

Target Therapy in Oncologia ed Ematologia: l'esperienza della Regione Emilia Romagna



D. Tassinari, Rimini

Terapie oncologiche, target therapy e contesti assistenziali

- Negli ultimi anni le terapie dell'oncologia medica sono radicalmente cambiate, cambiando in maniera significativa il contesto assistenziale della presa in carico del paziente.
- I risultati della ricerca clinica in oncologia presentano aspetti spesso discordanti:
 - Estremamente interessanti da un punto di vista speculativo e di ricerca;
 - Non sempre univoci nel passaggio dagli ambienti accademici della ricerca alla pratica clinica.
- E' necessario fare ordine tra le informazioni della ricerca clinica sulle target therapy?
 - Chi potrebbe o dovrebbe farlo?

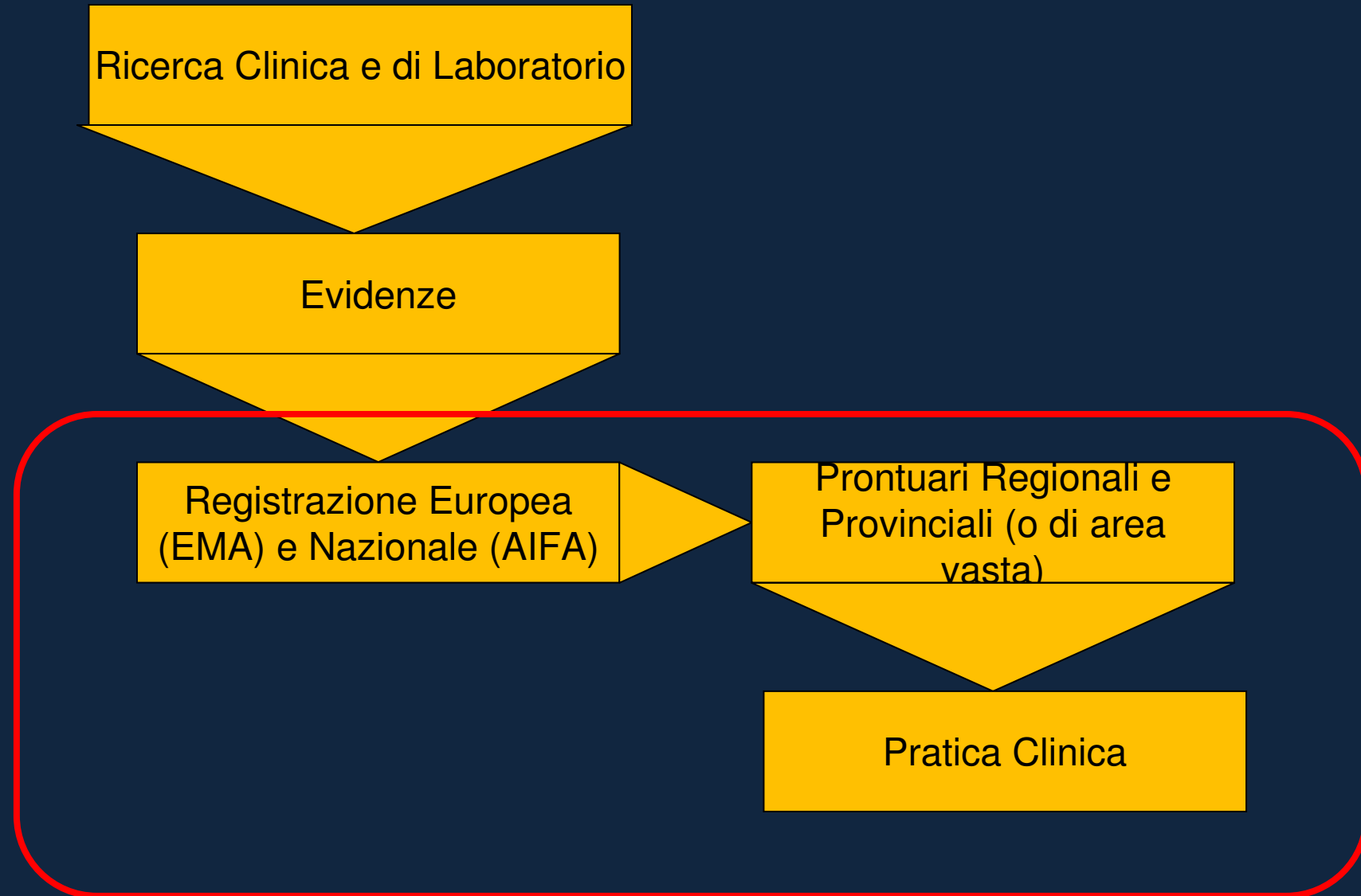
Terapie oncologiche, target therapy e contesti assistenziali

- Il contesto operativo dell'oncologo medico:
 - Il fascino del nuovo e delle terapie biologiche (la non-chemioterapia);
 - Le pressioni di pazienti e familiari (le speranze ed il fascino del nuovo);
 - Il contesto economico attuale (regionale, nazionale, europeo...);
 - I costi e la gestione del budget di reparto e di dipartimento;
 - La pressione della informazione scientifica e della ricerca sponsorizzata (trial clinici sponsorizzati, accessi allargati, altro...).
- Il contesto regolatorio:
 - EMA, AIFA, Regione;
 - Prontuari nazionale, regionale e locale (provincia o area vasta).
 - I vincoli e la libertà del medico del SSN (o SSR, o ASL).

Terapie oncologiche, target therapy e contesti assistenziali

- Le regole della appropriatezza prescrittiva:
 - Ogni paziente deve potere accedere ai trattamenti più efficaci, nel momento in cui, come cittadino, si rivolge al SSN;
 - Ogni medico, in scienza e coscienza deve poter prescrivere il trattamento più adatto al paziente che vede in ambulatorio;
 - Scienza e coscienza: le evidenze di letteratura ed il rispetto delle norme (scritte e non) del rapporto medico/paziente.
 - L'operato di ogni medico è inserito in un contesto più ampio di risposte che il SSN dà alle richieste di salute da parte dei cittadini (intesi come insieme dei pazienti, ma anche come società in senso lato).
 - L'aspetto economico di un trattamento (il costo) non entra nel rapporto medico/paziente:
 - Verità ed ipocrisie del concetto.

