

Raccomandazioni d'uso

**Tumore del polmone
(Non Small Cell Lung Cancer)
localmente avanzato o metastatico**

**Gefitinib
I e II linea di terapia**

**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. 9

luglio 2011

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Indice

Composizione del Gruppo GREFO	pag. 3
Premessa	pag. 4
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 8
Indicazioni registrate	pag. 8
Metodologia seguita	pag. 8
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 9
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del gefitinib o dei farmaci anti-EGFR	pag. 10
Raccomandazione del Panel in esteso	pag. 10
Quesito clinico 1	pag. 10
Formulazione della raccomandazione	pag. 10
Quesito clinico 2 - prima linea di terapia	pag. 11
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: gefitinib in prima linea	pag. 11
Valutazione della qualità delle evidenze in prima linea	pag. 13
Conclusioni sulla qualità delle evidenze in prima linea	pag. 14
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 18
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 18
Quesiti clinici 3 e 4 - seconda linea di terapia	pag. 19
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: gefitinib in seconda linea	pag. 19
Valutazione della qualità delle evidenze in seconda linea	pag. 21
Conclusioni sulla qualità delle evidenze in seconda linea	pag. 21
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 25
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 25
Bibliografia	pag. 26

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

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*

Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*

Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*

Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*

Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*

Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*

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)*

Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*

Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*

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*

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*

Raccomandazioni d'uso n.9 - luglio 2011

Raccomandazioni discusse e votate nel periodo dicembre 2010-aprile 2011

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

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 Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Premessa

Il presente documento sull'utilizzo di gefitinib nella terapia di prima e seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Tumore del polmone (NSCLC) localmente avanzato o metastatico Gefitinib

Sintesi delle Raccomandazioni

Quesito Clinico 1

In quali pazienti con NSCLC, stadio IIIb-IV, è opportuno effettuare l'analisi mutazionale di EGFR?

Il Panel ha concordato la seguente raccomandazione:

L'analisi mutazionale per l'utilizzo di gefitinib dovrebbe essere effettuata nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIb – IV (o recidive post-chirurgiche) inoperabili e con istotipo non squamoso.

Di seguito si riportano le frequenze attese di mutazione EGFR per i principali istotipi:

- adenocarcinoma (35-39% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 17%
- bronchioloalveolare (4-10 della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 23%
- grandi cellule (circa 10-13% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 11%

Nel caso in cui non fosse disponibile materiale bioptico sufficiente per l'analisi mutazionale dell'EGFR un ulteriore prelievo bioptico può essere considerato in base a:

- Frequenza attesa di mutazione (non fumatore, sesso femminile, istotipo BAC)
- Accessibilità diagnostica con tecniche mini-invasive
- Alternative terapeutiche e condizioni cliniche del paziente

Sintesi delle Raccomandazioni in prima linea di terapia

Quesito Clinico 2

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

Nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK, gefitinib in prima linea di terapia deve essere utilizzato.
(Raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

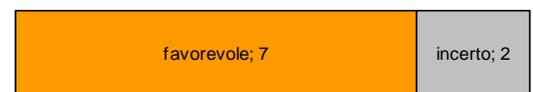
Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il Panel prevede un tasso di utilizzo di gefitinib superiore al 60% dei pazienti con NSCLC non operabile o metastatico, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea di terapia.

La qualità delle evidenze è stata considerata **MODERATA**, il giudizio è stato abbassato di un punto per motivi di **validità interna**, in quanto non sono disponibili valutazioni indipendenti dei risultati derivanti da studi in aperto; e per **trasferibilità**. Il limite sulla trasferibilità si osserva sia per quanto riguarda il **comparator** utilizzato negli studi, che non corrisponde allo schema chemioterapico di associazione ad oggi considerato ottimale, sia per le **caratteristiche cliniche delle popolazioni** studiate (asiatici ed non anziani).

Per quanto riguarda la raccomandazione in prima linea di terapia ed il relativo indicatore di uso atteso, fare riferimento al Documento PTR n. 251 relativo ad afatinib.

Qualità delle evidenze: **MODERATA**

Il **bilancio Benefici/Rischi (B/R)** è stato considerato **FAVOREVOLE** (vedi votazione a fianco). Nella popolazione selezionata per la presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con gefitinib comporta sempre un beneficio in termini di PFS e i dati di sopravvivenza, laddove disponibili per adeguato numero di eventi, anche se non statisticamente significativi, potrebbero portare un beneficio rilevante dal punto di vista clinico (6,9 mesi). La QOL è migliore con l'anti TKIs e la tossicità, rappresentata da rash cutaneo e diarrea, è meno frequente rispetto a quella indotta dalla chemioterapia.



Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE** (vedi votazione a fianco)



Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Sintesi delle Raccomandazioni in seconda linea di terapia

Quesito Clinico 3

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) **che hanno già effettuato terapia di prima linea** in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile l'esecuzione **dell'analisi genetica** al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con **gefitinib**?

Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) **che hanno già effettuato terapia di prima linea** in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile l'esecuzione **dell'analisi genetica** al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con **gefitinib**.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

Gli esiti della votazione per il quesito 3 vengono riportati dopo il quesito 4, dal momento che sono strettamente dipendenti l'uno dall'altro.

Quesito Clinico 4

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) **che hanno già effettuato terapia di prima linea** in cui è presente la mutazione attivante di EGFR-TK, è raccomandabile la terapia con gefitinib?

Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui è presente la mutazione attivante l'EGFR-TK ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile la terapia con gefitinib.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il Panel prevede un tasso di utilizzo di gefitinib intorno al 20-50% dei pazienti con NSCLC non operabile o metastatico, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, già precedentemente trattati con chemioterapia.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Esiti delle votazioni per il quesito 3

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **Bassa**.

Gli studi disponibili in seconda linea sono stati condotti su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico 4

Qualità delle evidenze: **BASSA**

F; 1

I; 1

S; 1

Il **bilancio Benefici/Rischi (B/R)** è stato considerato FAVOREVOLE (vedi votazione a fianco).

Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE (vedi votazione a fianco). Il panel ha ritenuto che la presenza della mutazione attivante sia predittiva di efficacia del farmaco anti TKis in qualunque fase della malattia.

PF; 1

PD; 1

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Indicazioni registrate EMA/AIFA:

Gefitinib (IRESSA)

è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK

Metodologia seguita

Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

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. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono meglio esplicitati nel seguito del documento:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di gefitinib
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del gefitinib - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più comuni al mondo. L'istotipo non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85% e la sua sopravvivenza a 5 anni, considerati tutti gli stadi, varia dal 10 al 15%. Già alla diagnosi l'85-90% dei pazienti non può essere sottoposto a chirurgia potenzialmente curativa ed è destinato a terapia palliativa. La sola BSC ottiene una sopravvivenza mediana di 4 mesi. Il cisplatino (uno degli agenti, anche singolarmente, più studiato nel NSCLC) ha aggiunto, nei pazienti con buon PS (0-1), 1,5-2 mesi di sopravvivenza mediana. L'associazione di questo ai farmaci di nuova generazione ha comportato un ulteriore incremento della OS, che si è stabilizzata sui 10 mesi, con sostanziale sovrapposibilità di tutti i regimi. Anche il carboplatino, altro derivato del platino, ha ottenuto analoghi risultati. La meta-analisi di Ardizzoni et Al. ha dimostrato, però, migliori RR ed OS, senza aggravio di tossicità, per i regimi contenenti cisplatino. Pertanto, nei pazienti con buon PS, lo standard terapeutico è la doppietta con sali di platino, che, per lo meno in Europa, è rappresentato dal cisplatino.

I benefici della chemioterapia da sola risultano complessivamente non soddisfacenti e la neoplasia polmonare resta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne. Le conoscenze attuali hanno dimostrato che è una patologia eterogenea dal punto di vista clinico e molecolare ed è sempre più evidente, e necessario, che l'approccio alla terapia debba considerare farmaci diversi a seconda dell'istotipo (es. pemetrexed, bevacizumab nell'adenocarcinoma) e a seconda del target molecolare implicato.

L'EGFR è espresso nei tumori NSCLC e promuove la crescita tumorale, bloccando l'apoptosi, aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastatizzazione.

Complessivamente l'8% della popolazione caucasica (a fronte del 16% di quella asiatica) presenta mutazioni attivanti il dominio della tirosin chinasi dell'EGFR (EGFR-TK) che causano modificazioni conformazionali del recettore conferendogli maggiore affinità per gli inibitori delle TK (Gefitinib, Erlotinib): le mutazioni più frequenti sono quelle degli esoni 19 e 21 (90% di tutte le mutazioni) e sono responsabili della maggior sensibilità al farmaco, mentre le mutazioni degli esoni 18 e 20 sembrano influire negativamente sulla sua efficacia. Il 18% delle donne affette da tumore del polmone non a piccole cellule è portatrice di mutazioni, rispetto al 7% degli uomini.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul NSCLC più aggiornate al momento sono quelle NCCN (aggiornate mensilmente) ed ESMO (2010). Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO sono aggiornate al 2009 (JCO, dicembre 2009).

