



Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

BEVACIZUMAB (AVASTIN[®])

Indicazioni in esame:

in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico.

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete
Oncologica Veneta**

Raccomandazione n. 24

data di redazione: febbraio 2017

Documento approvato nella seduta del 18/05/2017 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 425/2017

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV)**Membri (votanti)**

CONTE Pierfranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 7 Pedemontana
CAVASIN Francesco, Medico di Medicina Generale – SIMG
COSTA Enrico, UOC Farmacia Ospedaliera – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DE CHIRICO Cosimo, Coordinatore Nucleo Cure Palliative – Az. ULSS 2 Marca Trevigiana
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera – Az. ULSS 5 Polesana
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
GRION Annamaria, Direttore Dip. Interaziendale Politiche del Farmaco – Az. ULSS 6 Euganea
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 3 Serenissima
MARTELLO Tiziano, Direzione Sanitaria – Az. ULSS 1 Dolomiti
PALOZZO Angelo Claudio, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – IOV
PASINI Felice, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 5 Polesana
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCROCCARO Giovanna, Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica dU – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
VICARIO Giovanni, Direttore UOC Oncologia – Az. ULSS 2 Marca Trevigiana
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
GIGLI Vincenzo, FederAnziani

Supporto metodologico

ANDRETTA Margherita Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Segreteria Scientifica

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Segreteria

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

Il presente documento è stato realizzato dal “Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi” nell’ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.fh@regione.veneto.it

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: il rapporto benefici/rischi è valutato attraverso l'utilizzo della scala sviluppata dalla *European Society for Medical Oncology* (ESMO-MCBS, versione 1.0) per la valutazione dei farmaci destinati ai tumori solidi. La scala permette la valutazione del rapporto benefici/rischi derivante da studi comparativi [1].

Sulla base del punteggio ottenuto, è quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, stratificato secondo i seguenti livelli:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

Per tutti i casi non valutabili secondo la scala ESMO (ad es. per l'assenza di studi comparativi) il Gruppo di Lavoro esprime una raccomandazione tenendo in considerazione le alternative terapeutiche disponibili.

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative

[1]. Cherny NI et al. *Annals of Oncology* 26: 1547–1573, 2015

INDICE**SCHEMA DEL FARMACO****pag. 5****SINTESI DELLA RACCOMANDAZIONE****pag. 6****SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI****pag. 7****1. Inquadramento della patologia e trattamenti disponibili****pag. 7****2. Bevacizumab****pag. 8**

2.1 Efficacia di bevacizumab

pag. 8

2.2 Sicurezza di bevacizumab

pag. 9

2.3 Qualità delle evidenze

pag. 9

3. Place in therapy**pag. 10****4. Costi dei trattamenti****pag. 11****5. Stima dell'impatto sulla spesa****pag. 12****BIBLIOGRAFIA****pag. 15**

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	Avastin®
Principio Attivo	Bevacizumab
Ditta Produttrice	Roche Registration Limited
ATC	L01XC07
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	100 mg, 400 mg
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali
Orfano	No
Innovazione terapeutica	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Bevacizumab, in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Registro AIFA – Centri individuati dalle Regioni
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Prezzo SSN	1 flaconcino da 400 mg = € 1.289,00 1 flaconcino da 100 mg = € 321,85
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN, <i>Payment by Results</i>
Registro AIFA	Criteri di inclusione: - Et� ≥ 18 anni; Criteri di esclusione: - carcinoma della cervice uterina adenocistico; - ECOG PS: 3 o 4; - precedente chemioterapia; - se chirurgia maggiore, intervento effettuato nei 28 giorni precedenti e ferita chirurgica non guarita completamente; - precedente trattamento radioterapico interrotto da meno di tre settimane; - precedente trattamento con radiochemioterapia interrotto da meno di sei settimane; - precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del VEGF o con agenti mirati al recettore VEGF.

***Gazzetta n. 231 del 3 ottobre 2016**Prezzo ex-factory al netto dell'IVA al 10%**

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

È raccomandato l'utilizzo di bevacizumab in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico? Quali sono le pazienti candidabili alla terapia con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: superiore

Pazienti candidabili a bevacizumab: considerando i criteri di inclusione dello studio clinico, le pazienti target del trattamento dovrebbero essere quelle con carcinoma della cervice ricorrente/persistente o metastatico non suscettibili di trattamento guaritivo e con GOG performance status 0-1. E' da considerare poi che la maggiore trasferibilità dei risultati esiste per pazienti con carcinoma della cervice ad istologia squamosa.