Il “percorso” di una molecola dalla ricerca alla pratica clinica



Il “percorso” di una molecola dalla ricerca alla pratica clinica

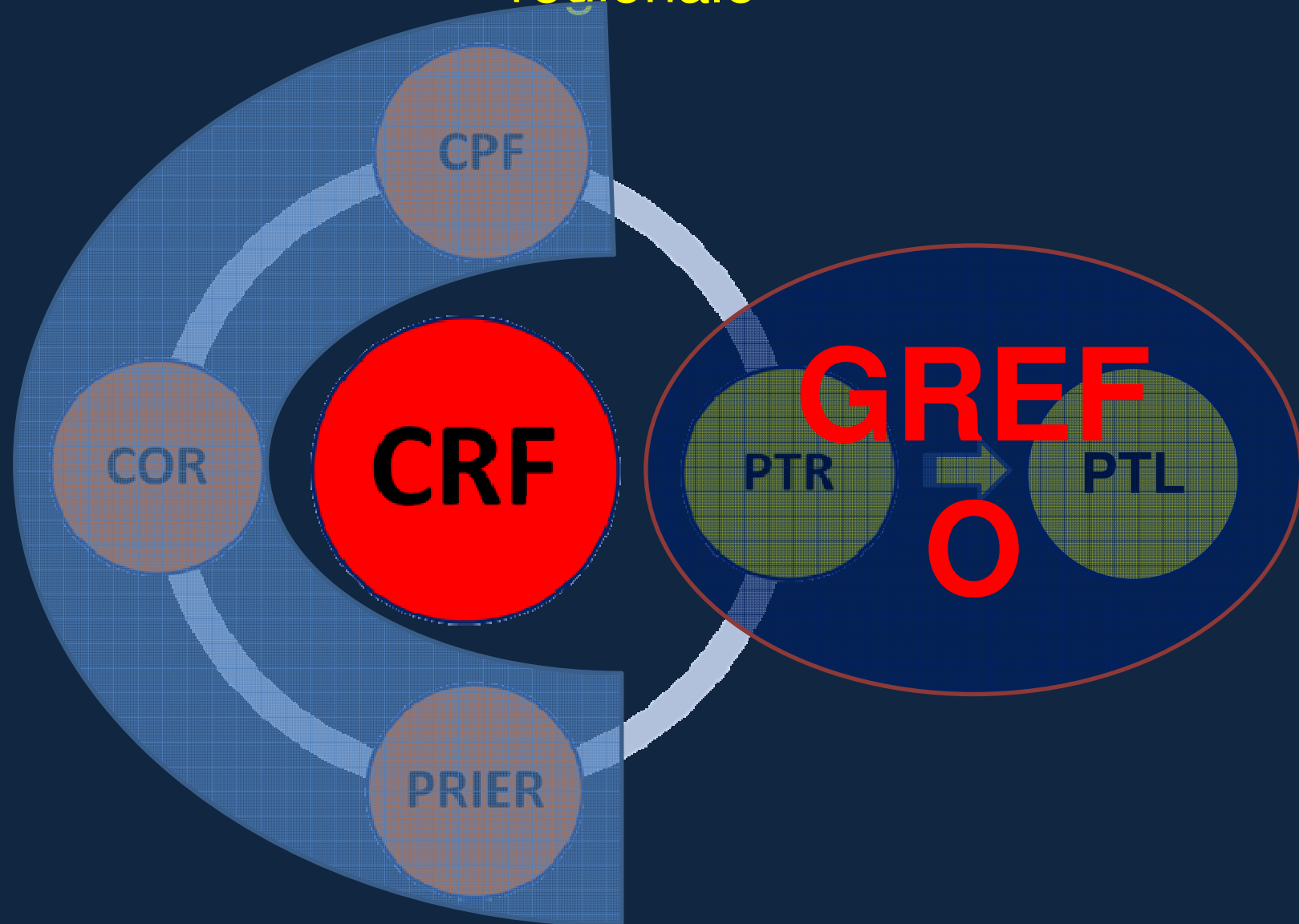
- La burocratizzazione del processo.
- Gli “intoppi” del percorso”.
- La soggettività dei passaggi.
- La distanza tra clinico e ricercatore.
- Le incongruenze territoriali.
- L’effetto “passaggio”:
 - Interpretazioni a cascata sul dato della ricerca;
 - Il rischio interferenza locale.
- I tempi della ricerca, della clinica e delle registrazioni.