Le linee-guida NCCN ed ESMO relative alla prima linea riassumono senza particolari commenti i risultati di tutti gli studi registrativi effettuati per i nuovi farmaci, non confrontando i risultati ottenuti e non ipotizzando strategie terapeutiche preferibili.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del gefitinib o dei farmaci anti-EGFR

Esiti di beneficio

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Qualità della vita

Esiti di tossicità generale

- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV

Esiti di tossicità specifica per gli inibitori delle EGFR-TK (gefitinib)

- Tossicità cutanea
- Diarrea

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 recente lavoro (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.

Raccomandazioni in esteso

Quesito clinico 1

In quali pazienti con NSCLC stadio IIIb- IV è opportuno effettuare l'analisi mutazionale di EGFR?

Il Panel ha concordato la seguente raccomandazione:

L'analisi mutazionale per l'utilizzo di gefitinib dovrebbe essere effettuata nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIb – IV (o recidive post-chirurgiche) inoperabili e con istotipo non squamoso. Di seguito si riportano le frequenze attese di mutazione EGFR per i principali istotipi:

- adenocarcinoma (35-39% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 17%
- bronchioloalveolare (4-10 della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 23%
- grandi cellule (circa 10-13% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 11%

Nel caso in cui non fosse disponibile materiale biotipico sufficiente per l'analisi mutazionale dell'EGFR un ulteriore prelievo biotipico può essere considerato in base a:

- Frequenza attesa di mutazione (non fumatore, sesso femminile, istotipo BAC)
- Accessibilità diagnostica con tecniche mini-invasive
- Alternative terapeutiche e condizioni cliniche del paziente

Prima linea di terapia

Quesito clinico 2

Nei pazienti con carcinoma 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?

Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: *gefitinib*.

Sono disponibili tre studi clinici, di fase III, sull'impiego di gefitinib nel trattamento del NSCLC in seconda linea di terapia in pazienti non selezionati per la mutazione attivante l'EGFR-TK, ed altri tre in prima linea in pazienti selezionati per la mutazione. Si riporta di seguito una sintesi dei principali studi distinti per linea di terapia.

Referenza studio	Tipo di studio	Pazienti	Intervento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Mok TS, NEJM 2009 (IPASS trial)	RCT di fase III, di non inferiorità , in aperto	1217 pazienti asiatici con NSCLC (selezione clinica)	Gefitinib 250 mg/die per os (609 pz.)	Paclitaxel ev (200 mg/mq) + Carboplatino ev (dose necessaria per AUC 5.0-6.0 mg/ml/min)	PFS	- OS - Tumor Resp - QoL - tossicità
Maemondo M, et al. NEJM 2010	RCT di fase III, di superiorità	230 pazienti asiatici con NSCLC e mutazioni EGFR (selezione genetica)	Gefitinib (250 mg/die) (115 pz)	Paclitaxel ev (200 mg/mq) + Carboplatino ev (dose necessaria per avere una AUC 6.0)	PFS	- OS - RR - Tempo al peggioramento d PS (≥ 3) - tossicità
Mitsudomi T. Et Al. Lancet 2010 (UMIN)	RCT di fase III, di superiorità	177 pz asiatici con NSCLC con mutazioni EGFR (selezione genetica)	gefitinib (250 mg/die). (88 pz)	Cisplatino (80 mg/m ²)+ docetaxel (60 mg/m ²) ogni 21 gg da 3 a 6 cicli. (89 pz)	PFS	- OS - RR - disease control rate - tossicità - sopravvivenza per tipo di mutazione

Tabella.1: Studi di fase III per gefitinib nel NSCLC localmente avanzato o metastatico in prima linea di terapia

Mok TS, et al. (IPASS trial - NEJM 2009) Selezione clinica

E' uno degli studi registrativi, di fase III, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, in aperto, condotto in pazienti asiatici non fumatori (<100 sigarette nella vita), o blandi fumatori (interruzione del tabagismo da almeno 15 anni e che avessero fumato ≤ 10 pacchetti/anno), affetti da adenocarcinoma (compreso il bronchioloalveolare) del polmone in stadio IIIb-IV, non precedentemente trattato, randomizzati a ricevere gefitinib 250 mg/die (609) fino a progressione oppure carboplatino (AUC 5-6) e paclitaxel 200 mg/mq (608) ogni 21 giorni fino a un massimo di 6 cicli. L'end point primario era la non inferiorità di gefitinib rispetto a CP in termini di *progression free survival* (PFS). End points secondari erano la OS, ORR, la QOL, il profilo di tossicità. La randomizzazione veniva bilanciata per PS, abitudine tabagica, sesso e centro. Analisi pianificate prevedevano la correlazione di PFS con PS, abitudine tabagica, sesso, età alla randomizzazione, stadio di malattia all'esordio e presenza o assenza di biomarcatori. La PFS mediana era di 5.7 mesi nel gruppo trattato con G confrontato con i 5.8 mesi per il gruppo trattato con CP; il 24.9% dei pz trattati con G era libero da progressione dopo un anno, a fronte del 6.7% dei pz sottoposti a CP. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo di non inferiorità dimostrando poi la superiorità di G rispetto a CP in termini di PFS (HR 0.74;95%CI 0.65-0.85;P<0.001). Tra i parametri clinici, solo l'età si è mostrata in grado di influenzare l'andamento della PFS, comportando una maggior riduzione del rischio di progressione (HR 0.58) nei pz >65 aa. Il 35.9% della popolazione in studio è stata valutata per lo stato mutazionale di EGFR: di questi il 59.7% (261) presentava mutazioni. La PFS si confermava significativamente più lunga nei pz trattati con G rispetto a quelli trattati con CP in presenza di mutazioni

