

Bevacizumab nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto: l'RFOM nell'esperienza dell'A.O. Universitaria Senese

Dear Editor,

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è ormai da molti anni impegnata nell'attività di creazione di servizi che dovrebbero, da un lato, permettere una più efficiente gestione dell'attività regolatoria e amministrativa e, dall'altro, fornire un quadro reale della pratica clinica nazionale. Uno di questi servizi è sicuramente rappresentato dal Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM). L'obiettivo dichiarato da AIFA del Registro, costituito a fine 2005, era stato gestire, attraverso una procedura totalmente informatizzata (piattaforma web), richiesta, dispensazione, dati clinici e di consumo dei farmaci oncologici innovativi, per i quali AIFA aveva previsto la registrazione di schede-pazienti per il controllo dell'appropriatezza d'uso.

Senza entrare nel merito dei processi decisionali relativi all'innovatività e alle criticità dovute dall'avvicendamento del partner tecnologico (quale gestore della piattaforma), è abbastanza evidente che, a partire dall'anno di costituzione, solo in pochi casi sono state pubblicate analisi basate su *Real Data* tratti dal RFOM.

Alla luce di questo scenario caratterizzato da un'informazione non sempre completa e soddisfacente, ci è sembrato più che mai opportuno condividere con altri ricercatori i risultati dell'esperienza fatta con i dati del RFOM presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese – Settore Governo Clinico della Spesa Farmaceutica – e l'U.O.C. Oncologia Medica. La nostra analisi si è focalizzata sulla somministrazione di bevacizumab nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon-retto per due ordini di motivi: primo perché, nei Paesi occidentali, il cancro del colon-retto rappresenta il secondo tumore maligno per incidenza e mortalità, dopo quello della mammella nella donna, e il terzo dopo quello del polmone e della prostata nell'uomo, e secondo perché bevacizumab, essendo un farmaco oncologico innovativo ad alto costo, è sottoposto a monitoraggio e quindi inserito nel RFOM. Così facendo, e in linea con questa indicazione terapeutica, sono stati considerati tutti i pazienti e analizzate tutte le associate prescrizioni di bevacizumab inserite dalla nostra Azienda Ospedaliera da ottobre 2008 – momento in cui il farmaco è stato sottoposto a monitoraggio – a dicembre 2012. L'analisi è stata condotta con l'obiettivo di determinare la *Progression Free Survival* (PFS) dei pazienti in trattamento con bevacizumab per poi confrontarla con quella trovata nello studio registrativo di bevacizumab nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto (PFS mediana: 10,6 mesi) (1).

Per prima cosa è stato calcolato il numero dei pazienti che, durante il periodo di osservazione (ottobre 2008–dicembre 2012), hanno iniziato e concluso il trattamento con bevacizumab. Le cause di conclusione della terapia erano state: morte, progressione della malattia, fine regolare del trattamento (malattia stabile) o trasferimento in altro Centro. In totale sono state 50 le schede di “fine trattamento” corrispondenti ad altrettanti pazienti trattati con bevacizumab. Il 62% di queste schede (31 su 50) ha riportato come causa di “fine trattamento” la morte o la progressione della malattia. Solo per questi pazienti, disponendo di un dato di inizio della terapia e di morte/progressione della malattia, è stato possibile calcolare la PFS (mediana), risultata pari a 19,5 mesi. Questa PFS è risultata di gran lunga superiore rispetto a quella indicata nello studio registrativo, pari a 10,6 mesi (1). Da sottolineare il fatto che lo studio registrativo era stato condotto utilizzando un protocollo terapeutico, bevacizumab + IFL (irinotecan, fluorouracile e leucovorin), oggi non più utilizzato nella pratica clinica e quindi differente da quelli somministrati ai 31 pazienti inseriti nel registro ai quali invece è stato dato bevacizumab + XELOX (n = 15), bevacizumab + FOLFIRI (n = 10) o bevacizumab + FOLFOX (n = 6). La PFS mediana è stata calcolata anche in relazione allo specifico protocollo terapeutico somministrato, determinando una mediana di 19,0 mesi per bevacizumab + XELOX, di 20,2 mesi per bevacizumab + FOLFIRI e di 17,5 mesi per bevacizumab + FOLFOX (Tab. I). Con la finalità di verificare il livello di efficacia dei dati prodotti dal Registro, i valori mediani di PFS sono stati riscontrati con quelli determinati da uno studio clinico internazionale (BEAT *study*) condotto anch'esso con l'obiettivo di valutare l'efficacia di bevacizumab in aggiunta alle chemioterapie standard (XELOX, FOLFIRI e FOLFOX) nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto (2). In questo studio la PFS mediana è risultata pari a 10,8 mesi per bevacizumab + XELOX, a 11,6 mesi per bevacizumab + FOLFIRI e a 11,3 mesi per bevacizumab + FOLFOX (Tab. I). Rispetto a questi ultimi valori, le PFS mediane calcolate utilizzando i dati del registro RFOM (pazienti afferenti all'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese) sono risultate sensibilmente maggiori, con differenze comprese tra i 6 e gli 8 mesi (Tab. I).

TABELLA I - Confronto *Progression Free Survival* (PFS) mediana

	Bevacizumab + XELOX	Bevacizumab + FOLFIRI	Bevacizumab + FOLFOX
Registro RFOM, PFS mediana (mesi)	19,0	20,2	17,5
BEAT <i>study</i> , PFS mediana (mesi)	10,8	11,6	11,3
Differenza (mesi)	8,2	8,6	6,2

In relazione alle schede associate ai 31 pazienti è stata registrata e documentata una sola reazione avversa non grave; nello specifico si è trattato di un picco ipertensivo durato circa 30 minuti che ha causato cefalea al paziente durante l'infusione. Dai risultati basati su *Real Data* (RFOM), sembrerebbe emergere come l'efficacia, misurata in termini di PFS, di bevacizumab in combinazione con le chemioterapie standard (XELOX, FOLFIRI e FOLFOX) sia più favorevole rispetto a quella indicata dagli studi clinici pubblicati in letteratura (1, 2).

Ovviamente, essendo un'analisi riferita a un unico contesto locale e a una bassa numerosità di pazienti trattati, i risultati devono essere considerati con cautela. In relazione a ciò sarebbe quindi auspicabile che la medesima esperienza venisse replicata con i dati di altre Aziende Sanitarie. Si dimostrerebbe così l'utilità di destinare ingenti risorse alla raccolta di dati clinici nel RFOM e più in generale nei Registri di monitoraggio.

Disclosures

Financial support: None.
Conflict of interest: None.

Davide Paoletti, Silvano Giorgi

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Settore Governo Clinico della Spesa Farmaceutica, Siena - Italy

Indirizzo per la corrispondenza:

Davide Paoletti
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Settore Governo Clinico della Spesa Farmaceutica
Viale Bracci n. 16
53100 Siena, Italy
paolettida@gmail.com

Bibliografia

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42
2. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1842-7.

Published online: December 18, 2014