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 60% delle pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico.

Votazione del Gruppo di Lavoro (18 votanti presenti): 12 "Moderatamente raccomandato" e 6 "Raccomandato in casi selezionati".

Rapporto benefici/rischi: uno studio randomizzato e controllato è stato condotto in pazienti con carcinoma della cervice persistente/ricorrente o metastatico, non suscettibili di trattamento guaritivo e con GOG performance status 0-1. Nello studio, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia, cisplatino+paclitaxel oppure topotecan+paclitaxel, ha aumentato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale (OS), rispetto alla sola chemioterapia (16,8 vs 12,9; HR 0,74 p=0,0132). L'utilizzo della chemioterapia a base di topotecan+paclitaxel, rispetto a quella cisplatino+paclitaxel, non è stata associata a differenze in termini di OS, a fronte di una PFS di durata inferiore.

Qualità delle evidenze: la principale criticità dello studio è l'interruzione precoce. La categoria di pazienti in cui i risultati sono maggiormente trasferibili è quella con carcinoma della cervice persistente/ricorrente o metastatico e ad istologia squamosa. In tale categoria, l'analisi per sottogruppo di OS è molto in linea con l'analisi principale, a differenza delle analisi per sottogruppi in pazienti con istologia diversa, in cui la direzione dell'effetto non è mantenuta (forse per effetto anche della scarsa numerosità).

Alternative terapeutiche: chemioterapie di associazione, quali: cisplatino+paclitaxel, topotecan+cisplatino, carboplatino+paclitaxel.

Costo rispetto alle alternative: superiore.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

1. Inquadramento della patologia e trattamenti disponibili

Il cancro della cervice uterina è una neoplasia maligna e, nel mondo, rappresenta la seconda neoplasia del sesso femminile per incidenza. Per effetto dei test di screening (pap test) nei paesi industrializzati dagli anni '60, il numero di nuove diagnosi si è ridotto: in Italia si stimano circa 2.100 nuovi casi all'anno¹.

Il principale fattore di rischio è rappresentato dall'infezione persistente da papilloma virus umano (HPV), identificato nel 99,7% dei tumori della cervice.

Dal punto di vista istologico, l'Organizzazione Mondiale della Sanità identifica tre forme di tumori epiteliali della cervice: l'istotipo squamoso (70-80%), l'adenocarcinoma (10-15%) e altri tumori epiteliali comprendenti i tumori neuroendocrini e quelli indifferenziati³.

La stadiazione del tumore della cervice è effettuata attraverso la classificazione FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*)², che identifica quattro stadi a seconda di quanto risulta diffuso nell'organismo (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione FIGO^{1,2}

Stadio FIGO	Caratteristiche del carcinoma della cervice
I	Carcinoma strettamente confinato alla cervice
II	Carcinoma che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
III	Carcinoma che si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante
IV	Carcinoma che si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto

Trattamenti e linee guida

Le pazienti con carcinoma della cervice in stadio precoce o localmente avanzato possono essere trattate con la chirurgia, con la radioterapia, o con la radiochemioterapia concomitante. Le opzioni di trattamento sono invece molto più limitate per le pazienti con carcinoma della cervice ricorrente/persistente o metastatico (FIGO IVB).

Il trattamento standard per il carcinoma della cervice ricorrente/persistente (qualora non praticabile un trattamento a intento guaritivo) oppure metastatico (FIGO IVB), è rappresentato dalla chemioterapia a base di platino, il cui scopo è esclusivamente palliativo^{1,3}. Il regime raccomandato è cisplatino (CS) + paclitaxel (PL). Alternative di trattamento sono carboplatino (CB), indicato come uso consolidato⁴ in pazienti in cui non sia utilizzabile CS, e topotecan (TP) che è indicato in associazione a CS⁵.

Il CS (50-100 mg/m² ogni tre settimane) è considerato l'agente citotossico più attivo, cui è associata una frequenza di risposta del 28-30% e una OS mediana pari a 7 mesi⁶. Uno studio successivo ha confrontato tra loro vari regimi chemioterapici a base di CS. La chemioterapia di combinazione CS+PL ha prodotto i migliori risultati in termini di sopravvivenza globale (mediana 12,9 mesi) e di sopravvivenza libera da progressione (mediana 5,8 mesi), sebbene non sia stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i vari trattamenti in studio⁷.