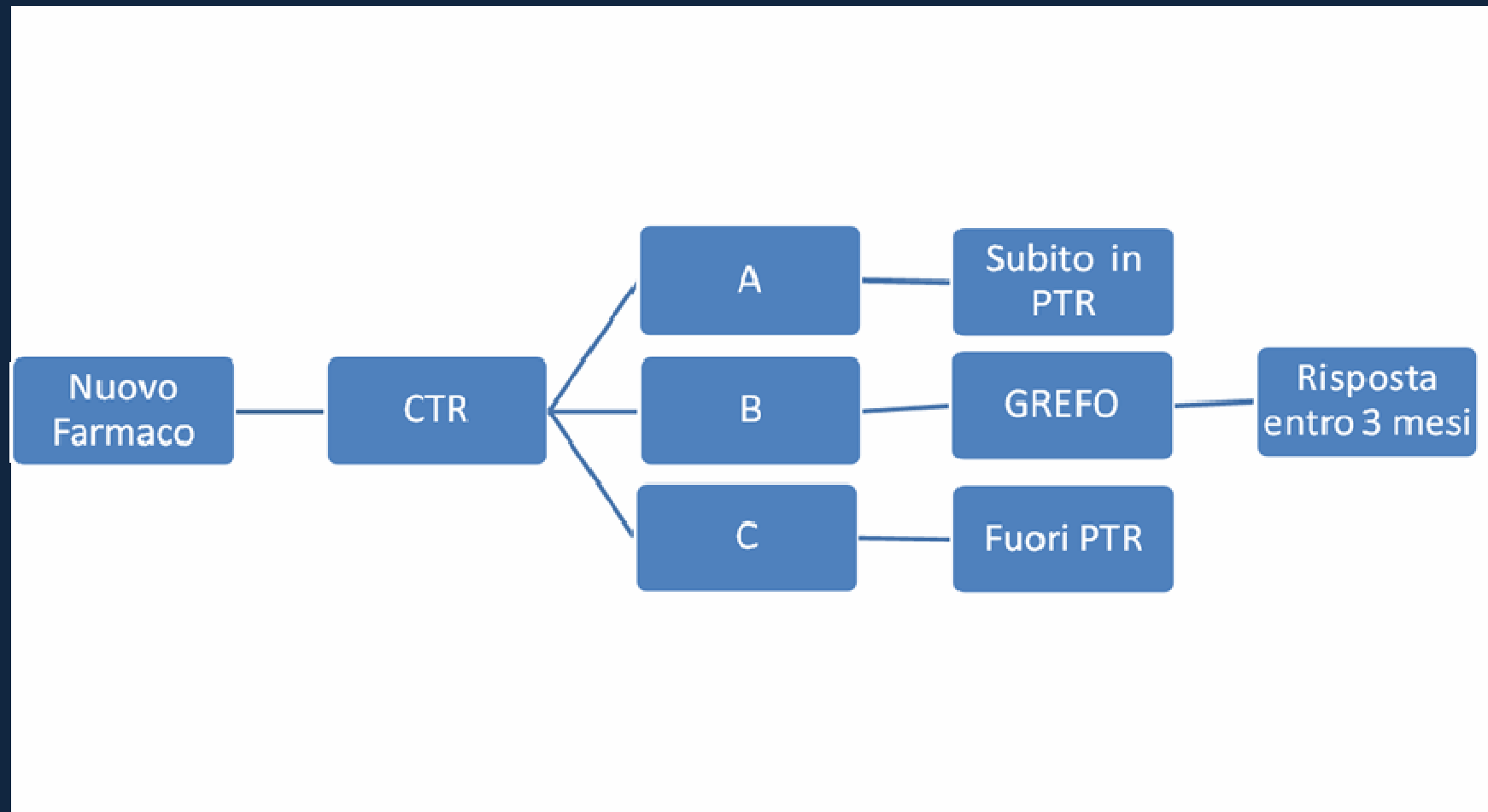
Il contesto regionale, ed il prontuario terapeutico regionale

- La delibera di giunta regionale 1540/06 ed il vincolo PTR→PTL:
 - Solo i farmaci inseriti in PTR possono essere inseriti in PTL, e quindi impiegati nella pratica clinica quotidiana.
- La libertà prescrittiva del medico viene limitata a livello centrale.
- Non tutti i farmaci possono essere impiegati, e per alcuni di questi vengono poste restrizioni alla indicazione di registrazione.
- I nuovi farmaci per l'oncologia sono potenzialmente a rischio di impieghi impropri per eccesso o per difetto:
 - Per la complessità d'uso (target molecolare, tempi di rivalutazione...);
 - Per i risultati spesso non univoci in termini di attività, efficacia e tollerabilità;
 - Per i costi significativi in un budget di dipartimento.

Il contesto regionale, ed il prontuario terapeutico regionale



Il contesto regionale, ed il prontuario terapeutico regionale



Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghini Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cau Roberto - *Medico di Medicina Generale, Ausl Bologna*
Cerioli Alessandra - *Rappresentante dei pazienti*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Govi Daniele - *Medico di Medicina Generale, Ausl Reggio Emilia*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maltoni Marco - *Medicina Palliativa, Ausl Forlì*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Polico Rolando - *Radioterapia, IRST Meldola (FC)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori GReFO (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Motola Domenico - *CReVIF, Farmacologia, Università degli Studi di Bologna*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

Agenzia Sanitaria e Sociale regionale - Regione Emilia-Romagna

Rossana De Palma - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*
Alessandro Liberati - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

