009**).

Inoltre uno studio di fase III randomizzato di lapatinib con o senza trastuzumab in pazienti pesantemente trattati con trastuzumab dimostra che la combinazione determina un vantaggio significativo rispetto al solo lapatinib, confermando così che c'è un sinergismo d'azione (**Blackwell JCO 2010**).

Nella considerazione della necessità dell'inibizione continuativa del sistema HER2 è ovvio che alla ulteriore progressione dopo terapia con lapatinib si ripresenti l'opportunità di prescrivere di nuovo trastuzumab in associazione ai farmaci chemioterapici ancora non utilizzati (in genere vinorelbina, platino, gemcitabina).

Il GdL prende atto che su questo tema così dibattuto, anche a livello internazionale, non è stato possibile raggiungere una piena condivisione tra gli esperti circa la formulazione di una raccomandazione all'uso o meno del trastuzumab dopo progressione.

Essendo il tema di grande attualità e rilevanza, anche economica e l'evoluzione delle conoscenze piuttosto rapida (pur in mancanza di validi studi controllati), il gruppo di lavoro ritiene in questo momento che gli oncologi umbri possano decidere secondo scienza e coscienza valutando con grande attenzione e avvedutezza le caratteristiche delle singole pazienti, la loro storia naturale, compresi i risultati delle terapie precedenti, le terapie alternative possibilmente di pari efficacia ma meno costose e meno tossiche.

È ovvio che anche nel caso di una decisione volta a considerare opportuna la prescrizione del trastuzumab in associazione a chemioterapici non previsti dalla legge 648/96 ciò debba avvenire secondo la normativa che regola l'uso dei farmaci off label.

Anche per la determinazione dell'HER2 esistono standard metodologici approvati da AIOM-SIAPEC-IAP ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e raccomandazioni sui requisiti minimi e gli standard di refertazione e sull'utilizzo di metodiche per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma mammario).

## 5.3. CARCINOMA DEL COLON

### BEVACIZUMAB

#### Analisi della letteratura:

Sono stati individuati i seguenti RCT:

Il trial di Hurwitz (**Hurwitz, NEJM, 2004**) ha incluso 923 e ha valutato l'efficacia e sicurezza del bevacizumab in combinazione con irinotecan, fluorouracile e acido folinico rispetto a irinotecan, fluorouracile e acido folinico da soli in prima linea nei pazienti con cr colon-retto. La sopravvivenza globale (obiettivo primario) era significativamente maggiore nel gruppo bevacizumab rispetto al controllo (rispettive mediane: 20.3 mesi ve 15.6 mesi).

Due trial hanno valutato l'aggiunta di bevacizumab ad un regime contenente oxaliplatino.

Lo studio di Saltz (**Saltz, JCO, 2008**) è stato eseguito in 1401 pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico trattati in prima linea. Lo studio era stato disegnato per confrontare la capecitabina + oxaliplatino (XELOX) versus FOLFOX4. Nel 2004, con la approvazione del bevacizumab nel carcinoma del colon-retto il protocollo ha subito un emendamento e di conseguenza è stato inserito un nuovo braccio con l'aggiunta di bevacizumab. La sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) è risultata maggiore nel braccio di bevacizumab rispetto al placebo (rispettive mediane: 9.4 mesi vs 8.0 mesi).

Lo studio di Giantonio (**Giantonio, JCO, 2007**) (829 pazienti) era disegnato per valutare l'efficacia del bevacizumab + FOLFOX4 rispetto a FOLFOX4 come seconda linea di terapia. La sopravvivenza globale è risultata favorevole al braccio contenente bevacizumab (mediane: 12.9 mesi vs 10.8 mesi).

#### Conclusioni:

Il GdL ritiene che il **bevacizumab** sia da considerare il farmaco di scelta in prima o seconda linea, in associazione alla chemioterapia nei pazienti affetti da carcinoma del colon retto metastatico. Ciò è giustificato da studi controllati che dimostrano un chiaro impatto sulla sopravvivenza ( Hurwitz NEJM 2004 , Giantonio JCO 2007, Saltz JCO 2008) confermato anche da una recente metanalisi (**Cao, Int J Colorectal Dis 2009**) e da una review sistematica ( **Welch, Ann Oncology 2010** ).

### CETUXIMAB e PANITUMUMAB

#### Analisi della letteratura:

##### Trattamento di prima linea

Lo studio CRYSTAL, di fase III, ha confrontato il trattamento con **cetuximab** in aggiunta al regime FOLFIRI rispetto al solo FOLFIRI, come prima linea di terapia. Lo studio è stato eseguito in 1217

pazienti selezionati sulla base dei livelli di espressione dell'EGFR, senza considerare lo stato mutazionale del gene K-ras (**Van Cutsem NEJM 2009**). Lo studio ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione al limite della significatività mentre la sopravvivenza complessiva era simile. Un'analisi genetica retrospettiva su di un campione di 540 pazienti, non pianificata nel protocollo dello studio, ha permesso di correlare l'efficacia del cetuximab allo stato mutazionale del gene K-ras. Nel sottogruppo con K-ras non mutato (n=348) il trattamento con cetuximab, rispetto al controllo, sembra migliorare la PFS mediana (9.9 vs. 8.7 mesi), mentre la sopravvivenza complessiva non è risultata significativamente diversa. Nel sottogruppo con K-ras mutato (n=192), il trattamento con cetuximab non sembra determinare benefici rispetto al gruppo di controllo.

Lo studio PRIME ha valutato in una fase III randomizzata il ruolo del panitumumab in aggiunta alla chemioterapia FOLFOX4 in 1183 pazienti con carcinoma del colon metastatico non precedentemente trattato (**Douillard JCO 2010**). Nei pazienti con KRAS wild type la combinazione di panitumumab e FOLFOX4 determinava un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (mediana di 9,6 mesi verso 8,0 mesi) mentre nel gruppo con KRAS mutato si aveva un peggioramento anche in termini di OS (15,5 v. 19,3 mesi).

Lo studio CAIRO2, eseguito in 755 pazienti, ha confrontato la capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab più o meno cetuximab come prima linea di chemioterapia. L'aggiunta del cetuximab ha determinato una diminuzione statisticamente significativa della sopravvivenza libera da progressione ( 10.7 versus 9.4 mesi ) con un peggioramento della qualità di vita. In questo studio non vi era differenza nella sopravvivenza globale fra i due gruppi di pazienti ( **Tol J, et al. NEJM 2009** ).

### **Trattamento di seconda linea**

Nello studio EPIC di fase III, (**Sobrero JCO 2008** ) 1298 pazienti naive al trattamento con irinotecan e non responsivi al trattamento con fluoropirimidine ed oxaliplatino, sono stati randomizzati a ricevere come seconda linea, cetuximab in aggiunta ad irinotecan oppure solo irinotecan. Non è stata documentata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (rispettive mediane: 10.7 vs. 10.0 mesi). Il tempo di sopravvivenza libera da progressione era statisticamente significativo (4.0 mesi versus di 2.6 mesi). Il protocollo iniziale non prevedeva tra i criteri di conclusione un'analisi sullo stato mutazionale del gene K-ras, infatti i pazienti sono stati arruolati sulla base dei livelli d'espressione dell' EGFR. Successivamente, è stata condotta un'analisi retrospettiva analizzando lo stato mutazionale del gene K-ras sul campione tissutale di 300 pazienti, evidenziando maggiori benefici del cetuximab, in termini di sopravvivenza complessiva, nel sottogruppo con gene K-ras non mutato, rispetto ai pazienti con K-ras mutato (10.9 vs. 8.4 mesi).