La chemioterapia di combinazione CB+PL ha dimostrato di essere non inferiore a quella CS+PL, in termini di OS. La doppietta CS+PL ha mostrato un trend di efficacia migliore tra le pazienti che non avevano ricevuto in precedenza CS, rispetto a quelle che lo avevano ricevuto⁸. Secondo quanto riportato nelle linee guida AIOM, l'associazione CB+PL è spesso scelta per motivi di praticità (riduzione dei tempi di infusione dei farmaci) e potrebbe essere impiegata in pazienti già trattate in precedenza con CS¹.

2. Bevacizumab

Bevacizumab (BEV) è un anticorpo monoclonale anti-VEGF, la cui attività antiangiogenetica dovrebbe impedire la crescita tumorale⁹.

Posologia: La dose raccomandata di BEV è di 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa, in associazione a PL+CS oppure PL+TP, fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

2.1 Efficacia di bevacizumab

Uno studio randomizzato e controllato (RCT) di fase III (studio GOG-240)^{10,11} è stato condotto, in aperto, in 452 pazienti con carcinoma della cervice persistente, ricorrente oppure metastatico non suscettibile di trattamento guaritivo (chirurgico e/o radio(chemio)terapia), con GOG performance status (PS) 0-1 e con adeguata funzionalità d'organo. I principali criteri di esclusione erano precedente trattamento con BEV o altri anti-VEGF e/o con chemioterapia, eccetto quando usata insieme alla radioterapia.

Le pazienti sono state randomizzate a ricevere uno dei seguenti quattro trattamenti (1:1:1:1) per via endovenosa: sola chemioterapia (CS+PLⁱ oppure TP+PLⁱⁱ) oppure chemioterapia (CS+PLⁱ oppure TP+PLⁱⁱ) associata a BEVⁱⁱⁱ. Ciascuna terapia è stata somministrata fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o raggiungimento di una risposta completa. La randomizzazione è stata stratificata per stato di malattia (persistente/ricorrente vs metastatico), GOG PS^{iv} (0 vs 1) e precedente terapia a base di platino (sì vs no).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione *intention to treat* (ITT), la cui valutazione era volta a testare due ipotesi: (a) la superiorità della terapia a base di TP+PL (con o senza aggiunta di BEV) rispetto alla terapia a base di CS+PL (con o senza aggiunta di BEV) e (b) la superiorità della chemioterapia (CS+PL oppure TP+PL) con l'aggiunta di BEV vs sola chemioterapia;

Le pazienti arruolate (età mediana 48 anni) avevano carcinoma della cervice persistente/ricorrente (83%) o metastatico (17%), ad istologia squamosa nel 69% dei casi. La durata mediana del trattamento è stata di sette cicli nei bracci di trattamento con BEV e sei cicli nei bracci di trattamento senza BEV.

L'analisi finale dello studio è stata condotta al raggiungimento dell'83% degli eventi di morte previsti dal protocollo di ricerca. I risultati, così come presentati nell'EPAR di EMA, dimostrano che¹¹:

(a) non esiste una differenza statisticamente significativa di OS tra il regime a base di TP+PL (\pm BEV), e quello a base di CS+PL (\pm BEV) [OS mediana 13,3 vs 15,5 mesi; HR 1,15 (IC 95% 0,91-1,46), $p=0,2326$]. I pazienti trattati con TP+PL (\pm BEV) hanno tuttavia mostrato una ridotta sopravvivenza libera da progressione (PFS) [PFS mediana 5,8 vs 7,9 mesi; HR 1,26 (IC 95% 1,02-1,54), $p=0,029$]¹¹;

(b) l'aggiunta di BEV alla chemioterapia aumenta la OS in modo statisticamente significativo rispetto alla sola chemioterapia (Tabella 2).

Le analisi per sottogruppo dello studio¹¹ relative a pazienti con adenocarcinoma ad istologia diversa da quella squamosa hanno mostrato un risultato di OS con un trend di efficacia non allineato all'analisi principale, in quanto a sfavore dell'aggiunta di BEV (HR>1). Tali pazienti erano anche sottorappresentate all'interno dello studio (non più del 20% per ciascuna istologia diversa da quella squamosa)^{11,12}.