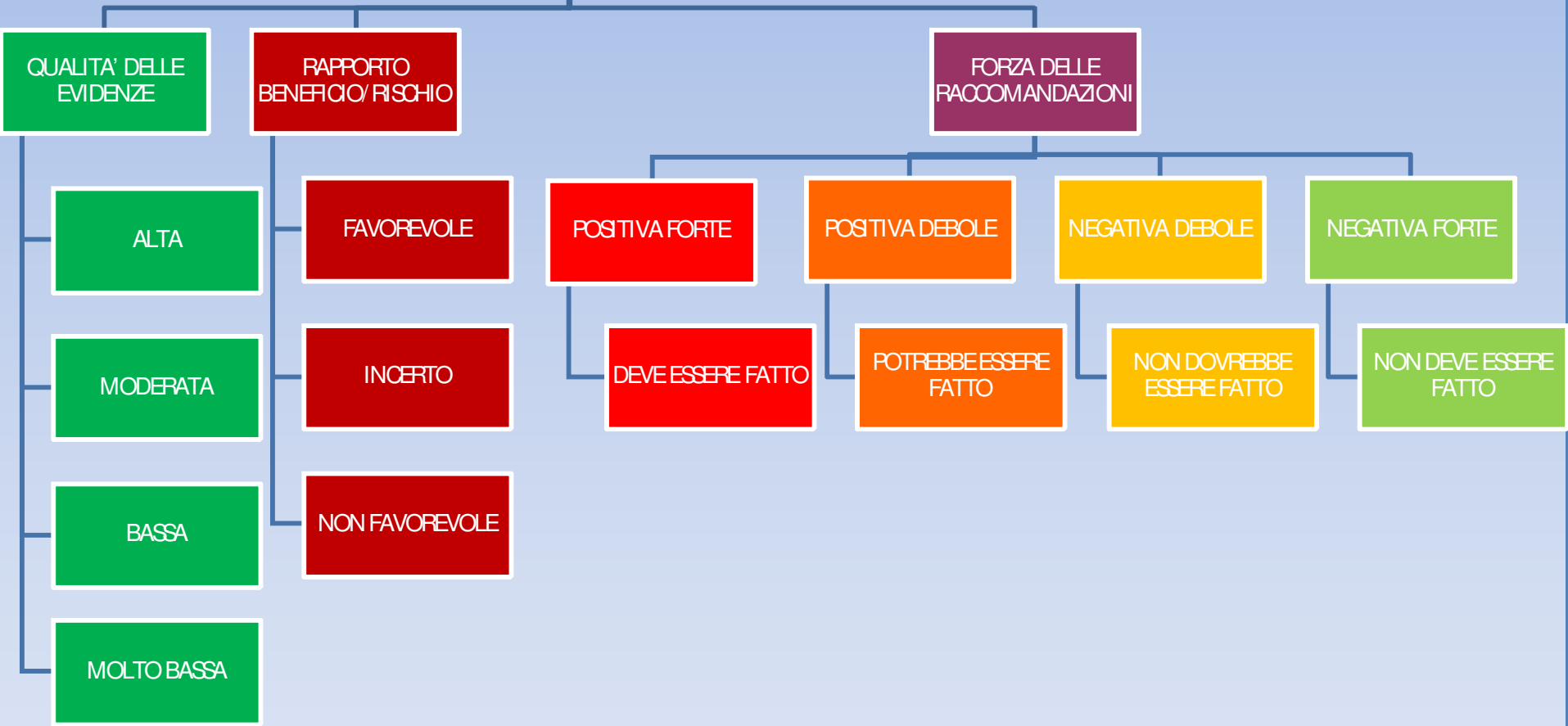
GREFO: il gruppo di lavoro

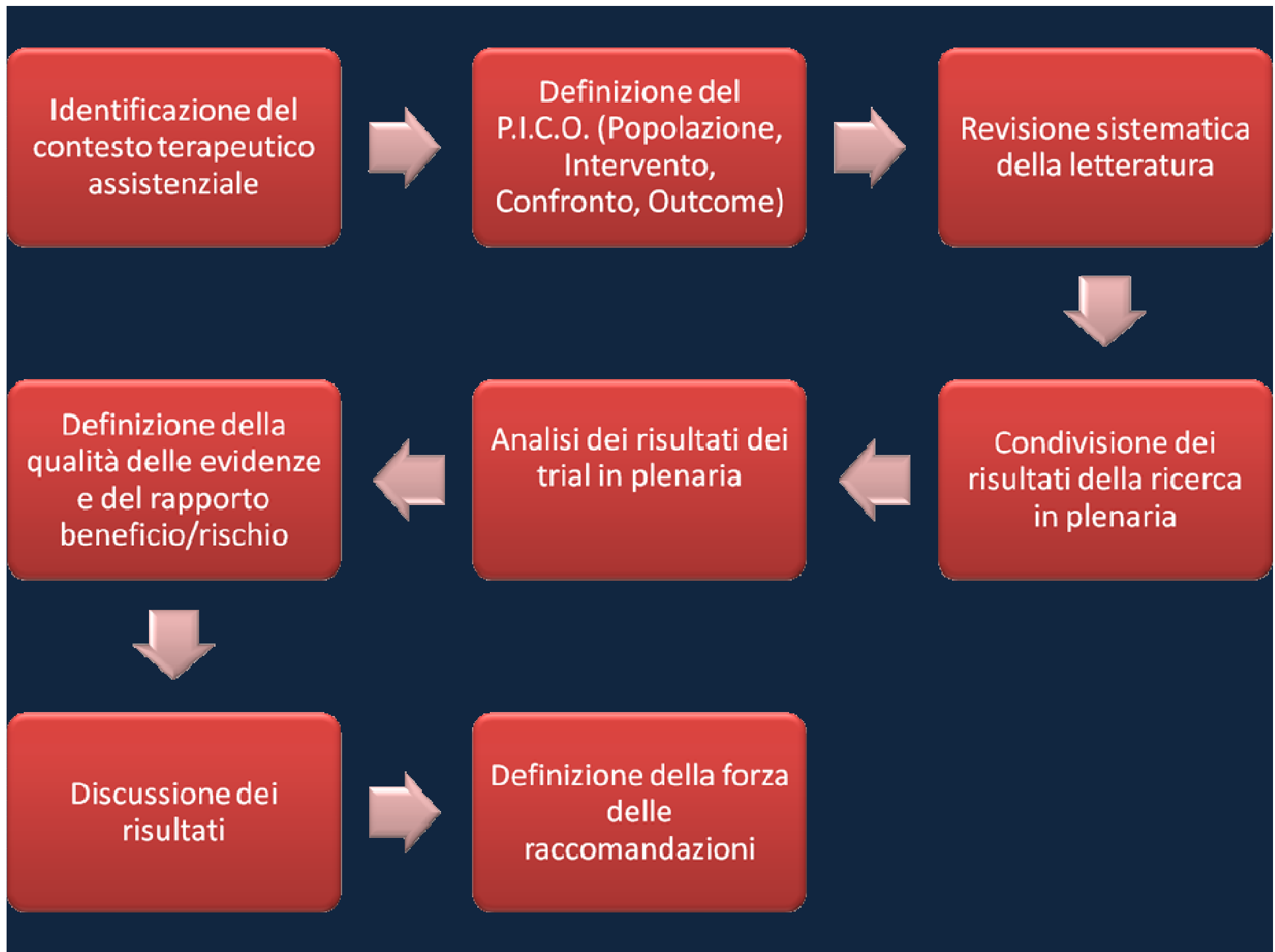
- Mandato da Servizio Politica del Farmaco.
- Coordinamento CEVEAS.
- La multidisciplinarietà come ricchezza nel lavoro di gruppo.
- La multidisciplinarietà come difficoltà nel lavoro di gruppo.
- La distinzione tra ematologia ed oncologia.
- Membri con diritto di voto, osservatori e segreteria senza diritto di voto.

