

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Ramucirumab

Carcinoma gastrico

In progressione dopo chemioterapia con platino e fluoropirimidine (seconda linea)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 51
Aggiornamento febbraio 2016

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare



Regione Emilia-Romagna

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Donati Caterina- *Farmacista, IRST Meldola (FC)*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Formoso Giulio - *Farmacista-metodologo, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2016

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Ramucirumab, nel carcinoma gastrico in progressione dopo chemioterapia con platino e fluoropirimidine (seconda linea). Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare. Maggio 2016

Indice

Premessa	pag. 4
Quesito Clinico	pag. 5
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 7
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 11
Bibliografia	pag. 16
Appendice 1. Metodologia	pag. 17
Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome	pag. 18

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso fino ad oggi utilizzata, allo scopo di favorire il monitoraggio regionale dell'applicazione delle raccomandazioni prodotte attraverso analisi periodiche dei reali consumi nei singoli contesti locali. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

I dati provenienti dal monitoraggio verranno periodicamente discussi all'interno del gruppo GReFO ed inviati a tutti i Centri oncologici, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici della Regione.

Contesto

Nel presente documento, si riportano le raccomandazioni del Panel su ramucirumab per il trattamento del carcinoma gastrico avanzato in progressione della malattia (2° linea).

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea in progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, quando è raccomandato l'utilizzo di **ramucirumab in associazione con paclitaxel o in mono terapia?**

Il Panel ha successivamente espresso, rispetto al quesito clinico generale, tre raccomandazioni distinte sulla base dell'uso in associazione o in monoterapia e del Performance Status.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

- **Cyramza® in associazione con paclitaxel** è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea **con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia** con platino fluoropirimidine.
- **Cyramza® in monoterapia** è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro esofagea **con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine**, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato.

Strategia terapeutica per il trattamento di seconda linea del carcinoma gastrico in progressione dopo chemioterapia con platino e fluoropirimidine

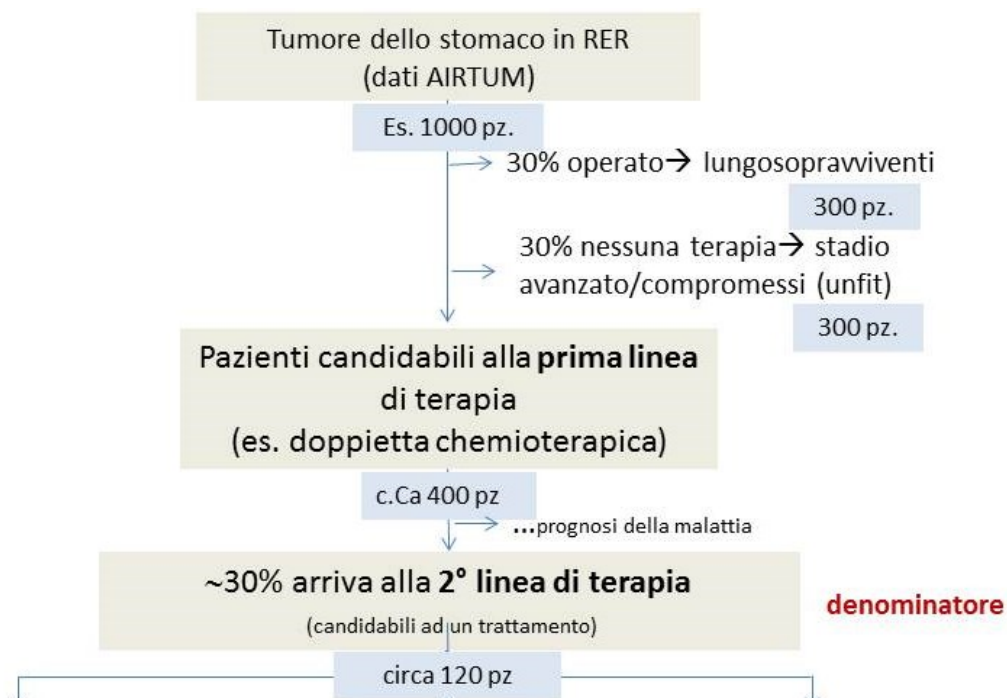


Fig. 1: flow chart per la definizione del posto in terapia del ramucirumab nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato in progressione della malattia

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea in progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, quando è raccomandato l'utilizzo di **ramucirumab in associazione con paclitaxel o in mono terapia**?