Nello studio canadese NCIC-017 (**Jonker NEJM 2007**) 572 pazienti con carcinoma del colon metastatico già trattati con fluoropirimidine, irinotecano e oxaliplatino sono stati randomizzati a ricevere cetuximab e terapia di supporto versus la sola terapia di supporto. Il cetuximab migliorava significativamente la sopravvivenza globale (mediana di sopravvivenza di 6,1 mesi per il cetuximab e di 4,6 mesi per la terapia di supporto).

Uno studio di fase III ( **Van Cutsem JCO 2007** ) ha valutato l'attività del Panitumumab in aggiunta

alla migliore terapia di supporto in confronto alla sola terapia di supporto in 463 pazienti con carcinoma colo rettale metastatico refrattari alla chemioterapia standard e con EGFR espresso. La sopravvivenza libera da malattia era significativamente migliorata (mediana di 8 settimane versus 7,3) nel braccio con panitumumab mentre la sopravvivenza mediana globale è stata riscontrata simile nei due gruppi.

Il ruolo del panitumumab è stato valutato come seconda linea di terapia in uno studio randomizzato di fase III (**Peeters JCO 2010**) nel quale il farmaco veniva aggiunto o meno alla chemioterapia con FOLFIRI in 1186 pazienti con carcinoma del colon retto metastatico già trattato con una linea di chemioterapia. Gli end point primari erano la sopravvivenza libera da progressione e l'OS che erano analizzati prospetticamente in rapporto allo stato del KRAS disponibile nel 91% dei casi. Nei 597 pazienti con KRAS non mutato la PFS era significativamente migliorata nel braccio con panitumumab (mediana di 5,9 verso 3,9 mesi) mentre c'era solo un trend favorevole per l'OS. Nei pazienti con KRAS mutato non si è documentata alcuna differenza nei risultati.

### **Conclusioni:**

L'approvazione del **cetuximab** in pazienti con carcinoma del colon retto metastatico con KRAS wild type è basata su analisi per sottogruppi che documentano un marginale aumento della sopravvivenza libera da progressione (variabile tra 0.5 e 1.7 mesi in più) quando il cetuximab è associato alla chemioterapia rispetto alla chemioterapia da sola.

L'analisi del KRAS viene eseguita secondo le modalità raccomandate dall'AIOM-SIAPEC-IAP ([www.aiom.it](http://www.aiom.it) Protocollo per l'analisi mutazionale del gene KRAS+) ed in base all'accordo di queste società scientifiche con l'Azienda Ospedale Perugia la determinazione viene eseguita presso il Laboratorio di Biologia Molecolare della SC di Oncologia Medica di Perugia.

Una recente metanalisi ha confermato che il beneficio clinico è limitato ai pazienti con KRAS non mutato (**Ibrahim Int J Colorectal Dis 2010**).

Il GdL ritiene che l'uso del farmaco, considerata la scarsa efficacia, l'elevata tossicità ed il costo, si giustifichi solo in mancanza di valide alternative terapeutiche.

Pertanto il GdL ritiene di utilizzare in prima o seconda linea il **bevacizumab**, che ha evidenze indiscusse di efficacia in termini di sopravvivenza globale, e di utilizzare il **cetuximab o il panitumumab** solo in linee successive, dopo una corretta ed esauriente informazione al paziente da parte dell'oncologo sui limiti del trattamento.

## 5.4. CARCINOMA DEL RENE

### BEVACIZUMAB, SUNITINIB, SORAFENIB, TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS, PAZOPANIB

#### Analisi della letteratura:

##### Bevacizumab

Sono stati individuati 2 studi clinici randomizzati

Il primo studio (**Escudier , Lancet 2007**) ha arruolato 649 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico mai trattato che sono stati randomizzati a ricevere interferon alfa-2a e bevacizumab o placebo e interferon avendo come end point primario la sopravvivenza globale, modificato poi nel corso dello studio, dopo una programmata analisi del PFS e d'accordo con l'FDA, verso il PFS. La durata mediana di sopravvivenza libera da malattia si è dimostrata significativamente superiore nel braccio con bevacizumab (10,2 mesi v.5,4 mesi).

Il secondo studio (**Rini, JCO 2008**), di fase III, ha arruolato 732 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico precedentemente non trattati che sono stati assegnati a bevacizumab (10 mg/kg endovena ogni 2 settimane) in aggiunta a IFN-alfa (9 milioni di unità sottocute 3 volte/settimana) oppure a IFN-alfa in monoterapia.

Non si è osservata nessuna differenza statisticamente significativa della sopravvivenza globale (18.3 mesi versus 17.4 mesi ).

Nell'analisi per sottogruppi secondo le categorie di rischio del MSKCC, il vantaggio in termini di tempo alla progressione è risultato essere statisticamente significativo nei sottogruppi favorevole ed intermedio (PFS mediana di 11.1 vs 5.7 mesi e 8.4 vs 5.3 mesi, rispettivamente).

##### Sunitinib

È stato pubblicato un solo studio randomizzato di fase III

Lo studio (**Motzer, NEJM, 2007**) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di sunitinib in pazienti con carcinoma renale metastatico precedentemente non trattati. 750 pazienti sono stati trattati con 6 cicli costituiti da sunitinib 50 mg/die per via orale, una volta al giorno per 4 settimane consecutive seguite da 2 settimane di sospensione oppure interferon alfa (alla dose di 9 MU per via sottocutanea 3 volte le settimana).

La mediana della sopravvivenza libera da malattia è risultata significativamente maggiore nel gruppo sunitinib (11 mesi) rispetto al gruppo interferon (5 mesi).

##### Sorafenib

I dati a supporto dell'efficacia di sorafenib nel carcinoma renale a cellule chiare derivano da uno studio di fase III.

Lo studio (**Escudier, NEJM, 2007**), ha arruolato 903 pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare metastatico in progressione dopo un precedente trattamento.

I pazienti sono stati trattati con sorafenib 400 mg x 2/ die o placebo. Il trattamento veniva continuato fino a progressione di malattia o abbandono per effetti collaterali e i pazienti venivano seguiti fino al decesso. La valutazione della sopravvivenza globale costituiva l'end point primario dello studio.

I risultati hanno rilevato una sopravvivenza libera da malattia pari a 5,5 mesi per i pazienti trattati con sorafenib verso i 2,8 mesi del gruppo placebo.

La mediana della sopravvivenza globale risultava significativamente superiore con il sorafenib (19,3 mesi versus 15,9 mesi).