GREFO: il metodo di lavoro

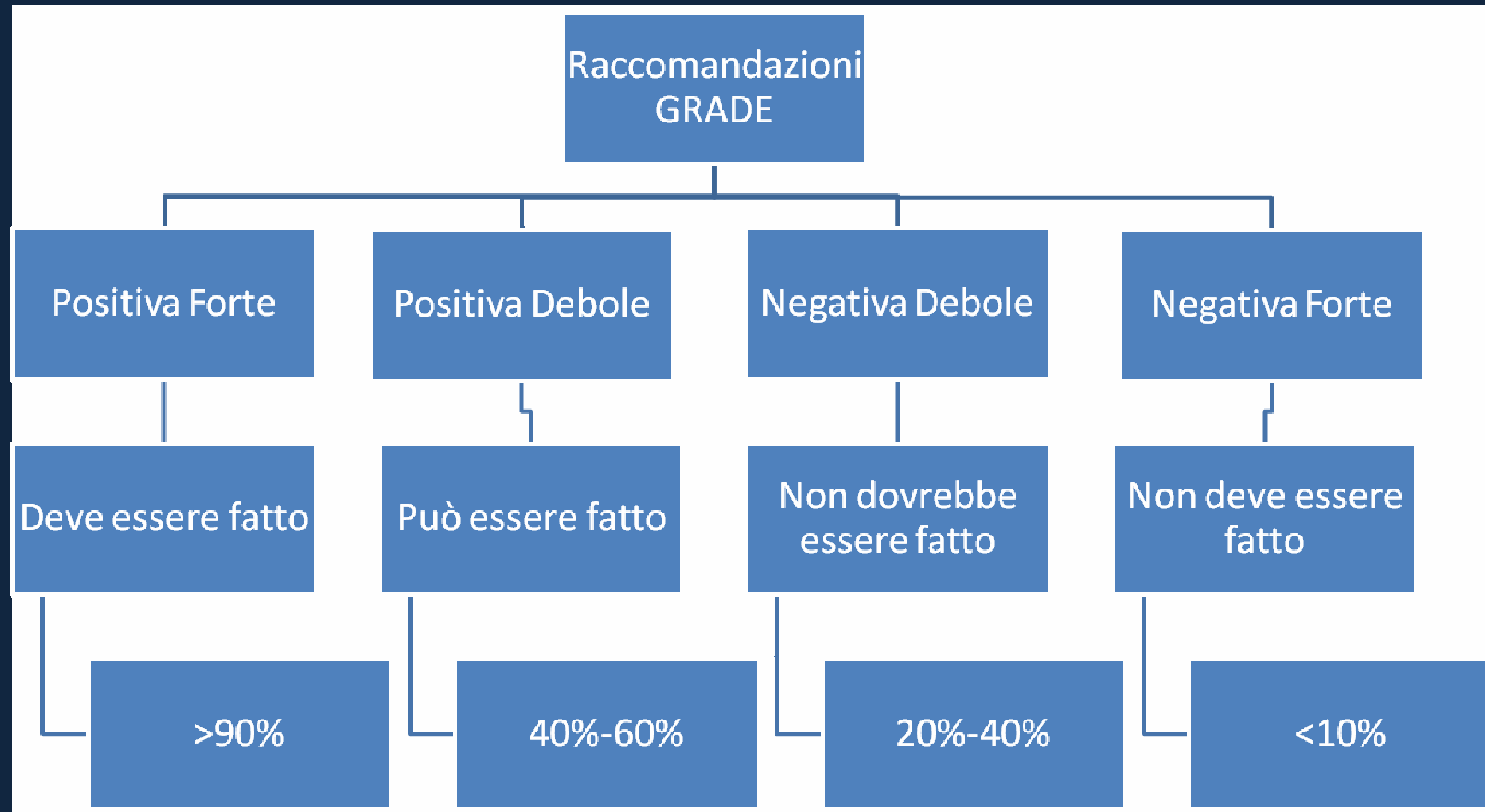
- Identificazione di farmaci o temi di lavoro (nuove indicazioni bevacizumanb, trattamento delle neoplasie renali metastatiche...).
- Elaborazione di dossier di analisi da parte del CEVEAS o della segreteria.
- Analisi della letteratura secondo il metodo GRADE:
 - Qualità delle evidenze;
 - Rapporto beneficio/rischio;
 - Forza delle raccomandazioni.
- Stesura di documento condiviso.

GRADE





Le raccomandazioni GRADE e la pratica clinica



GREFO: i passaggi verso l'approvazione

- Documento finale GREFO con definizione della forza delle raccomandazioni (secondo GRADE).
- Recepimento dei documenti e delle raccomandazioni da parte di CRF.
- Inserimento in PTR.
- Recepimento ed inserimento nei PTL, senza discussione in CTL.
- Promozione delle raccomandazioni presso gli utilizzatori.
- Verifica della applicazione delle raccomandazioni con audit programmati.

GREFO: le difficoltà incontrate ed attese

- Le difficoltà nella attribuzione delle priorità e della classe.
 - Il rischio di pressioni esterne alla CRF ed al GREFO;
 - Il rischio di delegittimare il processo.
- Le difficoltà nel recepimento delle raccomandazioni a livello periferico:
 - Ridiscussione delle raccomandazioni nelle CPF.
- Le difficoltà nella verifica del recepimento e della applicazione delle raccomandazioni:
 - Il problema del denominatore della determinazione dei tassi attesi di impiego dei farmaci o delle strategie.

GREFO: il lavoro compiuto ad oggi

- Problematiche cliniche affrontate:
 - Il trattamento dei tumori del rene metastatici:
 - Sunitinib, Sorafenib, Everolimus, Temsirolimus.
 - Il trattamento dei tumori del polmone metastatici:
 - Pemetrexed, Bevacizumab, Gefitinib (+Erlotinib).
 - Il trattamento dei tumori del colon metastatici:
 - Bevacizumab, Cetuximab (+Panitumumab).
 - Il trattamento delle neoplasie mammarie metastatiche:
 - Bevacizumab.
 - Il trattamento della LMC in progressione o intollerante a Imatinib:
 - Dasatinib, Nilotinib.