Raccomandazioni

Positiva Debole

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenoCa della giunzione gastroesofagea, in progressione dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, **ramucirumab in associazione con paclitaxel potrebbe essere** utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Negativa Debole

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenoCa della giunzione gastro-esofagea in progressione dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato, **ramucirumab in monoterapia NON dovrebbe** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😐

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Negativa Forte

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenoCa della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, con **PS_{≥2}**, **ramucirumab in associazione con paclitaxel o in monoterapia NON deve** essere utilizzato se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze non disponibili

rapporto benefici/rischi: non valutabile

Il Panel ha deciso all'unanimità di formulare una raccomandazione negativa forte in considerazione della mancanza di evidenze nel setting di pazienti considerato.

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea, con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, il numero atteso dei pazienti da trattare e le loro caratteristiche sono i seguenti:

- ⇒ **ramucirumab in associazione a paclitaxel** in pazienti con **PS: 0-1** che non hanno già effettuato una terapia con un taxano e che sono in grado di tollerarlo: circa 70 trattamenti/anno.
- ⇒ **ramucirumab in monoterapia** in pazienti con **PS:0-1** per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato: circa 10 trattamenti/anno.
- ⇒ **ramucirumab in associazione a paclitaxel o in monoterapia** in pazienti con **PS ≥ 2**: non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare dal trattamento se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso di ramucirumab nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato in progressione della

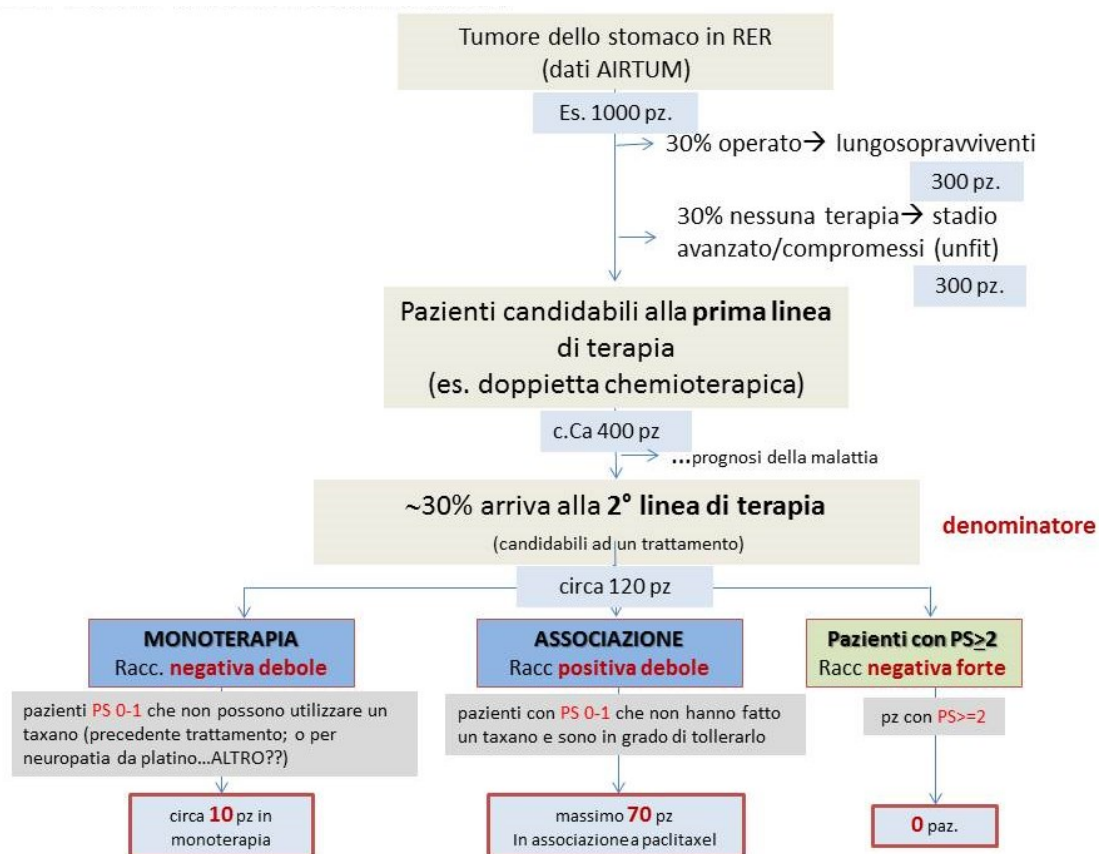


Fig. 2: flow chart con la definizione del posto in terapia del ramucirumab nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato in progressione della malattia, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Contesto Clinico