### **Temsirolimus**

È stato individuato uno studio di fase III condotto su 626 pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato metastatico non trattati in precedenza e a prognosi sfavorevole (**Hudes NEJM 2007**). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere temsirolimus, Interferon alfa oppure la terapia combinata.

I pazienti che hanno ricevuto temsirolimus in monoterapia hanno presentato una sopravvivenza globale superiore (10,9 mesi vs 7,3 mesi) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto solo interferon. Nel braccio temsirolimus in monoterapia è stato riscontrato anche un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione rispetto a interferone..

### **Everolimus**

Lo studio che ha portato all'approvazione del farmaco è stato pubblicato recentemente (**Motzer Lancet 2008**). I pazienti con carcinoma renale metastatico in progressione dopo terapia con sunitinib, sorafenib o entrambi venivano randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere everolimus 10 mg al giorno (272 pazienti) o placebo (138 pazienti). I risultati della seconda interim analisi dimostrarono un vantaggio significativo in termini di efficacia del braccio con everolimus (PFS mediana di 4,0 versus 1,9 mesi) e tale da determinare l'interruzione dello studio.

### **Pazopanib**

È stato pubblicato un solo studio di fase III (**Sternberg JCO 2010**).

Sono stati arruolati 435 pazienti, 202 dei quali pretrattati con citochine, che sono stati randomizzati (rapporto 2:1) a ricevere pazopanib o placebo.

La PFS era significativamente più lunga nel braccio trattato con pazopanib con una mediana di 9,2 mesi versus 4,2 mesi.

### **Conclusioni:**

Attualmente sono autorizzati sei farmaci nel carcinoma del rene metastatico. Tutti sono farmaci ad alto costo. Il GdL ritiene di suggerire l'utilizzazione di quelli che abbiano dimostrato chiari benefici negli studi finora pubblicati.

In particolare in prima linea suggerisce l'uso del **sunitinib** (Motzer NEJM 2007) nei pazienti a basso, moderato rischio secondo la classificazione del MSKCC (**Motzer JCO 2004**). Mentre nei pazienti ad alto rischio suggerisce di utilizzare il **temsirolimus** (Hudes NEJM 2007).

In seconda linea il GdL ritiene di suggerire l'uso dell'**everolimus** in pazienti sottoposti a sunitinib in prima linea (Motzer Lancet 2008) e il **sunitinib** in pazienti in progressione a temsirolimus.

Tali indicazioni sono in linea con quanto presentato recentemente all'ESMO 2010 da un panel di esperti (**Escudier Ann.Onc. 2010**).

## 5.5. CARCINOMA DELLO STOMACO

### TRASTUZUMAB

#### Analisi della letteratura:

È stato pubblicato un solo studio sperimentale, il ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer), che è uno studio di fase III, condotto su 594 pazienti affetti da cr gastrico con iperespressione di HER2 (**Bang Lancet 2010**). I pazienti sono stati allocati a) in un regime chemioterapico a base di capecitabina + cisplatino, oppure fluorouracile +cisplatino somministrato ogni 3 settimane per sei cicli; versus b) chemioterapia in aggiunta a trastuzumab.

La mediana di sopravvivenza globale è risultata di 13.8 mesi nei pazienti assegnati a trastuzumab + chemioterapia vs 11.1 mesi nei pazienti assegnati a chemioterapia da sola.

#### Conclusioni:

Lo studio ToGA ha documentato, in pazienti con carcinoma dello stomaco metastatico con iperespressione dell'HER2, l'efficacia del trastuzumab associato al cisplatino + fluorouracile rispetto al solo cisplatino + fluorouracile (Bang, Lancet 2010).

Il GdL ritiene che, pur non essendo il cisplatino associato al fluorouracile il trattamento standard del carcinoma metastatico (molti ritengono che sia un regime a tre farmaci includente il taxotere o l'epirubicina in associazione al cisplatino e al fluorouracile), lo studio documenti l'utilità del trastuzumab nella popolazione selezionata. A tale scopo si ritengono valide le raccomandazioni AIOM-SIAPEC-IAP ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) (Raccomandazioni per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma gastrico). Cioè anche in considerazione della tossicità delle possibili combinazioni alternative quali quelle contenenti docetaxel (DCF) e l'impossibilità di utilizzare l'epirubicina in associazione a trastuzumab per la potenziale cardiotoxicità.

## 5.6. CARCINOMA TESTA COLLO

### CETUXIMAB

#### Analisi della letteratura:

È stato pubblicato un lavoro che ha valutato l'efficacia del cetuximab in prima linea associato al cisplatino e al fluorouracile (**Vermorken, NEJM, 2008**). Lo studio ha arruolato 220 pazienti con carcinoma a cellule squamose metastatico che sono stati assegnati ad un regime a base di cisplatino oppure carboplatino in aggiunta a fluorouracile + cetuximab. I pazienti assegnati a cetuximab hanno mostrato una mediana di sopravvivenza di 10.1 mesi che è risultata statisticamente maggiore rispetto a quella del gruppo di controllo (mediana di 4.4 mesi).

Uno studio precedente (**Bonner NEJM 2006**) aveva valutato l'efficacia del cetuximab settimanale associato alla radioterapia ad alte dosi in 424 pazienti affetti da carcinoma della testa e del collo localmente avanzato.

La PFS risultava significativamente prolungata nel braccio con trattamento associato così pure la mediana della sopravvivenza globale (49,0 v. 29,3 mesi).

#### Conclusioni:

Il GdL ritiene utile il **cetuximab** quando associato in prima linea al cisplatino e al fluorouracile (Vermorken NEJM 2008) nella malattia metastatica. Questo in virtù del significativo aumento di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia e del fatto che la combinazione del cisplatino e fluorouracile al taxotere (la possibile alternativa terapeutica al cetuximab) aumenta significativamente la tossicità del trattamento.

Il GdL ritiene altresì non giustificato l'uso del **cetuximab associato alla radioterapia** nelle forme localmente avanzate in quanto lo studio che ne ha portato all'autorizzazione era versus radioterapia da sola e non della stessa in combinazione con cisplatino (Bonner NEJM 2006). Pertanto, in attesa dei risultati dello studio di confronto cetuximab versus cisplatino, ambedue associati a radioterapia, il GdL ritiene che il cetuximab non debba essere considerato lo standard nella pratica clinica.

## 5.7. CARCINOMA DEL FEGATO

### SORAFENIB

#### Analisi della letteratura:

Individuato uno studio clinico randomizzato di fase III (**Llovet NEJM 2008**). 602 Pazienti con diagnosi di epatocarcinoma in stadio avanzato sono stati assegnati a sorafenib o placebo. Lo studio è stato precocemente concluso a seguito della seconda interim analisi. La mediana di sopravvivenza globale è risultata di 10.7 mesi nel gruppo trattato con sorafenib contro 7.9 mesi nel gruppo placebo

#### Conclusioni:

Il GdL ritiene che il **sorafenib** utilizzato nei pazienti con carcinoma metastatico del fegato Child A (come da rimborsabilità AIFA) sia un valore aggiunto in questi pazienti e ne raccomanda pertanto l'uso nella pratica clinica.