GREFO: il lavoro compiuto ad oggi

Rene Metastatico

- Quesito. Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di Sunitinib in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa? Raccomandazione Positiva Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di Temsirolimus in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa? Raccomandazione Positiva Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di Bevacizumab in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa? Raccomandazione Negativa Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, è raccomandabile l'impiego, in prima linea, di Sorafenib? Raccomandazione Negativa Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2 α o con interleukina 2, è raccomandabile l'impiego, in seconda linea, di Sorafenib? Raccomandazione Positiva Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in seconda linea, in progressione dopo o durante trattamento con un anti-VEGF, è raccomandabile l'impiego di Everolimus? Raccomandazione Positiva Debole.

GREFO: il lavoro compiuto ad oggi

Neoplasia polmonare NSCLC

- Quesito. In quali pazienti con NSCLC, stadio IIIb- IV, è opportuno effettuare l'analisi mutazionale di EGFR? Raccomandazione Positiva Debole per istotipo non-squamoso.
- Quesito. Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK è raccomandabile l'utilizzo di gefitinib, in prima linea? Raccomandazione Positiva Forte.
- Quesito. Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose è raccomandabile la chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con derivati del platino?
 - Sottogruppo pazienti con età inferiore a 70 anni e Performance Status buono: Raccomandazione Negativa Debole;
 - Sottogruppo pazienti con età superiore a 70 anni, o grave compromissione delle condizioni generali: Raccomandazione Negativa Forte.
- Quesito. Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose è raccomandabile la chemioterapia di I° linea con pemetrexed associato a cisplatino?
 - Sottogruppo pazienti con età inferiore a 70 anni, in buone condizioni (Performance Status 0-1): Raccomandazione Positiva Debole;
 - Sottogruppo pazienti con età superiore a 70 anni, in buone condizioni generali (Performance Status 0-1): Raccomandazione Negativa Debole;
 - Sottogruppo pazienti non in buone condizioni generali (Performance Status \geq 2): Raccomandazione Negativa Forte.

GREFO: il lavoro compiuto ad oggi

Colon Retto Metastatico (1).

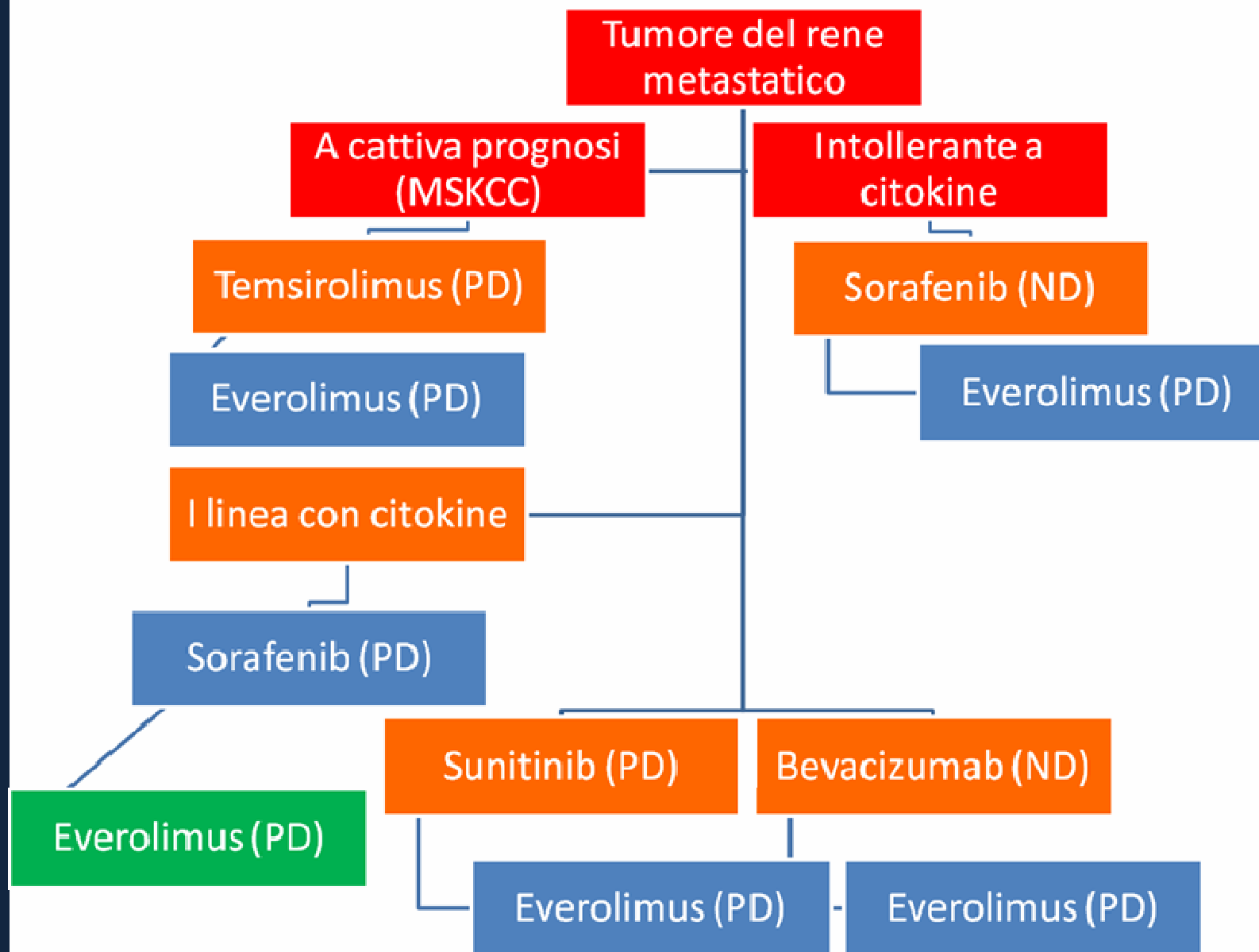
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine? Raccomandazione Negativa Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine e Oxaliplatino? Raccomandazione Negativa Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine e Irinotecan? Raccomandazione Positiva Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine? Raccomandazione Positiva Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine e Irinotecan? Raccomandazione Negativa Forte.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in terza linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia? Raccomandazione Negativa Forte.