In Italia si stimano circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico per il 2014 e circa 10.000 decessi. Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi, è al quinto posto come incidenza negli uomini (5% di tutti i tumori negli uomini) ed al sesto posto nelle donne (3% di tutti tumori nelle femmine). Con il 7% circa dei decessi il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione di incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne. Esiste una notevole variazione geografica: si possono infatti distinguere aree ad incidenza più elevata (regioni centrali, incidenza 26 casi/100.000 negli uomini e 13 casi/100.000 nelle donne), incidenza intermedia (regioni settentrionali, incidenza 22 casi/100.000 negli uomini e 11 casi/100.000 nelle donne), e incidenza bassa (regioni meridionali, incidenza 16 casi/100.000 negli uomini e 7 casi/100.000 nelle donne). La mortalità tra le diverse aree geografiche italiane appare coerente con i dati di incidenza.

Per i casi insorti in Italia nel periodo 2005-2007 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 35% (34% nei maschi e 36% nelle femmine). Accanto alla complessiva riduzione in incidenza si osserva comunque un relativo incremento delle forme primitive a sede prossimale in particolare per quelle a livello della giunzione gastro-esofagea.

La chirurgia rappresenta la principale modalità di trattamento del carcinoma gastrico resecabile. Il ruolo della terapia adiuvante nel carcinoma gastrico operato radicalmente è stato delineato attraverso diverse metanalisi (gruppo GASTRIC). La chemioterapia adiuvante, determina una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18% (HR: 0.82). In altre parole l'incremento assoluto di probabilità di sopravvivenza a cinque anni passa dal 49.5% al 53%. Tali risultati non hanno, però, permesso di definire il regime ottimale, sebbene un significativo beneficio sia ottenuto impiegando regimi con monoterapia principalmente contenenti fluorouracile.

In presenza di carcinoma gastrico localmente avanzato o metastatico, **la chemioterapia** rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento. Gli obiettivi del trattamento in questo "setting" sono essenzialmente rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza, dalla palliazione dei sintomi e dal miglioramento della qualità di vita.

La chemioterapia si è dimostrata superiore rispetto alla sola terapia di supporto nel migliorare la sopravvivenza globale di questi pazienti (HR 0,39,95% CI 0.28-0.52).

I regimi di combinazione hanno mostrato un piccolo ma significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla monochemioterapia. Numerose sono le associazioni di farmaci impiegati. Il 5-Fluorouracile (5FU), la capecitabina, l'S-1, i derivati del platino come l'oxaliplatino, i taxani e l'irinotecan possono essere considerati i farmaci di riferimento nel trattamento della malattia avanzata. Tra i regimi polichemioterapici, le triplete con cisplatino, antracicline e 5-Fluorouracile sembrerebbero caratterizzate da maggiore efficacia. La sostituzione dell'antraciclina con taxotere ha dimostrato maggior efficacia rispetto al doppietto, a fronte però di un importante aumento della tossicità, in particolare di tipo ematologico.

Ad oggi un unico trial ha evidenziato la superiorità di un farmaco biomolecolare in associazione alla chemioterapia di prima linea. Lo studio ToGA, studio di fase III randomizzato controllato in pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo localmente avanzato inoperabile o metastatico, ha dimostrato come l'aggiunta del Trastuzumab a cisplatino e fluoropirimidine migliori significativamente la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione, il tempo alla progressione ed il tasso di risposte obiettive rispetto alla sola chemioterapia. La maggiore efficacia del trattamento è stata registrata nei pazienti con elevata espressione di HER2 (IHC3+ e IHC2+ / FISH+) nei quali si è dimostrata una riduzione del rischio di morte del 35% con una sopravvivenza mediana intorno ai 16 mesi. **Pertanto la combinazione della chemioterapia con cisplatino e fluoropirimidine insieme al Trastuzumab**, rappresenta il trattamento di riferimento nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato inoperabile o metastatico HER2 positivi. Negativi, invece, sono stati i risultati degli studi internazionali randomizzati di fase III che hanno valutato il possibile ruolo di nuovi **farmaci biomolecolari** in associazione alla chemioterapia nel trattamento di prima linea di questa neoplasia, in particolare nel caso di farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) o anti-VEGF (Bevacizumab).