(HR 0.48; $P < 0.001$), mentre era significativamente più breve in assenza di mutazione (HR 2.85; $P < 0.001$). L'ORR nella popolazione ITT risultava significativamente migliore nel gruppo trattato con G (43% vs 32%, odds ratio 1.59; $P < 0.001$); in presenza di mutazioni del 71.2% vs 47.3% ($P < 0.001$) ed in assenza del 1.1% vs 23.5% ($P = 0.001$). La sopravvivenza globale in un'analisi preliminare (dopo 450 eventi) era simile nei due gruppi, con un valore mediano di 18.6 mesi nel gruppo trattato con G e 17.3 mesi in quello trattato con CP. In presenza di mutazioni l'HR con G era di 0.78 e in assenza era di 1.38. La QOL era significativamente migliore nel gruppo trattato con Gefitinib, mentre simile risultava il controllo dei sintomi. Il gruppo trattato con G risultava meno soggetto ad eventi avversi (28.7% vs 61.0%), ad una minor interruzione del trattamento (6.9% vs 13.6%) ed a una minor riduzione di dose (16.1% vs 35.2%). Morti correlate al farmaco si sono verificate nel 3.8% dei pazienti trattati con G e nel 2.7% di quelli trattati con CP. Le tossicità significativamente più frequenti nel braccio sperimentale erano rash o acne, diarrea ed aumento degli enzimi epatici, mentre neurotossicità, nausea e vomito, e mielosoppressione si avevano nel braccio sottoposto a chemioterapia. Polmoniti interstiziali si sono verificate nel 2.6% dei pazienti trattati con G e nel 1.4% dei pazienti trattati con CP.

Maemondo M, et al. (NEJM 2010) Selezione genetica

E' uno studio di fase III, randomizzato, in aperto che arruola pazienti asiatici affetti da NSCLC in stadio IIIb-IV non precedentemente trattati e selezionati per la presenza di mutazioni attivanti del recettore per EGF. I pazienti, stratificati per sesso, stadio e centro, venivano randomizzati a ricevere Gefitinib 250 mg/die fino a progressione o intolleranza o Carboplatino [AUC] 6 e Paclitaxel 200mg/mq ogni 21 gg per almeno 3 cicli (mediana: 4). E' uno studio di superiorità con endpoint primario PFS e secondari OS, RR, tempo di deterioramento del PS e tossicità. La PFS e la RR sono stati valutati in cieco da revisori indipendenti. La valutazione dei dati di efficacia, come programmato, è stata effettuata ad una interim analysis dopo l'arruolamento di 200 pazienti. La PFS è risultata significativamente migliore nel braccio sottoposto a G (mediana 10.4 mesi vs 5.5 mesi; HR per morte o per progressione 0.36; $P < 0.001$). La differenza statisticamente significativa si è mantenuta anche all'analisi finale effettuata a dicembre 2009. L'analisi per sottogruppo ha evidenziato che il sesso femminile ha con G un miglioramento statisticamente significativo della PFS. Anche il RR è risultato statisticamente migliore nel gruppo trattato con G (73,7% vs 30,7%, $P < 0.001$). La sopravvivenza mediana non differisce in modo statisticamente significativo tra i due gruppi (G 30.5 e CP 23.6 mesi; $P = .31$). Gli eventi avversi più comuni nei pazienti trattati con G sono stati il rash cutaneo, la diarrea ed un rialzo degli enzimi epatici, con 3 casi di interstiziopatia polmonare grave, mentre nel gruppo sottoposto a chemioterapia si sono verificati perdita dell'appetito, neutropenia, anemia e neuropatia. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con chemioterapia (71.7% vs 41.2%; $P < 0.001$).