ⁱ CS+PL, cicli di 21 giorni: CS:50 mg/m² al giorno 1 o 2 + PL:135 o 175 mg/m² al giorno 1

ⁱⁱ TP+PL, cicli di 21 giorni: TP:0,75 mg/m² nei giorni 1-3 + PL:175 mg/m² al giorno 1

ⁱⁱⁱ BEV: 15 mg/kg al giorno 1 di ciascun ciclo di trattamento (cicli di 21 giorni)

^{iv} Il punteggio della scala del *Gynecologic Oncology Group* (GOG), analogamente a quello dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

Tabella 2. Efficacia dell'aggiunta di BEV alla chemioterapia in pazienti con carcinoma della cervice persistente/ricorrente o metastatico nello studio GOG-0240

	BEV + chemioterapia*	Chemioterapia*	HR (IC 95%), p
OS mediana, mesi (endpoint primario)	16,8	12,9	0.74 (0,58-0,94), p=0,0132
PFS mediana, mesi	8,3	6,0	0,66 (0,54-0,81), p<0,0001
ORR, %	45,4	33,8	p=0,0117

*Chemioterapia: cisplatino+paclitaxel oppure topotecan+paclitaxel; **BEV**: bevacizumab; **HR**: hazard ratio **OS**: sopravvivenza mediana, **ORR**: tasso di risposta obiettiva, **PFS**: sopravvivenza libera da progressione.

2.2 Sicurezza di bevacizumab

La frequenza di eventi avversi di qualsiasi grado (BEV + chemioterapia vs sola chemioterapia) è stata pari al 99,1% vs 98,6%. I principali eventi avversi sono illustrati in Tabella 4¹¹.

Nella popolazione trattata con BEV è stata rilevata una maggior incidenza di fistole vagino-gastrointestinali (8,3% vs 0,9%) e di perforazioni gastrointestinali (3,2% vs 0%): tutte le pazienti interessate erano state precedentemente sottoposte a irradiazione pelvica⁹.

La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata 75,7% vs 57,2%, quelli con una differenza di incidenza $\geq 2\%$ tra i trattamenti (BEV + chemioterapia vs sola chemioterapia), sono stati: ipertensione (11,5% vs 0,5%), trombosi (8,3% vs 2,7%), infezione (6,4% vs 1,8%), fatigue (14,2% vs 9,9%) e dolore pelvico (5,5% vs 1,4%). La frequenza di interruzione permanente per eventi avversi è stata pari a 25,7% vs 18%.

Tabella 4. Principali eventi avversi nello studio GOG-0240

EA§, %	BEV + chemioterapia*	Chemioterapia*
Fatigue	79,8	74,8
Riduzione dell'appetito	34,4	25,7
Ipertensione	28,9	6,3
Iperglicemia	25,7	19,4
Ipomagnesemia	24,3	15,3
Infezioni tratto urinario	22,0	14,4
Cefalea	21,6	13,1
Perdita di peso	20,6	6,8

§Eventi avversi con frequenza $\geq 20\%$ tra i pazienti trattati con BEV e che hanno mostrato un'incidenza maggiore di almeno il 5% nei pazienti trattati con BEV+chemioterapia, rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia.

*Chemioterapia: cisplatino+paclitaxel oppure topotecan+paclitaxel. **BEV**: bevacizumab; **EA**: eventi avversi

2.3 Qualità delle evidenze

Validità interna e rilevanza clinica. Le principali criticità dello studio sono: (i) interruzione precoce ad un *cut off* di analisi primaria non pianificato (83% degli eventi attesi; possibile sovrastima dell'effetto del trattamento); (ii) il disegno in aperto e la misura degli endpoint secondari di risposta e PFS da parte dello sperimentatore.

Trasferibilità. Considerando i criteri di inclusione/esclusione dello studio clinico, i risultati sono trasferibili a pazienti con carcinoma della cervice persistente/ricorrente o metastatico, che non sono suscettibili di trattamento guaritivo, con GOG PS 0,1^v. La maggior parte delle pazienti aveva istologia squamosa (69%). Secondo indicazione registrata, BEV in aggiunta a TP+PL dovrebbe essere riservato esclusivamente a pazienti che non possono ricevere un regime contenente platino. Tale indicazione non trova riscontro nei criteri di inclusione dello studio clinico, che prevedeva l'arruolamento, e successiva randomizzazione ai trattamenti contenenti TP+PL, a prescindere dall'eleggibilità ad un eventuale chemioterapia a base di platino. Scarsa trasferibilità dei risultati è imputabile a pazienti con istologia diversa da quella squamosa. Tali categorie erano infatti sottorappresentate e le relative analisi per sottogruppi, sebbene abbiano valore unicamente esplorativo, mostrano stime di effetto a sfavore di BEV ($HR \geq 1$) e relativamente imprecise (intervalli di confidenza molto ampi).