La chemioterapia di seconda linea è oramai consuetudine accettata anche se le evidenze derivano principalmente da studi di fase II e da studi di fase III in cui la chemioterapia (irinotecan, taxotere) ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (best supportive care, BSC).

In questo contesto si inserisce ramucirumab (Cyramza®), anticorpo monoclonale antagonista del VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2).

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, l'utilizzo di **ramucirumab in associazione con paclitaxel o in mono terapia** quando è raccomandato?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: **ramucirumab in seconda linea, in associazione a paclitaxel**

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, di **ramucirumab in associazione con paclitaxel** in seconda linea di terapia

Wilke H et Al. Lancet Oncol 2014 (RAINBOW).

Studio RCT multicentrico di fase III in doppio cieco, controllato con placebo, in aggiunta alla terapia standard, in cui 665 pazienti, PS 0-1, affetti da adenocarcinoma localmente avanzato o metastatico dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea, già sottoposti ad una precedente chemioterapia di prima linea contenente platino e fluoropirimidine, età mediana 61 anni, sono stati randomizzati 1:1 a ricevere **paclitaxel** (80 mg/m² gg 1,8,15 ogni 28) + **ramucirumab** (8 mg/kg gg 1,15 ogni 28) oppure **paclitaxel+placebo**. Obiettivo principale era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione ITT. Secondari la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta globale (ORR), il controllo di malattia (DCR), la tossicità e i patient-reported outcomes. Dopo un follow-up mediano di 7.9 mesi, la **OS mediana** nel gruppo trattato con ramucirumab era significativamente più lunga rispetto a quella del gruppo sottoposto a paclitaxel più placebo (differenza di **2.2 mesi** a favore di ramucirumab) 9.6 mesi vs 7.4 mesi [HR 0.807; 95%CI 0.678-0.962; P=0.017], . Nell'analisi per sottogruppi, la regione di provenienza, il performance status e l'ascite si sono dimostrati le caratteristiche maggiormente correlate con la sopravvivenza. **La PFS mediana** è risultata a vantaggio del trattamento con il farmaco sperimentale, 4.4 mesi vs 2.9 mesi (HR 0.635; 95%CI 0.536-0.752; P<0.0001). Il 28% dei pazienti trattati con ramucirumab rispetto al 16% dei pazienti sottoposti a chemioterapia e placebo ha ottenuto una risposta obiettiva e nel 80% rispetto al 64% c'è stato un controllo di malattia (p<0.0001). La durata mediana di risposta è stata di 4.4 mesi con ramucirumab rispetto ai 2.8 mesi con il placebo. Dall'analisi dei questionari sulla qualità di vita, non si sono rilevate differenze tra i due gruppi di trattamento. La progressione è stata la principale causa di interruzione del trattamento in entrambi i gruppi. L'incidenza di tossicità di grado 3-4 è stata maggiore nei pazienti trattati con ramucirumab: in particolare si sono rilevate neutropenia, leucopenia, ipertensione, dolori addominali e fatigue. Non c'è stato, però, aumento di neutropenie febbrili. Anche la neuropatia è risultata maggiore, ma correlata con una maggior dose cumulativa di paclitaxel. Gli eventi avversi di grado 3 potenzialmente correlati al farmaco sperimentale più frequenti sono stati ipertensione, proteinuria, sanguinamenti o emorragie. In entrambi i gruppi si sono verificate il 2% di morti correlati al farmaco.