Mitsudomi T, et al. (Lancet, 2010) Selezione genetica

E' uno studio di fase III, randomizzato, in aperto che arruola pazienti asiatici affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, non precedentemente trattati per la malattia localmente avanzata o metastatica, con mutazioni attivanti dell'EGFR sugli esoni 19 e 21. 337 pazienti sono stati sottoposti a screening per stato mutazionale nel laboratorio del Centro, e di questi i 118 con mutazioni, 106 venivano randomizzati a ricevere gefitinib (250 mg/die) continuativo o Cisplatino (80 mg/mq) e Docetaxel (60 mg/mq) ogni 21 gg per 3-6 cicli, stratificati per centro, per trattamento adiuvante post chirurgico (sì-no), tempo alla recidiva dopo chirurgia, stadio, sesso. Ad essi si aggiungevano 71 pazienti valutati in laboratori commerciali, portando la popolazione ITT a 172 soggetti. L'istotipo adenocarcinoma era presente in più del 90% dei casi, mentre il 31,4% dei pazienti era fumatore. Obiettivo principale era la PFS, secondari la OS e il RR, terziari il tasso di controllo di malattia, la tollerabilità e la sopravvivenza secondo il tipo di mutazione. Il cut-off per la raccolta dei data si verificò dopo un follow up mediano di 81 gg, la PFS mediana risultò di 9.2 mesi per il gruppo trattato con gefitinib, contro i 6.3 mesi per il gruppo trattato con chemioterapia (HR 0.489, $p < 0.0001$). L'ORR nella popolazione con malattia misurabile fu del 62,1% nel gruppo trattato con gefitinib e del 32,2% in quello sottoposto a chemioterapia ($p < 0.0001$). Al momento della valutazione dell'efficacia solo il 15,7% dei pazienti era deceduta, pertanto i dati su OS non erano ancora maturi, con un HR a favore di gefitinib di 1.638. 51 pazienti sottoposti a chemioterapia alla progressione furono trattati con gefitinib, e 17 dopo la CT passarono al trattamento con antiTKis. Gli eventi avversi più comuni nel braccio gefitinib furono rash cutaneo, diarrea ed alterazione degli enzimi epatici, con tossicità di G II solo in quest'ultimo caso. La chemioterapia era gravata da nausea, mielosoppressione, fatigue ed

alopecia, in oltre la metà dei pazienti. 2 pazienti trattati con gefinitib svilupparono una interstiziopatia polmonare, con un decesso.

Valutazione delle qualità delle evidenze in prima linea

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Mok et Al. NEJM 2009

- **Validità interna:** Trattandosi di uno studio in aperto era prevista la valutazione indipendente della PFS; i risultati di tale analisi non sono descritti nell'articolo pubblicato che rimanda all'appendice supplementare in cui però non sono chiaramente esplicitati. Viene riportato solo che l'analisi è stata condotta da uno statistico indipendente
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** il comparator utilizzato nello studio, chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel, non appare ad oggi lo schema terapeutico di riferimento, in particolare per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC istotipo non squamoso (vedi raccomandazione d'uso sul Tumore del polmone -Non Small Cell Lung Cancer -Pemetrexed – GREFO-RER luglio 2009).
Si tratta di uno studio su pazienti asiatici, non selezionati per stato mutazionale di EGFR e pertanto non direttamente trasferibile alla popolazione oggetto del quesito. L'analisi effettuata sulla base dello stato mutazionale, su circa un 36% dei pazienti inclusi, appare più a scopo esplorativo.
Inoltre i pazienti inclusi nello studio risultano più giovani (età mediana di 57 anni) rispetto alla popolazione in cui si presenta la maggiore incidenza del tumore polmonare (Età mediana: 72-74 aa¹).
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Maemondo M, et al. (NEJM 2010)

- **Validità interna:** Si tratta di uno studio in aperto senza una revisione dei risultati in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento pertanto a rischio di bias nella valutazione dell'effetto.
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** anche in questo studio il comparator utilizzato, chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel, non è attualmente considerato lo schema terapeutico di riferimento, in particolare per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC istotipo non squamoso (vedi raccomandazione d'uso sul Tumore del polmone -Non Small Cell Lung Cancer -Pemetrexed – GREFO-RER luglio 2009).
Esiste, inoltre, un limite di trasferibilità ai pazienti anziani in quanto i soggetti inclusi nello studio risultano più giovani (età media di 64-63 anni) rispetto alla popolazione in cui si presenta la maggiore incidenza del tumore polmonare (Età mediana: 72-74 aa)¹
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Mitsudomi T, et al. (Lancet, 2010)