3. Place in therapy

L'aggiunta di BEV alla chemioterapia (CS+PL oppure TC+CS nei pazienti non candidabili a un trattamento contenente platino) rappresenta una nuova alternativa di trattamento per le pazienti con carcinoma della cervice persistente/ricorrente o metastatico, nelle quali l'alternativa terapeutica è rappresentata dalla sola chemioterapia di associazione.

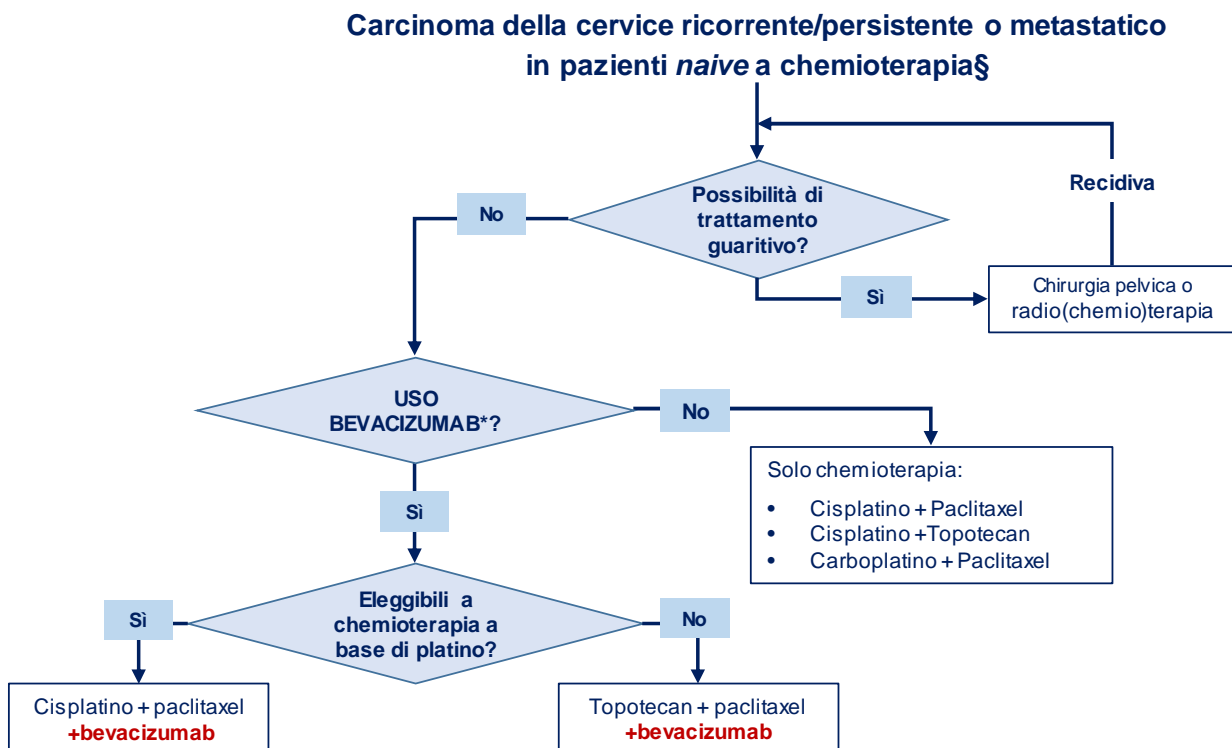
Considerando i criteri di inclusione dello studio clinico, le pazienti target del trattamento dovrebbero essere quelle con carcinoma della cervice ricorrente/persistente o metastatico non suscettibili di trattamento guaritivo e con GOG performance status 0-1. E' da considerare poi che la maggiore trasferibilità dei risultati esiste per pazienti con carcinoma della cervice ad istologia squamosa.

In accordo con l'indicazione registrata, il regime BEV+TP+PL è da riservare alle pazienti non idonee a una chemioterapia a base di platino.

La Figura 1 illustra il *place in therapy* di BEV.

^v Il punteggio della scala del *Gynecologic Oncology Group* (GOG), analogamente a quello dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

Figura 1. Place in therapy di bevacizumab in associazione a chemioterapia in pazienti con carcinoma ricorrente/persistente o metastatico



§ Le pazienti possono aver ricevuto chemioterapia nel corso di un precedente trattamento radio-chemioterapico.