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo 1	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Wilke et Al <i>Lancet Oncol</i> 2014 RCT, fase III, doppio cieco	Ramucirumab (8 mg/kg- gg 1,15 ogni 28) + Paclitaxel (80 mg/m ² gg 1,8,15 ogni 28)	Placebo + Paclitaxel (80 mg/m ² gg 1,8,15 ogni 28)	sopravvivenza globale (OS)	- PFS - ORR - DCR - Tossicità - patient-reported outcomes.	MODERATA

Tabella: studi disponibili di fase III per ramucirumab+paclitaxel

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- ⇒ **Risk of bias:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio disponibile
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** nello studio è stata valutata la sopravvivenza globale in una popolazione con PS 0-1, pertanto i risultati non sono trasferibili ad una parte della popolazione della pratica clinica, nei pazienti con PS ≥ 2 (downgrade di 1 punto).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

In conclusione:

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità delle evidenze MODERATA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 1 punto).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (20 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di ramucirumab in seconda linea di terapia in associazione a paclitaxel

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da 15 su 20 membri presenti del panel "favorevole"; 5 hanno espresso un giudizio di "incerto"

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**. In particolare 13 membri si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 4 di "positiva forte" e 3 di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
Debole**

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, **ramucirumab in associazione con paclitaxel può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea, con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, il numero atteso dei trattamenti con ramucirumab in associazione a paclitaxel è di circa **70/anno**. Si tratta di pazienti con **PS: 0-1** che non hanno già effettuato una terapia con un taxano e che sono in grado di tollerarlo.

**Quesito
Clinico**

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato, è raccomandabile l'utilizzo di **ramucirumab in monoterapia**?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: ramucirumab in seconda linea, in monoterapia
Fuchs CS et Al. Lancet 2014 (REGARD).

Studio randomizzato, multicentrico, di fase III in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 355 pazienti, **PS 0-1**, affetti da adenocarcinoma localmente avanzato o metastatico dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea, già sottoposti ad una precedente chemioterapia di prima linea contenente platino e fluoropirimidine, età mediana 60 anni, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere Best Supportive Care (**BSC**) + **ramucirumab** 8 mg/kg ai giorni 1,15 ogni 28, oppure **BSC+placebo**. Obiettivo principale era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione ITT. Secondari la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la PFS a 12 settimane, il tasso di risposta globale (ORR), il controllo di malattia (DCR), la tossicità e la qualità di vita. Dopo l'arruolamento dei primi 36 pazienti, lo studio è stato emendato ed è stato modificato il disegno statistico così da ottenere un risultato con un numero minori di pazienti, abbassandone, però, la potenza. Il numero individuato (315) è stato poi aggiustato a 348 con un secondo emendamento. Il trattamento con ramucirumab **migliora la sopravvivenza di 1.4 mesi** (5.2 vs 3.8 [HR 0.776; 95% CI 0.603-0.998; P=0.047]). La PFS mediana è risultata a vantaggio del trattamento con il farmaco sperimentale, 2.1 vs 1.3 mesi (HR 0.483; 95%CI 0.376-0.620; P<0.0001). La PFS a 12 settimane è del 40.1% con ramucirumab rispetto a 15.8% nei pazienti trattati con placebo. Il controllo di malattia è maggiore con il farmaco sperimentale e la durata mediana è di 4.2 mesi rispetto ai 2.9 mesi. Dall'analisi dei questionari sulla qualità di vita, non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento. La progressione è stata la principale causa di interruzione del trattamento in entrambi i gruppi. L'incidenza di tossicità di grado 3 più frequente con ramucirumab è stata l'ipertensione. In entrambi i gruppi si sono verificate il 2% di morti correlati al farmaco.

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo 1	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evi- denze
Fuchs CS et Al. <i>Lancet</i> 2014 RCT, fase III, doppio cieco 355 paz, ran- dom (2:1)	Ramucirumab (8 mg/kg- gg 1,15 ogni 28) + BSC	Placebo + BSC	sopravvivenza globale (OS)	- PFS - ORR - DCR - Tossicità - Qualità della vita	BASSA (-1 risk of bias -1 trasferibilità)
Tabella: studi disponibili di fase III per ramucirumab+BSC					

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** disegno dello studio modificato durante l'arruolamento (2 emendamenti), con riduzione della potenza e successivo aggiustamento del numero di pazienti da trattare (intervalli di confidenza) → **(Downgrade di 1 punto)**
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase III
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** nello studio è stata valutata la sopravvivenza globale in una popolazione con PS 0-1, pertanto i risultati non sono trasferibili ad una parte della popolazione della pratica clinica, nei pazienti con PS ≥ 2 .
Inoltre la modalità di selezione dei pazienti dello studio, "non idonei al trattamento con paclitaxel" non è ben esplicitata e pertanto, la popolazione che potrebbe giovare del trattamento è difficilmente identificabile nella pratica clinica (**downgrade di 1 punto**).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA** (Downgrade complessivo di 2 punti)

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (19 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di ramucirumab in seconda linea di terapia in monoterapia

*Bilancio
Benefici rischi
incerto*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da 13 su 19 membri presenti del panel "incerto"; 4 hanno espresso un giudizio "favorevole"

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita come **NEGATIVA DEBOLE**. In particolare 13 membri si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 1 di "positiva forte" e 3 di "positiva debole".