## 5.8. TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI ( GIST )

### IMATINIB, SUNITINIB

#### Analisi della letteratura:

Prima della disponibilità dell'imatinib la sopravvivenza mediana di questi pazienti era di circa tre mesi. L'introduzione del farmaco ha cambiato radicalmente la storia naturale di questa malattia.

Abbiamo individuato uno studio clinico randomizzato che ha valutato la sicurezza e tollerabilità dell'imatinib (**Demetri, NEJM, 2002**) nei pazienti con GIST localmente avanzati o metastatici. In questo studio di fase II 147 pazienti sono stati assegnati a 400 mg vs 600 mg di imatinib avendo come end point la risposta al trattamento e la sua tollerabilità. Si è ottenuta una risposta parziale complessiva in 79 pazienti (53,7 %) e nessuna risposta completa .

Uno successivo studio di fase III (**Blanke JCO 2008**) ha confrontato l'efficacia di imatinib somministrato a dosi standard versus imatinib ad alto dosaggio in un periodo di follow-up di 4.5 anni. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nei due trattamenti in termini di sopravvivenza libera da malattia (rispettive mediane 18 mesi vs 20 mesi).

#### Conclusioni:

Il GdL ritiene che nei GIST localmente avanzati o metastatici ed anche nei casi dopo radicalizzazione chirurgica il trattamento di elezione sia dato dall'imatinib (Demetri, NEJM 2002, Blanke JCO 2008) somministrato senza interruzione fino all'eventuale

progressione. In caso di progressione o intolleranza all'imatinib il trattamento di seconda linea prevede l'uso del **sunitinib** ( **Demetri Lancet 2006**).

## 6. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO DELLA RACCOMANDAZIONE

Le Direzioni aziendali sono invitate all'implementazione della presente Raccomandazione attraverso incontri di presentazione della stessa a tutti gli operatori sanitari interessati.

Le Direzioni aziendali sono invitate, altresì, a monitorarne attivamente l'implementazione.

Principali indicatori di adesione alla Raccomandazione: dati raccolti *ad hoc* (proporzione dei trattamenti rilevati dal Registro AIFA e dal flusso informativo di monitoraggio dei consumi farmaceutici ospedalieri; n. schede di monitoraggio dell'uso ai sensi della legge 648/96; n. richieste motivate uso off label).

## 7. AGGIORNAMENTO DELLA RACCOMANDAZIONE

Essendo il divenire delle ricerche e delle esperienze molto rapido il lavoro del GdL non può limitarsi a quanto oggi elaborato ma dovrà essere rivolto a valutare tempestivamente le nuove evidenze e a modificare eventualmente la propria posizione. Ne deriva la necessità di un continuo monitoraggio della letteratura scientifica ed in definitiva un'attività permanente del Gruppo di Lavoro.

La presente Raccomandazione sarà quindi oggetto di revisione periodica e sarà aggiornata in base alle evidenze emerse ed ai risultati della sua applicazione nella pratica clinica.

## 8. CONSIDERAZIONI FINALI

Il GdL ritiene particolarmente utile aver elaborato il presente documento che risponde alle esigenze attuali di definire scelte e comportamenti che coinvolgano tutti gli operatori (amministratori, specialisti oncologi, farmacisti ospedalieri etc) e che tengano conto di tutte le esigenze, in primis quelle dei pazienti.

Ne consegue che il GdL raccomanda fortemente che la **comunicazione con il paziente** sia la più corretta ed esauriente possibile perché solo da un rapporto così impostato possono derivarne comprensione ed infine accettazione di scelte che a prima vista potrebbero apparire limitative del diritto alla migliore cura possibile.

Come più volte ribadito il documento del GdL si deve intendere come un *position paper* in relazione all'uso dei farmaci ad alto costo, vale a dire **un codice di comportamento che gli oncologi ed i farmacisti umbri condividono e decidono di adottare.**

Pertanto questo documento non può e non vuole essere lo standard terapeutico per le singole neoplasie, standard che ovviamente comprende l'uso di altri farmaci anche non costosi e soprattutto di altre modalità terapeutiche.

Questi standard saranno completati nel corso del 2011 dai GOM (Gruppi Oncologici Multidisciplinari) con valenza regionale. È logico però pensare che nel definire questi standard terapeutici si tenga conto di quanto contenuto in questo documento per quanto attiene ai farmaci ad alto costo.

Infine quanto definito dagli standard terapeutici per la chemioterapia dovrà essere riportato nel sistema gestionale unico, come da progetto regionale in via di approvazione, in modo da **rendere i trattamenti chemioterapici condivisi, validati e utilizzati da tutte le oncologie della ROR.**

Ciò potrà permettere nel prossimo futuro quelle ricerche di outcome e di farmacoepidemiologia che sole saranno in grado di fornire elementi conoscitivi sulla bontà o meno di una determinata strategia terapeutica.

## 9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Schrag D. The Price Tag on Progress . Chemotherapy for Colorectal Cancer. N Eng J Med 2004; 351:317-319.

Cox MC et al. No Rational Theory for Drug Pricing. J Clin Onc 2004; 962-963.

Johnson DH. Keynote comment: Cancer drug pricing in the USA. The Lancet Oncology 2006; 7: 444-445.

Roila F. et al. Risultati delle analisi dei sottogruppi ed autorizzazione dei farmaci. Ars et Scientia 2009; N. 1.

Fleming TR et al. Issues in Using Progression-Free Survival When Evaluating Oncology Products. Am Soc Clin Onc 2009; 27:2874-2880.

Sargent DJ et al. Assessing the Measure of a New Drug: Is Survival the Only Thing That Matters? J Clin Onc 2008; 26:1922-1923.

Roila F. et al. Innovazione, sostenibilità e appropriatezza prescrittiva in oncologia. Ars et Scientia 2009; N. 0.

Sobrero A. et al. Incremental Advance or Seismic Shift? The Need to Raise the Bar of Efficacy for Drug Approval. J Clin Onc 2009; 27:5868-5873.

Floriani I. et al. Looking for efficiency rather than efficacy in randomized controlled trials in oncology. Ann Onc 2010; 21:1391-1393.

Roila F. et al. Ricerca indipendente e ricerca sponsorizzata: non siamo soli a piangere! Ars et Scientia 2010; N. 1.

Apolone G. et al. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. Br J Can 2005; 93:504-509.

Russo P. et al. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. Ann Onc 2010; 21:2081-2087.

Gori S. et al. Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM). Tumori 2010, 96: 1010-1015.

Burki T. European countries seek to cut drug costs. The Lancet Oncology 2010; 11:614615.

Editorial. New £50 million cancer fund already intellectually bankrupt. The Lancet 2010; 376:389.

Sandler A. et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med 2006; 355:24.

Reck M. et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Onc 2009; 27:1227-1234.

Reck M. et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial (AVAiL). Ann Onc 2010; 21:1804-1809.

Mok TS. et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Eng J Med 2009; 361:947-957.