GREFO: il lavoro compiuto ad oggi

Colon Retto Metastatico (2).

- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine? Raccomandazione Negativa Forte.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Oxaliplatino? Raccomandazione Negativa Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Irinotecan? Raccomandazione Positiva Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, k ras wild type, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine? Raccomandazione Negativa Forte.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, k ras wild type, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Oxaliplatino? Raccomandazione Negativa Forte.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed Irinotecan? Raccomandazione Negativa Debole.
- Quesito. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan e intolleranti a irinotecan, in terza linea, è raccomandabile la monoterapia con Cetuximab? Raccomandazione Positiva Debole.

GREFO: il lavoro compiuto ad oggi



GREFO: il lavoro compiuto ad oggi

• Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine?

ND

• Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine e Oxaliplatino?

ND

• Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine e Irinotecan?

PD

• Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo Fluoropirimidine?

PD

• Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con Fluoropirimidine e Irinotecan?

NF

• Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in terza linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia?

NF

Raccomandazioni d'uso

Tumore del colon-retto metastatico

Parte A: Bevacizumab

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 3
2010

Sintesi delle Raccomandazioni

Bevacizumab 1° Linea di trattamento

Quesito 1. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**

(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio incerto)

La Qualità delle evidenze

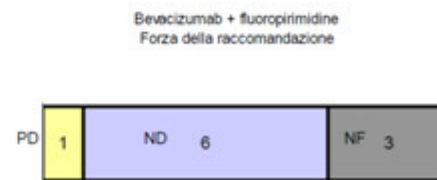
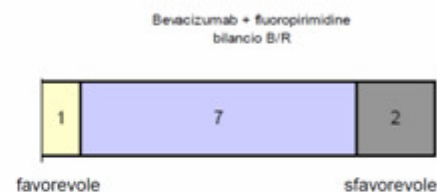
è stata giudicata dal panel complessivamente **BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva delle informazioni disponibili sugli esiti di efficacia e sicurezza. Tale giudizio è stato abbassato **di due punti** (partendo da una qualità teoricamente alta di un RCT) per problemi di validità interna agli studi, che non erano potenziati per rispondere a quesiti riguardanti outcomes di efficacia, ritenuti critici.

Rapporto benefici/rischi → INCERTO

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con solo fluoropirimidine non mostra un miglioramento in termini di sopravvivenza e le differenze in termini di PFS, che derivano da studi di qualità complessivamente bassa, risultano di dubbia rilevanza clinica. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come negativa debole. (votazione – vedi a fianco)



Tab. 4: Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Kabbinar JCO 2003)

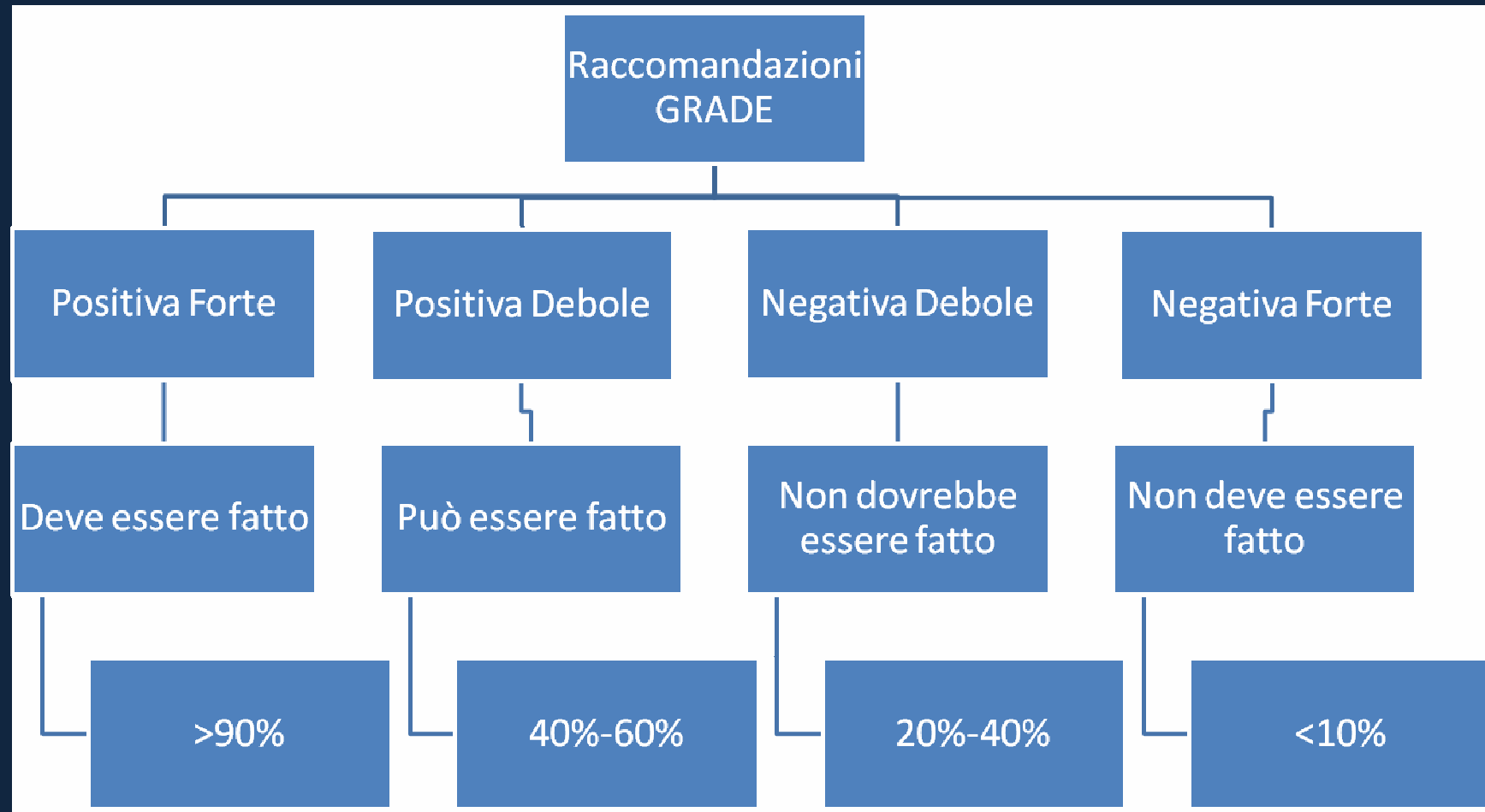
Kabbinar F et AL J Clin Oncol 2003; 21: 60-65 – AVF 0780				Durata prevista: fino a progressione di malattia per un totale di 6 cicli, i bracci con bevacizumab: fino a progressione di malattia per un massimo di 48 settimane		Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 104	FULV/BV(5 mg/kg) n.pz: 35	FULV/BV (10 mg/kg) n.pz: 33	FULV n. pz 36		<ul style="list-style-type: none"> □ problemi di trasferibilità □ incoerenza tra studi □ problemi di validità □ problemi di stime imprecise □ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo □ problemi legati alla mancata pubblicazione
RCT di fase II, di confronto fra due dosaggi di Bevacizumab in associazione a fluorouracile/leucovorina rispetto a fluorouracile/leucovorina da sola (FULV/BV vs FULVpb). In APERTO con valutazione indipendente	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico (lesioni misurabili > 1cm), (PS 0-1), confermato istologicamente, senza precedente chemioterapia. Età mediana → 64 aa Sesso: m vs f → - Beva 5 kg: 49% vs 51% - Beva 10 kg: 46% vs 54% - Controllo: 27% vs 9% PS status: 0 → 59%, 1 → 40% (2 → 1%)	Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (500 mg/m2) Ogni settimana per le prime 6 settimane, dopo ogni 8 settimane Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (500 mg/m2) Ogni settimana per le prime 6 settimane, dopo ogni 8 sett. Bevacizumab (10 mg/kg) ogni 2 sett.	Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (500 mg/m2) Ogni 8 sett.		
BENEFICI						
TTP – tempo alla progressione (esito principale)						
		tempo alla progressione TTP mesi (range)			effetto	
		FULV/BV(5 mg/kg)	FULV/BV (10 mg/kg)	FULV	Relativo (range)	assoluto
		9 (0.6- 11.5)	7.2 (0.7- 12.7)	5.2 (0.2-11.0)	Beva 5 mg vs controllo HR= 0.46 ; p=0.005	Beva 5 mg vs controllo 2 mesi
					Beva 10 mg vs controllo HR= 0.66; p=0.217	Beva 10 mg vs controllo -
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)						
		Tasso di risposta in %			effetto	
		FULV/BV(5 mg/kg)	FULV/BV (10 mg/kg)	FULV	Relativo	assoluto
		40 (24-58)	24 (12-43)	17(7-34)	Beva 5 mg vs controllo P=0.029	23%
					Beva 10 mg vs controllo P=0.43	-
Sopravvivenza						
		Mediana in mesi e range			effetto	
		FULV/BV(5 mg/kg)	FULV/BV (10 mg/kg)	FULV	Relativo	assoluto
		21.5 (1.2 a 28.2)	16 (da 0.9 a 27.1)	13.8 (da 0.6 a 27.5)	Beva 5 mg vs controllo 0.52; p=0.07	-
					Beva 10 mg vs controllo HR= 1.17 o 1.01; p=0.97	-