Raccomandazione

**Negativa
Debole**

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato, ramucirumab in monoterapia **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di: ★★☆☆☆
evidenze considerate di qualità: bassa
rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea, con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, il numero atteso dei trattamenti con **ramucirumab in monoterapia** è di circa **10/anno**. Si tratta di pazienti con PS:0-1 per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato.

**Quesito
Clinico**

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, l'utilizzo di **ramucirumab in associazione con paclitaxel o in mono terapia** quando è raccomandato?

Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili: ramucirumab in seconda linea nei pazienti con Performance Status > 2

Rispetto alla popolazione con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine e con **Performance Status ≥ 2** , non sono disponibili studi randomizzati e controllati che ne valutino efficacia e sicurezza. Gli studi registrativi del ramucirumab sono stati condotti esclusivamente su una popolazione con PS 0-1.

Pertanto, il Panel in assenza di evidenze scientifiche a supporto di questa popolazione specifica ha espresso all'unanimità una raccomandazione negativa forte all'uso di ramucirumab sia in associazione a paclitaxel che in monoterapia.

Raccomandazione

**Negativa
Forte**

Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, con **PS ≥ 2** , **ramucirumab in associazione con paclitaxel o in monoterapia NON deve** essere utilizzato (se non in casi eccezionali opportunamente documentati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze non disponibili
rapporto benefici/rischi: non valutabile

Il Panel ha deciso, all'unanimità, di formulare una raccomandazione negativa forte in considerazione della mancanza di evidenze disponibili nel setting di pazienti con PS ≥ 2

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea, con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine, e con un Performance Status ≥ 2 , non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento con ramucirumab in associazione a paclitaxel o in monoterapia, se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Bibliografia

- Scheda AIRTUM. I tumori in Italia - Rapporto 2006
- AIOM. Linee guida NEOPLASIE DELLO STOMACO. Edizione 2015
- NCCN guidelines. Gastric cancer. Versione 1.2016
- Wagner AD, Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3.
- EMA. EPAR - Public assessment report Cyramza® ramucirumab. Procedure No.: EMEA/H/C/002829/0000. Settembre 2014. disponibili on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf
- Wilke et Al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35
- Fuchs CS et Al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

😊 favorevole
😐 incerto
☹ sfavorevole

Valutazione benefici/rischi:

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca **bibliografica** venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e **alla gravità dei limiti metodologici** la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, possibile un upgrading di tale qualità fino a diveni-

re molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:

- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400
- H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 407-415
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1294-1302
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1303-1310
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1311-1316
- M. Brunetti et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 140-150
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 151-157
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 158-172
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 173-183
- J. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 719-725
- J.C. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 726-735

Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di ramucirumab nel carcinoma gastrico

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di efficacia	Media	Importanza relativa dell' outcome
Qualità della vita	8	Importante ed essenziale/critico
Sopravvivenza globale (overall survival)	8	
Intervallo libero da progressione (progression free survival)	7	
Tasso di risposta (response rate)	6	Importante ma non critico
ESITI di tossicità* (non farmaco specifica)	media	Importanza relativa dell' outcome
Mortalità correlabile al trattamento	8	Essenziale/critico
Tossicità di grado III o IV	8	
Interruzione in assenza di progressione di malattia	7	
Astenia di grado III o IV	7	
Trombocitopenia di grado III-IV	7	
Neutropenia di grado III-IV	7	
Vomito di grado III-IV	7	Importante ma non critico
Leucopenia di grado III-IV	6	
Anemia di grado III-IV	6	
Nausea di grado III-IV	6	Importanza relativa dell' outcome
ESITI di tossicità* (farmaco specifica)	Media	
Emorragie gastrointestinali	7	Essenziale/critico
Emorragie/sanguinamenti	7	
Ipertensione	6	Importante ma non critico
Cefalea	6	
Proteinuria	6	

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un lavoro di Trotti et al. (Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica. Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_ (ultimo accesso febbraio 2012)