Mitsudomi T. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *The Lancet Onc* 2010; 11:121-128.

Maemondo M. et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Eng J Med* 2010; 362:2380-2388.

Shepherd FA. et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2005; 353:123-132.

Cappuzzo F. et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Onc* 2010; 11:521-529.

Scagliotti GV. et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Onc.* 2008; 26:3543-3551.

Hanna S. et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Docetaxel in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Onc* 2004; 22: 1589- 1597

Miller K. et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Eng J Med* 2007; 357:2666-2676.

Miles DW. et al. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Onc* 2010; 28:3239-3247.

Robert NJ. 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 Onc* 2011; 29: 1252-1260.

Ranpura V Treatment-Related Mortality with Bevacizumab in Cancer Patients *JAMA* 2011;305:487-494

Ocana A. et al. Addition of Bevacizumab to Chemotherapy for Treatment of Solid Tumors: Similar Results but Different Conclusions. *J Clin Onc* 2011; 29:254-256.

Fojo T. et al. Bevacizumab and breast cancer: the E2100 outlier. *The Lancet Onc* 2010. 11:1117-1119.

Leading Edge. When the evidence is weak, caution should be applied. *The Lancet Onc* 2010; 11:805.

Slamon D.J Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody Against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2 *N Eng J Med* 2001; 344: 783-792

Romond E.H Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer *N Eng J Med* 2005; 353: 1673-1684

Cardoso F. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2010 ( supplement 5): v15-v19

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology %Breast Cancer %v.2,2010

Von Minckwitz G. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/ Breast International Group 03-05 Study *J Clin Oncol* 2009 ; 27:1999-2006

Editorial. Trastuzumab beyond progression: a challenge to translational oncology? *Ann Onc* 2010; 21:2131-2134.

Matter-Walstra KW. et al. Trastuzumab beyond progression: a cost-utility analysis. *Ann Onc.* 2010; 21:2161-2168.

Jahanzeb M Continuing Trastuzumab beyond Progression *J Clin Oncol* 2009 ;27; 1935-1937

Montemurro F. Trastuzumab Beyond Disease Progression: Case Closed? *J Clin Oncol* 2009;27, 121-122

Yerushalmi R, Treatment Beyond Progression: Is It Moving from Belief to Evidence? *The Oncologist* 2010; 15:796-798

Geyer C.E Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer *N Eng J Med* 2006; 355:2733-2743

Cameron D A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 533-543

Blackwell K.L Randomized Study of Lapatinib Alone or in combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab- Refractory Metastatic Breast Cancer 2010; 28: 1124-1130

Hurwitz H. et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2004; 350:2335-2342.

Saltz LB. et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Onc* 2008; 26:2013-2019.

Giantonio BJ. et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Onc* 2007; 25:1539-1544.

Cao Y et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 677-685.

Welch S. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Onc* 2010; 21:1152-1162.

Van Cutsem E. et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2009; 360: 1408-4017.

Douillard J-Y Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin ( FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study *JCO* 2010 ASCO Meeting Abstract N° 3566

Tol J Chemotherapy, Bevacizumab, and cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer *N Eng J Med* 2009; 360:563-572

Sobrero AF. et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Onc* 2008; 26: 2311-2319.

Jonker DJ. et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer *N Eng J Med* 2007; 357: 2040-2047.

Van Cutsem E. et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Onc* 2007; 25: 1658-1664.

Peeters M. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, mLeucovorin, and Irinotecan ( FOLFIRI ) Compared With FOLFIRI Alone as Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer, 2010 ASCO Meeting Abstract N° 3565

Ibrahim EM. et al. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 713-721.

Escudier B. et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med* 2007; 356: 125-134.

Rini BI. et al. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Onc* 2008; 26: 5422-5428.

Motzer RJ et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med* 2007; 356: 115-124.

Hudes G. et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med* 2007; 356: 2271-2281.

Escudier B. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *The Lancet* 2007; 370: 2103-2111.

Motzer RJ. et al. Efficacy of Everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet* 2008; 372: 449-456.

Sternberg CN et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Onc* 2010; 28: 1061-1068.

Motzer RJ et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Onc* 2004; 22: 454-463.

Escudier B et al. How to select targeted therapy in renal cell cancer. *Ann Onc* 2010; 21 (Supp 7):vii59-vii62.

Bang YJ et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *The Lancet* 2010; 376: 687-697.

Vermorken JB et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Eng J Med* 2008; 359: 1116-1127.

Bonner JA et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Eng J Med* 2006; 354: 567-578.

Llovet JM et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Eng J Med* 2008; 359: 378-390.

Demetri GD et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Eng J Med* 2002; 347: 472-480.

Blanke CD et al. Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate at Two Dose Levels in Patients with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033. *J Clin Onc* 2008; 26: 626-632.

Demetri GD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *The Lancet* 2006; 368: 1329-1338.

## APPENDICE

BEVACIZUMAB	
Classe farmacologica	Anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.
Meccanismo d'azione	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 in scheda tecnica (RCP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.</li> <li>• in combinazione con paclitaxel o docetaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico. (Per ulteriori informazioni relative allo stato di HER2 fare riferimento al paragrafo 5.1. del RCP).</li> <li>• in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.</li> <li>• in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.</li> </ul>
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	<p><b>(Det.63/2005)</b> In combinazione con 5-fluorouracile/acido folico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan endovena e' indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del colon e del retto metastatico.</p> <p><b>(Det.210/2008)</b> In combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine e' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto</p> <p>In aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare</p> <p>In combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.</p> <p>In combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.</p>

Indicazioni L.648/96	- trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età, - trattamento del glaucoma neovascolare.
<b>CETUXIMAB</b>	
Classe farmacologica	Anticorpo monoclonale chimerico IgG1 prodotto in una linea cellulare di mammifero (Sp2/0) mediante tecniche di DNA ricombinante.
Meccanismo d'azione	<p>E' specificamente diretto contro il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).</p> <p>Le vie di trasduzione del segnale dipendenti dall'EGFR sono coinvolte nel controllo della sopravvivenza cellulare, della progressione del ciclo cellulare, dell'angiogenesi, della migrazione cellulare e dell'invasione/metastasi cellulare.</p> <p>Cetuximab si lega all'EGFR con un'affinità che è circa 5-10 volte più alta di quella dei ligandi endogeni, inibendo così la funzione del recettore. Esso inoltre induce l'internalizzazione dell'EGFR, il che può provocare la <i>down-regulation</i> dell'EGFR stesso. Cetuximab inoltre indirizza le cellule immunitarie effettrici citotossiche verso le cellule tumorali che esprimono l'EGFR (citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, ADCC).</p> <p>Cetuximab non si lega ad altri recettori facenti parte della famiglia HER.</p> <p>Il prodotto proteico del proto-oncogene KRAS (omologo dell'oncogene virale del sarcoma 2 di Kirsten nel ratto) è un trasduttore centrale del segnale a valle per l'EGFR. Nei tumori, l'attivazione del gene KRAS da parte dell'EGFR contribuisce ad un aumento della proliferazione, della sopravvivenza e della produzione di fattori pro-angiogenici mediate da EGFR. Il gene KRAS è uno degli oncogeni attivati più di frequente nei tumori umani. Le mutazioni del gene KRAS in determinati 'punti caldi' (principalmente i codoni 12 e 13) comportano l'attivazione costitutiva della proteina KRAS indipendentemente dai segnali dell'EGFR.</p>
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	<p>E' indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (<i>wild-type</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in combinazione con chemioterapia;</li> <li>• in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.</li> </ul> <p>E' indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in combinazione con radioterapia per la malattia localmente avanzata;</li> <li>• in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica.</li> </ul>
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	In combinazione con irinotecan è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprimente il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) dopo fallimento di