- **Validità interna:** E' uno studio in aperto in cui viene chiaramente descritta la modalità di assegnazione del trattamento che risulta nascosta agli sperimentatori (allocation concealment).
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** anche in questo studio il comparator utilizzato, chemioterapia a base di docetaxel e cisplatino, non può essere considerato oggi lo schema terapeutico ottimale per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC istotipo non squamoso. Lo schema utilizzato nel braccio di controllo, comunque, al posto di carboplatino contiene cisplatino. Quest'ultimo ha mostrato, nell'istotipo non squamoso, una maggiore efficacia in termini di overall survival rispetto a carboplatino (metanalisi di Ardizzone et Al.) (vedi raccomandazione d'uso sul Tumore del polmone -Non Small Cell Lung Cancer -Pemetrexed – GREFO-RER luglio 2009).
Inoltre esiste un limite di trasferibilità ai pazienti anziani in quanto i soggetti studiati risultano più giovani (età media di 64-63 anni) rispetto alla popolazione in cui si presenta la maggiore incidenza del tumore polmonare

¹ Dato rilevato da registro tumori di Modena – anno 2006

(Età mediana: 72-74 aa²)

- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **MODERATA** (valutata con metodo GRADE). Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva delle informazioni disponibili sugli esiti di efficacia e sicurezza. Tale giudizio è stato abbassato di un punto per motivi di:

- **validità interna** legata alla mancata descrizione/pubblicazione della valutazione indipendente dei risultati trattandosi di studi in aperto;
- **trasferibilità** sia per quanto riguarda il **comparator** utilizzato negli studi, che non corrisponde allo schema di associazione chemioterapica ad oggi considerato ottimale, sia per le **caratteristiche cliniche delle popolazioni** studiate (asiatici e non anziani). E' comunque da evidenziare che in due dei tre studi disponibili in prima linea di terapia, la popolazione, seppur asiatica, è stata selezionata sulla base dello stato mutazionale di EGFR, pertanto la differenza di razza potrebbe essere meno influente sulla trasferibilità del risultato.

² Dato rilevato da registro tumori di Modena – anno 2006

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 3 : benefici di gefitinib – Mok et Al, NEJM 2009

Ref.: Mok TS et Al. NEJM 2009		Intervento		Controllo		Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio 1217 pz asiatici con NSCLC stadio IIIb o IV, istotipo adenocarcinoma, PS 0 - 2), non fumatori o blandi fumatori, naive alla chemioterapia (selezione clinica)	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz: 609	n. pz: 608		
RCT di fase III, in aperto, ipotesi di non inferiorità, limite non inf. HR = 1.2	Età mediana: 57 aa Età range = 24-84 aa PS status: 0 → 25.8% vs 26.5% 1 → 64.2% vs 62.8% 2 → 10% vs 10.7%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa PS status: 1 → ND Stadio IV → ND	Gefitinib per os 250 mg/die	Paclitaxel (200 mg/mq)+ carboplatino (AUC =6) al gg 1 del ciclo di 3 settimane		<ul style="list-style-type: none"> □ problemi di coerenza tra studi □ problemi di stime imprecise □ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo □ problemi legati alla mancata pubblicazione
Stratificato per: - sesso - centro - abitudine al fumo: fumatore vs non fumatore	Stadio IV → 75.4% vs 76.2% Maschi: 20.5% vs 20.9% Non fumatori: 93.8% vs 93.6% Istologia Adenocarcinoma → 95.4% vs 94.2% BAC → 4.4% vs 2.5%	Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%				Durata prevista: fino a progressione o tossicità intollerabile o completamento di 6 cicli, follow-up mediano: 5.6 mesi.
BENEFICI						
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)						
ITT population (1217 pz)	OS - Sopravvivenza mediana in mesi		18.6 mesi		17.3 mesi	
	mortalità % (n. eventi)		36.6% (223/609)		37.3% (227/608)	
	Tasso di sopravvivenza a 6 mesi		84%		85.5%	
	Tasso di sopravvivenza a 12 mesi		68.3%		64.4%	
	effetto		Relativo 95% CI)		assoluto	
	HR= 0.91 (0.76-1.10)				-	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito primario)						
ITT population (1217 pz)	PFS - Mediana in mesi		5.7 mesi		5.8 mesi	
	Tasso di progressione a 1 anno		24.9%		6.7%	
	ORR in %		43.0%		32.2%	
	effetto		Relativo (95% CI)		assoluto	
HR = 0.74 (0.65-0.85)		n.r.		-0.1 mese (3 gg)		
Tasso risposta obiettivo (esito secondario)						
ITT population (1217 pz)	ORR in %		43.0%		32.2%	
effetto		Relativo (95% CI)		assoluto		
OR = 1.59 (1.25-2.01)				10.8%		
PFS - Sopravvivenza libera da progressione						
Sottogruppi per stato mutazionale EGFR 437 pz con mutazione nota (36% della pop. ITT)	% progressioni		73.5% (97/132)		86% (111/129)	
	EGFR + (261 pz)		96.7% (88/91)		82.4% (70/85)	
	EGFR - (176 pz)		69.4% (268/386)		80.2% (16/394)	
	EGFR non noto (780 pz)		HR = 0.48 (0.36-0.64)		HR = 2.85 (2.05-3.98)	
HR = 0.68 (0.58-0.81)		Assoluto		-12.5%		
-14.3%		-10.8%				
OS - Sopravvivenza globale						
Sottogruppi per stato mutazionale EGFR 437 pz con mutazione nota (36% della pop. ITT)	Mortalità % (n. eventi)		28.8% (38/132)*		33.3% (43/129)*	
	EGFR + (261 pz)		57.1% (52/91)*		49.4% (42/85)*	
	EGFR - (176 pz)		34.5% (133/386)*		36% (142/394)*	
	EGFR non noto (780 pz)		HR = 0.78 (0.50-1.20)		HR = 1.38(0.92-2.09)	
HR = 0.86 (0.68-1.09)		Assoluto		-		
-		-		-		
Tasso risposta obiettivo						
Sottogruppi per stato mutazionale EGFR 437 pz con mutazione nota (36% della pop. ITT)	ORR in %		71.2% (94/132)		47.3% (61/129)	
	EGFR + (261 pz)		1.1% (1/91)		23.5%(20/85)	
	EGFR - (176 pz)		43.3% (167/386)		29.2 (115/394)	
	EGFR non noto (780 pz)		Relativo (95% CI)		Assoluto	
OR = 0.04 (0.01-0.27)		OR = 1.88 (1.39-2.53)		14.1%		