*Considerando i criteri di inclusione dello studio clinico, le pazienti target del trattamento dovrebbero essere quelle non suscettibili di trattamento curativo e con GOG performance status 0-1. E' da considerare poi che la maggior trasferibilità dei risultati esiste per pazienti con carcinoma della cervice ad istologia squamosa. In tali categoria di pazienti l'analisi per sottogruppi è molto in linea con quella principale, a differenza delle analisi per sottogruppi relative alle pazienti con istologia diversa da quella squamosa.

4. Costi dei trattamenti

I costi delle terapie per il carcinoma persistente/ricorrente o metastatico sono illustrati in Tabella 4.

I costi sono stati calcolati secondo la seguente metodologia:

- sono stati considerati i prezzi ex factory, al netto di IVA 10% e al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti negoziati;
- regimi e durata mediana dei trattamenti sono stati mutuati dai rispettivi studi clinici, considerando (i) lo studio di Kitagawa R et al. 2015⁸ per il regime CB+PL (la dose di carboplatino è stata calcolata con la formula di Calvert, avendo come target AUC5 - area sotto la curva di concentrazione del farmaco target a 5 mg/mL/min, considerando un paziente di età pari a 48 anni, con livelli di creatinina sierica pari a 0,8 mg/dL e di peso medio 65 kg); (ii) lo studio di Long HJ et al. 2005 per il regime TP+CS¹³; (iii) lo studio registrativo di BEV per tutti gli altri regimi;
- nel calcolo dei dosaggi per kg di peso corporeo o per m², sono stati considerati pazienti adulti di peso corporeo pari a 65 kg e aree di superficie corporea pari a 1,7 m²;
- trattandosi di terapie infusive, è stato considerato il costo per mg dei farmaci, assumendo assenza di spreco. Il costo di somministrazione è stato valorizzato a € 343¹⁴, per giornata di somministrazione, come da Tariffario Regionale ed è stato calcolato a parte.

Tabella 4. Costi di bevacizumab e delle altre terapie per il carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico

Regime terapeutico	Schedula	Costo*/ ciclo, € solo farmaco (somministrazioni)	N. mediano di cicli	Costo* mediano, €: solo farmaco (somministrazioni)				
				al lordo dei MEA	al netto dei MEA			
Chemio	TP+CS¹³	TP	0,75 mg/m ² giorni1-3	Ciclo 21 giorni	26 (1.029)	6	156 (6.174)	156 (6.174)
		CS	50 mg/m ² giorno 1					
	CS+PL¹⁰	CS	50 mg/m ² giorno 2	Ciclo 21 giorni	36 (686)	6	219 (4.116)	219 (4.116)
		PL	175 mg/m ² giorno 1					
	CB+PL⁸	CB ^o	AUC 5mg/ml giorno1	Cicli da 21 giorni	166 (343)	6	996 (2.058)	996 (2.058)
		PL	175 mg/m ² giorno 1					
BEV + chemio	BEV+CS+PL¹⁰	BEV	15 mg/kg giorno 2	Ciclo 21 giorni	2.812 (686)	7	19.687 (4.802)	14.829 (4.802)
		CS	50 mg/m ² giorno 2					
		PL	175 mg/m ² giorno 1					
	BEV+TP+PL¹⁰	BEV	15 mg/kg, giorno 1	Ciclo 21 giorni	2.799 (1.029)	7	19.592 (7.203)	14.734 (7.203)
		TP	0,75 mg/m ² giorni1-3					
		PL	175 mg/m ² giorno 1					

*I costi dei farmaci sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di IVA 10% e al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti negoziati, considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 65 kg e superficie corporea pari a 1,7 m². I costi di somministrazione sono calcolati a parte. La dose di carboplatino è stata calcolata con la formula di Calvert, avendo come target AUC5 (area sotto la curva di concentrazione del farmaco target a 5 mg/mL/min), considerando un paziente di età pari a 48 anni, con livelli di creatinina sierica pari a 0,8 mg/dL e di peso medio 65 kg. **BEV**: bevacizumab; **CB**: carboplatino; **CS**: cisplatino; **PL**: paclitaxel; **somm**: somministrazione; **TP**: topotecan

5. Stima dell'impatto sulla spesa

La stima delle pazienti con carcinoma della cervice che potrebbero ricevere un trattamento per malattia ricorrente/persistente o metastatica è stata effettuata sulla base di dati epidemiologici di letteratura^{15, 16} (Tabella 5).