Tab. 5 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico. Kabbinar JCO 2003

Kabbinar F et AL J Clin Oncol 2003					
Popolazione		Intervento	Intervento	Controllo	
N° pazienti (102-popolazione di sicurezza)		FULV/BV(5 mg/kg) n. pz 35	FULV/BV(10 mg/kg) n. pz 35	FULV n. pz 32	
RISCHI EVENTI AVVERSI					
Eventi, grado 3° o 4°		Incidenza n. di casi			P value
Ematologici	Leucopenia	2	3	1	n.d.
	neutropenia	Non riportato			
	Anemia,	Non riportato			
	Trombocitopenia	Non riportato			
	febbre	0	1	0	n.d.
	Emorragie	Non riportato			
	Epistassi (tutti gli eventi)	16	17	4	n.d.
Eventi di grado 3 (o 4)					
Non ematologici	Proteinuria				
	Iperensione	3	8	0	n.d.
	cefalea	0	1	0	n.d.
	Rush	1	0	0	n.d.
	Dolori addominali	3	4	1	n.d.
	Eventi tromboembolici	5	2	1	n.d.
	Diarrea	10	10	13	n.d.
	Perforazioni gastro-intestinali (tutti gli eventi)	2	5	0	n.d.
	Tutti EA di grado 3-4	74.3	78.1	54.3	P=0.042 HR=1.15, p=0.61
Mortalità a 60 gg					
Per ogni causa		Non riportato			

Nota: Aumentata incidenza di EA di grado 3-4 nel braccio bevacizumab rispetto al braccio FULV è statisticamente significativa (p: 0.42)

Le raccomandazioni GRADE e la pratica clinica



Significato dei documenti del GREFO

- Il GREFO è un gruppo di lavoro della CRF.
 - Esiste un processo di va-e-vieni con la CRF nella pianificazione ed esecuzione dei lavori.
- Il GREFO non si sostituisce alla CRF in materia oncologica/ematologica, ma dalla CRF ne trae tempi e mandato (solo per farmaci “B”).
- Il GREFO non è un organo che produce revisioni sistematiche o linee guida:
 - Le risposte del GREFO sono strettamente vincolate a quesiti posti dalla CRF.
- I documenti del GREFO non sono pubblicazioni scientifiche in senso stretto, ma un supporto al lavoro di CRF e clinici.

Significato dei documenti del GREFO

- I documenti del GREFO aiutano il clinico nelle scelte della pratica clinica:
 - A livello di pianificazione aziendale;
 - A livello di discussione di budget;
 - A livello di programmazione delle strategie di reparto.
- I documenti del GREFO dovranno favorire una omogeneità a livello regionale dei trattamenti proposti per classi omogenee di pazienti.
- I documenti del GREFO consentono una verifica nell'appropriatezza prescrittiva in ipotetici audit sia intra che extra reparto o dipartimento.