Tabella 4: rischi di gefitinib – Mok et Al, NEJM 2009

Rischi/Eventi avversi				
Popolazione di sicurezza	Intervento	Controllo		
N. pazienti 1196	Gefitinib (n. pz 607)	Carboplatino + paclitaxel (n. pz 589)		
Eventi di grado >= 3	Incidenza %		Differenza % calcolata	p value
Rash/acne	3.1%	0.8%	2.3%	p<0.0001
Diarrea	3.8%	1.4%	2.4%	p<0.0001
Nausea	0.3%	1.5%	-1.2%	p<0.0001
Vomito	0.2%	2.7%	-2.5%	p<0.0001
Stitichezza	0	0.2%	---	nr
Anoressia	1.5%	2.7%	-1.2%	nr
Prurito	0.7%	0.2%	0.5%	nr
Stomatite	0.2%	0.2%	0%	nr
Astenia	0.3%	1.9%	-1.6%	nr
Paronichia	0.3%	0	0.3%	nr
Neurotossicità	0.3%	4.9%	-4.6%	p<0.0001
Mialgia	0.5%	1.7%	-1.2%	nr
Artralgia	0.2%	1.0%	-0.8%	nr
Innalzamento dei livelli delle transaminasi	9.4%	1.0%	8.4%	p<0.0001
Eventi ematologici di grado >= 3	Incidenza complessiva %		%	p value
Neutropenia	3.7%		67.1%	63.4%
	Incidenza neutropenia febbrile %		%	p value
Anemia	0.2%		2.9%	-2.7%
	2.2%		10.6%	8.4%
Leucopenia	1.5%		35.0%	33.5%
Trombocitopenia	0.8%		4.9%	4.1%
Altro				
Interruzione definitiva del trattamento a causa degli EA	6.9%	13.6%	6.7%	nr
Modificazione del dosaggio a causa degli EA	16.1%		35.2% per carboplatino	-19.1%
			37.5% per paclitaxel	-21.4%
Mortalità correlabile al trattamento	3.8%	2.7%	1.1%	nr

nr: non riportato

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 5: benefici di gefitinib – Maemondo et Al. NEJM 2010