	<p>terapia citotossica contenente irinotecan.</p> <p><b>Comunicato giugno 2009:</b>  E' indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in combinazione con chemioterapia;</li> <li>- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.</li> </ul> <p><b>Determina 461/2010:</b>  - Trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica</p>
Indicazioni L.648/96	
<b>ERLOTINIB</b>	
Classe farmacologica	Inibitore della protein-chinasi
Meccanismo d'azione	E' un inibitore della tirosina chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico / recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo I (EGFR, noto anche come HER1). Erlotinib è un potente inibitore della fosforilazione intracellulare di EGFR. L'EGFR viene espresso sulla superficie cellulare delle cellule normali e tumorali. Nei modelli non clinici, l'inibizione della fosfotirosina di EGFR provoca la stasi e/o la morte cellulare.
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	<p><u>Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• è indicato in monoterapia come trattamento di mantenimento in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con malattia stabile dopo 4 cicli di una prima linea di chemioterapia standard a base di platino.</li> </ul> <p>E' indicato anche nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.</p> <p>Nel prescrivere il farmaco, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.</p> <p>Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinica mentene rilevanti in pazienti con tumori Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-negativi (vedere paragrafo 5.1 RCP).</p> <p><u>Carcinoma pancreatico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in associazione con la gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.</li> </ul> <p>Nel prescrivere il farmaco, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).</p> <p>Non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di</p>

	sopravvivenza per i pazienti con malattia localmente avanzata.
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.
Indicazioni L.648/96	
<b>EVEROLIMUS</b>	
Classe farmacologica	Inibitori della protein-chinasi,
Meccanismo d'azione	E' un inibitore selettivo del mTOR ( <i>mammalian target of rapamycin, target della rapamicina nei mammiferi</i> ). mTOR è una serin-treonin chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in un numero di tumori nell'uomo. Everolimus si lega alla proteina intracellulare FKBP-12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1). L'inibizione della via del segnale di mTORC1 interferisce con la traduzione e la sintesi di proteine riducendo l'attività della protein chinasi S6 ribosomiale (S6K1) e la proteina eucariotica di legame del fattore 4E di allungamento della traduzione (4EBP-1) che regolano le proteine coinvolte nel ciclo cellulare, nell'angiogenesi e nella glicolisi. Everolimus riduce i livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), che potenzia i processi angiogenici tumorali. Everolimus è un potente inibitore della crescita e della proliferazione delle cellule tumorali, delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce associate ai vasi sanguigni e ha mostrato di ridurre la glicolisi nei tumori solidi <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	E' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	Trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.
Indicazioni L.648/96	
<b>GEFITINIB</b>	
Classe farmacologica	Inibitore della protein-chinasi
Meccanismo d'azione	Il fattore di crescita epidermoidale (EGF) ed il suo recettore (EGFR [HER1; Erb B1]) sono stati identificati come fattori chiave nel processo di crescita cellulare e di proliferazione per cellule normali e cancerose. La mutazione attivante l'EGFR all'interno di una cellula cancerosa è un fattore importante nel promuovere la crescita tumorale, bloccando l'apoptosi, aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastasi. Gefitinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente la tirosin chinasi del fattore di crescita epidermoidale ed è un trattamento efficace nei pazienti con tumori che esprimono mutazioni attivanti il dominio della tirosin chinasi dell'EGFR indipendentemente dalla linea di terapia. Nei pazienti con tumori negativi per la mutazione

	dell'EGFR non è stata osservata nessuna attività clinicamente rilevante.
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK.
Indicazioni L.648/96	
<b>IMATINIB</b>	
Classe farmacologica	Inibitore della protein-tirosin chinasi,
Meccanismo d'azione	<p>Inibisce potentemente la tirosin-chinasi Bcr-Abl ai livelli <i>in vitro</i>, a livello cellulare e <i>in vivo</i>. Il composto inibisce selettivamente la proliferazione e induce l'apoptosi nelle linee cellulari positive Bcr-Abl e nelle cellule leucemiche fresche prelevate da pazienti affetti da LMC positiva al cromosoma Philadelphia e da leucemia linfoblastica acuta (ALL).</p> <p><i>In vivo</i> il composto evidenzia una attività antitumorale come agente singolo nei modelli animali con cellule tumorali positive a Bcr-Abl. Imatinib è anche un inibitore del recettore delle tirosin chinasi per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), PDGF-R, e per il fattore della cellula staminale (SCF), c-Kit, e inibisce gli eventi cellulari mediati da PDGF e SCF. <i>In vitro</i>, imatinib inibisce la proliferazione e induce apoptosi nelle cellule dei tumori stromali del tratto gastro-intestinale (GIST), che esprimono una mutazione attiva di <i>kit</i>. Nella patogenesi delle MDS/MPD, della HES/LEC e del DFSP sono state coinvolte l'attivazione costitutiva del recettore del PDGF o delle proteine tirosin chinasi Abl come conseguenza della fusione di diverse proteine partners o della produzione costitutiva di PDGF. Imatinib inibisce il segnale e la proliferazione di cellule guidate dalla deregolazione del PDGFR e dall'attività chinasi di Abl.</p>
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	<p>E' indicato per il trattamento di</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo (Ph+) di nuova diagnosi, per i quali il trapianto di midollo osseo non è considerato come trattamento di prima linea.</li> <li>• pazienti adulti e pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica.</li> <li>• pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) di nuova diagnosi integrato con chemioterapia.</li> <li>• pazienti adulti con LLA Ph+ recidivante o refrattaria come monoterapia.</li> <li>• pazienti adulti con malattie mielodisplastiche/mieloproliferative (MDS/MPD) associate a riarrangiamenti del gene del recettore per il fattore di crescita di origine piastrinica (PDGFR).</li> <li>• pazienti adulti con sindrome ipereosinofila avanzata (HES) e/o</li> </ul>