Per la stima delle pazienti (Tabella 5), sono stati calcolati, nell'ordine, il numero di:

- pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi (incidenti) in un anno in Regione Veneto;
- pazienti con carcinoma alla cervice recidivato e trattate con chemioterapia: in questo caso è stata effettuata una stima per ciascun stadio FIGO di malattia. Per ciascun stadio è stato calcolato, a partire dal numero di nuove diagnosi, il numero di pazienti allo specifico stadio di malattia e da queste sono state stimate quelle che potenzialmente recidivano. È stato poi determinato il totale delle pazienti recidivate. Al totale delle pazienti recidivate è stata applicata la percentuale di frequenza con cui tali pazienti ricevono una chemioterapia;

- pazienti con carcinoma alla cervice metastatico e trattate con chemioterapia: in questo caso è stata applicata direttamente la percentuale di frequenza di metastasi alla diagnosi al numero di pazienti incidenti in Regione Veneto, per determinare il numero di pazienti metastatiche alla diagnosi. A questa stima è stata poi applicata la percentuale di frequenza con cui tali pazienti ricevono una chemioterapia. Le pazienti stimate con carcinoma alla cervice recidivato o metastatico candidabili a chemioterapia, riferite alla Regione del Veneto, sono 27.

Tabella 5. Stima delle pazienti con carcinoma alla cervice persistente/ricorrente o metastatico candidabili ad un trattamento contenente chemioterapia

Nuove diagnosi di carcinoma della cervice in Italia per ogni anno ¹ , n	2.100
Totale femmine residenti in Italia nel 2016 ¹⁷ , n	31.209.230
Nuove diagnosi di carcinoma della cervice in Italia per ogni anno/100.000 femmine residenti, n	6,7
Totale femmine residenti in Veneto nel 2016 ¹⁷ , n	2.518.601
Pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi in un anno in Regione Veneto, n	169
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi allo Stadio FIGO I ¹⁵ , %	60%
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi allo Stadio FIGO I che recidivano ¹⁶ , %	15%
Pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi, Stadio FIGO I che recidivano, n	15
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi allo Stadio FIGO II ¹⁵ , %	25%
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi allo Stadio FIGO II che recidivano ¹⁶ , %	25%
Pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi, Stadio FIGO II che recidivano, n	11
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi allo Stadio FIGO III ¹⁵ , %	10%
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi allo Stadio FIGO III che recidivano ¹⁶ , %	66%
Pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi, Stadio FIGO III che recidivano, n	11
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi, Stadio FIGO IVA ¹⁵ , %	5%
Percentuale di pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi Stadio FIGO IVA che recidivano ¹⁶ , %	100%
Pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi Stadio FIGO IVA che recidivano, n	8
Pazienti con carcinoma della cervice che recidivano (somma di tutti gli stadi FIGO), n	45
Percentuale di pazienti con carcinoma alla cervice recidivato (tutti gli stadi FIGO) e trattate con chemioterapia, %	53%
Pazienti con carcinoma alla cervice recidivato e trattate con chemioterapia, n	24
% pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi in un anno in Regione Veneto che si presentano metastatiche alla diagnosi <small>Errore. Il segnalibro non è definito.</small> , %	3,5%
Pazienti con carcinoma della cervice di nuova diagnosi in un anno in Regione Veneto che si presentano metastatiche alla diagnosi, n	6
Percentuale di pazienti con carcinoma alla cervice metastatico e trattate con chemioterapia	47%
Pazienti con carcinoma alla cervice metastatico e trattate con chemioterapia, n	3
Pazienti con carcinoma alla cervice recidivato o metastatico candidabili a chemioterapia in un anno in Regione Veneto, n (pazienti potenzialmente candidabili a un trattamento contenente bevacizumab)	27

Il potenziale impatto di bevacizumab nel trattamento di pazienti con carcinoma della cervice è stato quantificato ipotizzando diversi scenari di utilizzo dei farmaci ad oggi disponibili per tale indicazione, ovvero utilizzo di bevacizumab oppure una delle chemioterapie già utilizzate.

Nello specifico sono state elaborate cinque ipotesi di lavoro, in ciascuna delle quali è stato assunto che tutti i pazienti stimati siano trattati con una sola delle terapie in questione, definendo pertanto cinque scenari, come di seguito indicato:

- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con TP+CS;

- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con CS+PL;
- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con CB+PL;
- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con BEV+TP+PL;
- uno in cui tutti i pazienti stimati siano trattati con BEV+CS+PL.

Dal confronto degli scenari è stato possibile stimare l'incremento di spesa potenzialmente attribuibile all'utilizzo della nuova terapia, nell'ipotesi che questa si sostituisca completamente ai suoi competitori sul mercato.

L'impatto delle terapie disponibili secondo gli scenari ipotizzati (Tabella 6) è stato stimato calcolando l'ipotetica spesa annua relativa a ciascun farmaco, assumendo, per ciascun trattamento, una durata pari a quella utilizzata per il calcolo del rispettivo costo di terapia (Tabella 4), e ipotizzando che tutti i pazienti portino a completamento il trattamento entro l'anno.

I costi terapia sono stati calcolati al netto di tutti gli sconti applicabili al prezzo ex factory, al netto di IVA 10% e al netto di eventuali sconti derivanti dall'applicazione degli eventuali accordi negoziali di condivisione del rischio previsti.

Tabella 6. Impatto di spesa di bevacizumab e delle chemioterapie per il trattamento del carcinoma alla cervice, nell'ipotesi che tutte le pazienti potenzialmente candidabili ricevano la nuova terapia

Scenario ipotizzato	Stima dell'impatto annuo**, €	
	costo farmaco	costo terapia (farmaco + somministrazione)
Tutte le pazienti* stimate sono trattati con TP+CS	4.212	170.910
Tutte le pazienti* stimate sono trattati con CS+PL	5.913	117.045
Tutte le pazienti* stimate sono trattati con CB+PL	26.892	82.458
Tutte le pazienti* stimate sono trattati con BEV+TP+PL	397.818	592.299
Tutte le pazienti* stimate sono trattati con BEV+CS+PL	400.383	530.037

*27 pazienti con carcinoma alla cervice recidivato o metastatico. **I costi terapia sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di IVA 10%, al netto di eventuali riduzioni di legge e sconti negoziati, tenendo conto di eventuali accordi di negoziali. In parentesi sono indicati i costi di somministrazione (per le terapie infusionali). **BEV**: bevacizumab; **CB**: carboplatino; **CS**: cisplatino; **PL**: paclitaxel; **TP**: topotecan

Sulla base della raccomandazione formulata per BEV, le pazienti che beneficeranno del farmaco saranno il 30-60% di quelle potenzialmente candidabili.

Essendo 27 le pazienti potenzialmente candidabili stimate in Regione Veneto, ci si attende un numero di soggetti trattati con BEV pari a 8-16.

Ipotizzando che l'uso di ciascuna delle due associazioni con BEV sia al 50%, la spesa prevista in un anno, considerando i costi dei soli farmaci, potrebbe essere pari a € 179.403 – 358.806; considerando i costi dei farmaci e quelli di somministrazione potrebbe essere pari a € 257.195 – 514.391.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Linee guida AIOM 2016. Neoplasie dell'utero: Endometrio e Cervice
- ² Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO Committee on Gynecology Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 103–104
- ³ Colombo N. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii27–vii32, 2012
- ⁴ Farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>, accesso del 24/02/2017
- ⁵ Topotecan (Hycamtin). Riassunto delle caratteristiche del Prodotto
- ⁶ Bonomi P. et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.*1985; 3(8):1079-85
- ⁷ Monk BJ et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655
- ⁸ Kitagawa R. et al. Paclitaxel plus Carboplatin versus Paclitaxel plus Cisplatin in metastatic or recurrent Cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015 Mar 2 . Pii: JCO.2014.58.4391
- ⁹ Bevacizumab (Avastin). Riassunto delle caratteristiche del Prodotto
- ¹⁰ Tewari KS et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-43.
- ¹¹ Bevacizumab (Avastin) EPAR di EMA
- ¹² Penson et al. Patient Reported Outcomes in a Practice Changing Randomized Trial of Bevacizumab in the Treatment of Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 301-311
- ¹³ Long HJ et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4626-4633
- ¹⁴ Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali. Decreto 47/2013
- ¹⁵ Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361:2217–25
- ¹⁶ Report HAS France Bevacizumab Avis 6 juillet 2016
- ¹⁷ <http://demo.istat.it/pop2016/index.html>, accesso dicembre 2016