	<p>con leucemia eosinofila cronica (LEC) con riarrangiamento FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>.</p> <p>L'effetto del farmaco sull'esito del trapianto di midollo osseo non è stato determinato.</p> <p>E' indicato per</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali del tratto gastro-intestinale (GIST) maligni non operabili e/o metastatici, positivi al Kit (CD 117).</li> <li>• il trattamento adiuvante di pazienti adulti con un significativo rischio di recidiva dopo resezione di GIST positivi al Kit (CD 117). I pazienti con un rischio di recidiva basso o molto basso non dovrebbero ricevere il trattamento adiuvante.</li> <li>• il trattamento di pazienti adulti con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) non resecabile e pazienti adulti con DFSP recidivante e/o metastatico non elegibili per la chirurgia.</li> </ul> <p>Nei pazienti adulti e pediatrici, l'efficacia di imatinib si basa sui valori globali di risposta ematologica e citogenetica e di sopravvivenza libera da progressione nella LMC, su valori di risposta ematologica e citogenetica nella LLA Ph+, MDS/MPD, su valori di risposta ematologica nelle HES/LEC e su valori di risposta obiettiva nei pazienti adulti con GIST e DFSP non operabili e/o metastatici e di sopravvivenza libera da recidive nel trattamento adiuvante di GIST. L'esperienza con imatinib in pazienti con MDS/MPD associata a riarrangiamenti del gene PDGFR è molto limitata. Non ci sono sperimentazioni cliniche controllate che dimostrano un beneficio clinico o un aumento della sopravvivenza per queste patologie, ad eccezione di quelle condotte nella LMC di nuova diagnosi in fase cronica.</p>
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	
Indicazioni L.648/96	
<b>LAPATINIB</b>	
Classe farmacologica	Inibitore della protein chinasi
Meccanismo d'azione	<p>Lapatinib, un 4-anilinochinazolina, è un inibitore della tirosin chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR: ErbB1 e ErbB2 (HER2) (valori stimati di Kiapp di 3nM e 13nM, rispettivamente), con una lenta dissociazione da questi recettori (emivita uguale o superiore a 300 minuti). Lapatinib inibisce la crescita ErbB-indotta delle cellule tumorali in vitro e in vari modelli animali.</p> <p>Gli effetti inibitori sulla crescita di lapatinib sono stati valutati su linee cellulari condizionate da trastuzumab. Lapatinib ha mantenuto un'attività significativa su linee cellulari di tumore mammario selezionate per la crescita a lungo termine in un mezzo contenente trastuzumab in vitro.</p>
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	In associazione con capecitabina, è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime l'ErbB2 (HER2). La malattia deve essere in

	progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica.
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	In associazione con capecitabina, e' indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime l'Erb2 (HER2). La malattia deve essere in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica.
Indicazioni L.648/96	
<b>PANITUMUMAB</b>	
<i>Classe farmacologica</i>	Anticorpo monoclonale umano del tipo IgG2, prodotto in una linea cellulare di mammifero (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.
<i>Meccanismo d'azione</i>	Si lega con elevata affinità e specificità all'EGFR umano. L'EGFR è una glicoproteina transmembrana che fa parte di una sottofamiglia di recettori tirosinchinasici di tipo I, che comprende EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 e HER4. L'EGFR promuove la crescita cellulare nei tessuti epiteliali normali, inclusa la cute e il follicolo pilifero e viene espresso in diversi tipi di cellule tumorali. Panitumumab si lega al dominio dell'EGFR responsabile del legame al ligando e inibisce l'autofosforilazione del recettore indotta da tutti i ligandi noti dell'EGFR. Il legame di panitumumab all'EGFR comporta l'interiorizzazione del recettore, l'inibizione della crescita cellulare, l'induzione dell'apoptosi e diminuisce la produzione di interleuchina 8 e del fattore di crescita vascolare endoteliale. Il gene <i>KRAS</i> (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) codifica per una piccola proteina legante il GTP e coinvolta nella trasduzione del segnale. Una serie di stimoli, incluso quello mediato dall'EGFR, attivano <i>KRAS</i> , che a sua volta induce altre proteine cellulari in grado di promuovere la proliferazione cellulare, la sopravvivenza cellulare e l'angiogenesi. Alle mutazioni attivanti nel gene <i>KRAS</i> , che si verificano di frequente in diversi tumori umani, è stato attribuito un ruolo importante sia nell'oncogenesi che nella progressione del tumore.
<i>Indicazioni in scheda tecnica (RCP)</i>	E' indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene <i>KRAS</i> non mutato (wild-type).
<i>Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA</i>	In monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene <i>KRAS</i> (Kristen sarcoma 2 viral oncogene homologue) non mutato (wild-type).

Indicazioni L.648/96	
<b>PAZOPANIB</b>	
Classe farmacologica	Inibitori della protein chinasi,
Meccanismo d'azione	E' un potente <i>multi-target</i> inibitore della tirosin chinasi (TKI), somministrato oralmente, dei <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptors</i> (VEGFR)-1, -2, e -3, dei <i>platelet-derived growth factor</i> (PDGFR)- $\alpha$ e $-\beta$ , e dei <i>stem cell factor receptor</i> (c-KIT), con valori di IC50 di 10, 30, 47, 71, 84 e 74 nM, rispettivamente. Negli studi pre-clinici, pazopanib ha inibito in modo dose-dipendente l'autofosforilazione ligando-indotta nelle cellule dei recettori VEGFR-2, c-Kit e PDGFR- $\beta$ . <i>In vivo</i> , pazopanib ha inibito nei polmoni del topo la fosforilazione dei VEGFR-2 VEGF-indotta, l'angiogenesi in vari modelli animali e la crescita di tumori umani multipli xenotrapiantati nel topo.
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	E' indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata.
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	
Indicazioni L.648/96	
<b>PEMETREXED</b>	
Classe farmacologica	Antimetabolita, analogo dell'acido folico
Meccanismo d'azione	E' un agente antifolato antitumorale multi-target che esplica la sua azione interferendo sui processi metabolici fondamentali folato-dipendenti essenziali per la replicazione cellulare.
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	<p><u>Mesotelioma pleurico maligno</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in associazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile.</li> </ul> <p><u>Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in associazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose .</li> <li>è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino. Il trattamento di prima linea deve essere un medicinale a base di platino associato a gemcitabina, paclitaxel o docetaxel.</li> <li>è indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule</li> </ul>

	localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.
<i>Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA</i>	<p><b>(Det. 265/2009)</b> Carcinoma polmonare non a piccole cellule. « in combinazione con cisplatino e' indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose. E' indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose»</p> <p><b>(Det. 363/2010)</b> Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule: in associazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose. E' indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.»</p>
<i>Indicazioni L.648/96</i>	
<b>SORAFENIB</b>	
<i>Classe farmacologica</i>	Inibitore della tirosin-chinasi
<i>Meccanismo d'azione</i>	E' un inibitore delle tirosin chinasi che ha dimostrato proprietà sia anti-proliferative sia antiangiogeniche <i>in vitro</i> ed <i>in vivo</i> . Infatti inibisce l'attività di bersagli presenti nella cellula tumorale (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT e FLT-3) e nei vasi sanguigni del tumore (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-β). Le RAF chinasi sono serin/treonin-chinasi, mentre c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-β sono tirosin-chinasi del recettore.
<i>Indicazioni in scheda tecnica (RCP)</i>	<p><u>Epatocarcinoma</u> E' indicato per il trattamento dell'epatocarcinoma.</p> <p><u>Carcinoma a cellule renali</u> E' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.</p>
<i>Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA</i>	<p>Pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.</p> <p>Trattamento dell'epatocarcinoma</p>

Indicazioni L.648/96	
<b>SUNITINIB</b>	
Classe farmacologica	Inibitori delle protein-tirosin chinasi
Meccanismo d'azione	Inibisce molteplici recettori delle protein-tirosin chinasi (RTK) che sono coinvolte nell'accrescita dei tumori, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Sunitinib è stato identificato come un inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR $\alpha$ e PDGFR $\beta$ ), dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), del recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosinchinasico FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), del recettore CSF-1R (colony stimulating factor receptor (CSF-1R)) e del recettore del fattore neutrofico di derivazione gliale (RET). Il principale metabolita evidenzia una potenza sovrapponibile a quella di sunitinib nei test biochimici e cellulari.
Indicazioni in scheda tecnica (RCP)	<u><i>Tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST)</i></u> E' indicato per il trattamento di tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) non operabili e/o metastatici negli adulti dopo fallimento di un trattamento con imatinib mesilato dovuto a resistenza o intolleranza. <u><i>Carcinoma renale metastatico (MRCC)</i></u> E' indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato/metastatico (MRCC) negli adulti. <u><i>Tumori neuroendocrini pancreatici (pNET)</i></u> E' indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti. L'esperienza come farmaco di prima linea è limitata.
Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA	<b>(Det.157/2007)</b> Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC).  <b>(Det.107/2006)</b> Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2.
Indicazioni L.648/96	
<b>TEMSIROLIMUS</b>	
Classe farmacologica	Inibitori della proteina chinasi
Meccanismo d'azione	E' un inibitore selettivo del mTOR (target della rapamicina nei mammiferi). Si lega ad una proteina intracellulare (FKBP-12), ed il complesso proteina-temsirolimus lega ed inibisce l'attività del mTOR che controlla la divisione cellulare. <i>In vitro</i> , ad alte concentrazioni (10-20 $\mu$ M), il temsirolimus può legare e inibire l'mTOR in assenza dell' FKBP-12. E' stata osservata una risposta alla dose bifasica di inibizione della crescita cellulare. Alte concentrazioni hanno portato

	<p>a completa inibizione della crescita cellulare <i>in vitro</i>, mentre l'inibizione mediata dal complesso FKBP-12/temsirolimus da solo ha portato ad una diminuzione approssimativamente del 50% della proliferazione cellulare. L'inibizione dell'attività del mTOR determina in G1 un ritardo della crescita a concentrazioni nanomolari e un arresto della crescita a concentrazioni micromolari nelle cellule tumorali trattate causata da interruzione selettiva della traduzione di proteine che regolano il ciclo cellulare, come le cicline di tipo D, c-myc e la ornitina decarbossilasi. Quando l'attività mTOR è inibita, la sua capacità di fosforilare, e quindi controllare l'attività dei fattori di traduzione proteica (4E-BP1 e S6K, entrambi a valle di mTOR nella via di P13 chinasi/AKT) che controllano la divisione cellulare, risulta bloccata.</p>
<i>Indicazioni in scheda tecnica (RCP)</i>	<p><u>Carcinoma a cellule renali</u> E' indicato nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici.</p> <p><u>Linfoma a cellule mantellari</u> E' indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante [MCL].</p>
<i>Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA</i>	trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici.
<i>Indicazioni L.648/96</i>	
<b>TRSTUZUMAB</b>	
<i>Classe farmacologica</i>	Anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2).
<i>Meccanismo d'azione</i>	<p>L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20 %-30 % dei tumori mammari primari. Studi sui tassi di positività di HER2 nel carcinoma gastrico (GC) rilevati attraverso immunoistochimica (IHC) e ibridazione <i>in situ</i> fluorescente (FISH) o ibridazione <i>in situ</i> cromogenica (CISH) hanno dimostrato che vi è un'ampia variabilità di positività HER2 in un intervallo da 6,8 % a 34,0 % per l'IHC e da 7,1 % a 42,6 % per la FISH. Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2. Il dominio extracellulare del recettore (ECD, p105) può essere rilasciato nel flusso sanguigno e misurato nei campioni di siero.</p> <p>Trastuzumab si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2. Il legame di trastuzumab con HER2 inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, un meccanismo di attivazione di HER2. Conseguentemente, il trastuzumab ha dimostrato, sia <i>in vitro</i> che nell'animale, di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2. Inoltre il trastuzumab è un potente mediatore della</p>

citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). *In vitro* la ADCC mediata da trastuzumab ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2

*Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma mammario*

Trastuzumab deve essere utilizzato soltanto nei pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato. L'iperespressione di HER2 deve essere individuata tramite un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate (vedere paragrafo 4.4). L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione in situ tramite fluorescenza (FISH) o ibridazione in situ cromogenica (CISH) di sezioni tumorali fissate. Sono candidati al trattamento con trastuzumab i pazienti che mostrino marcata iperespressione di HER2 con indicazione di punteggio IHC pari a 3+ o un risultato positivo nel test FISH o CISH. Per assicurare risultati accurati e riproducibili, gli esami devono essere effettuati in laboratori specializzati e in grado di garantire la validazione delle procedure analitiche.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è il seguente: <b>Punteggio</b>	<b>Modello di marcatura</b>	<b>Valutazione della iperespressione di HER2</b>
0	Nessuna marcatura o marcatura di membrana osservata in < 10 % delle cellule tumorali.	Negativo
1+	Debole/appena percettibile marcatura della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali. Le cellule sono marcate soltanto in una parte della membrana.	Negativo
2+	Da lieve a moderata marcatura completa della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali.	Equivoco
3+	Forte marcatura	Positivo

		completa della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali.	
<i>Indicazioni in scheda tecnica (RCP)</i>	<p><u>Carcinoma mammario</u>  <u>Carcinoma mammario metastatico</u>  E' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.</li> <li>– in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.</li> </ul> <p>in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da carcinoma mammario metastatico positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.</li> </ul> <p><u>Carcinoma mammario in fase iniziale</u>  E' indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER-2-positivo dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile).  Trastuzumab deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.</p> <p><u>Carcinoma gastrico metastatico</u>  In associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.  Trastuzumab deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati.</p>		
<i>Indicazioni sottoposte a monitoraggio registro AIFA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trattamento in fase iniziale: trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER-2- positivo dopo</li> </ul>		

	<p>chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile), trastuzumab deve essere utilizzato soltanto in pazienti affette da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– In associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino e' indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica. Trastuzumab deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati.</li> </ul>
<p><i>Indicazioni L.648/96</i></p>	<p>In associazione a o dopo terapia con o includente taxani, sia in fase adiuvante che neoadiuvante nel carcinoma mammario HER2-positivo. Trattamento della neoplasia mammaria metastatica HER2- positiva o in progressione, in associazione a vinorelbina o capecitabina.</p>