Ref.: Maemondo et Al. N Eng J Med. 2010		Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento	Controllo	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)	
Metodologia dello studio		228 pz asiatici inclusi (224 analizzati) con NSCLC stadio IIb o IV, con mutazione EGFR, (PS 0 -1), naive alla chemioterapia (selezione genetica)		n. pz 114	n. pz 114		<ul style="list-style-type: none"> ✓ problemi di validità interna (vedi qualità delle evidenze) ✓ problemi di trasferibilità (vedi qualità delle evidenze) <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
RCT di fase III Ipotesi di superiorità, in aperto Stratificato per: - sesso - stadio malattia: IIb, IV, recidiva post-operatoria - centro		Età media: 64 vs 63 aa Età range = 43-75 aa vs 33-75 PS status: 0 → 47% vs 50% 1 → 52% vs 48% Stadio IV → 77% vs 74% Maschi: 37% vs 36% Non fumatori: 66% vs 58% Istologia Adenocarcinoma → 90% vs 96% Grandi cellule → 0.9% vs 0% Squamosi → 2.6% vs 1.8%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa PS status: 1 → ND Stadio IV → ND Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	Gefitinib per os 250 mg/die	Paclitaxel (200 mg/mq)+ carboplatino (AUC =6) al gg 1 del ciclo di 3 settimane	Durata prevista: gefitinib → fino a progressione o tossicità intollerabile chemio → almeno 3 cicli follow-up mediano: 17.5 mesi	
BENEFICI							
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)							
PFS population (224 pz)				OS - Sopravvivenza mediana in mesi (95%CI)		effetto	
				30.5 23.6		relativo assoluto	
				Tasso di sopravvivenza a 24 mesi		P=0.31 -	
				61.4% 46.7%			
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito primario)							
PFS population (224 pz)				PFS - Mediana in mesi (95%CI)		relativo assoluto	
				10.8 mesi 5.4 mesi		HR = 0.30 (0.22-0.41) 5.4 mesi	
Tasso di progressione a 1 anno				42.1% 8.4%		n.r.	
Tasso di progressione a 2 anni				3.2% 0%		n.r.	
Tasso risposta obiettivo (esito secondario)				%		%	
Tutti i pazienti (228 pz)				73.7 30.7		P<0.001 43%	
Tempo al peggioramento del PS (>3) (esito secondario)				mesi		mesi	
Tutti i pazienti (228 pz)				n.r.		n.r.	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione							
sottogruppi				PFS - Mediana in mesi (95%CI)		relativo Assoluto (in mesi)	
Donne				6.5 6		HR = 0.68 (0.51-0.92) 0.5	

Tabella 6: rischi di gefitinib – Maemondo et Al. NEJM 2010

Rischi/Eventi avversi			
Popolazione di sicurezza	Intervento	Controllo	
N° pazienti (227)	Gefitinib n. pz 114	paclitaxel + carboplatino n. pz 113	
Eventi di grado >= 3	Incidenza %		p value
Rash	5.3	2.7	<0.001
Diarrea	0.9	0	<0.001
Perdita appetito	5.3	6.2	<0.001
Fatigue	2.6	0.9	0.002
Artralgia	0.9	7.1	<0.001
Polmonite	2.6	0	0.02
Aumento aminotrasferasi	26.3	0.9	<0.001
Neutropenia	0.9	65.5	<0.001
Anemia	0	5.3	<0.001
trombocitopenia	0	3.5	<0.001
Neuropatia sensoriale	0	6.2	<0.001
Qualsiasi EA	41.2	71.7	<0.001
Interstiziopatia polmonare	3 casi	0	
convulsioni	1 caso		
Infarto cerebrale		1 caso	
Ostruzione intestinale		1 caso	
Altro			
Interruzione in assenza di progressione di malattia	n.r.	n.r.	
Mortalità correlabile al trattamento	n.r.	n.r.	

n.r.: non riportato

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 7: benefici di gefitinib – Mitsudomi et Al. Lancet 2010

Ref.: Mitsudomi et Al. Lancet Oncol 2010				Criteria GRADE (valutazione qualitativa):		
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento	Controllo	✓ problemi di trasferibilità (vedi qualità delle evidenze) problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione	
RCT di fase III Ipotesi di superiorità, in aperto Stratificato per: - sesso - chemio post-operatoria adiuvante (presenza vs assenza) - intervallo tra chirurgia e recidiva ≥1 o <1 aa) - stadio malattia: IIIb, IV, recidiva post-operatoria - centro	172 pz. asiatici (analizzati) con NSCLC stadio IIIb o IV, con mutazione EGFR, (PS 0 -1), naive alla chemioterapia (selezione genetica) Pz inclusi: 118+71 Età mediana: 64 aa Età range = 34-74 aa vs 41-75 PS status: 0→ 65-60%; 1→ 35-40%: Stadio IV: 48%; IIIb:12-10% non fumatori: 71-66% maschi: 31-30% Istologia Adenocarcinoma→ 96 vs 97% Squamosi→ 1% vs 0% maschi: 31-30% NOS→ 2.3% vs 1%	Eta>= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa PS status: 1 → ND Stadio IV→ ND Istologia Adenocarcinoma→41.7% Grandi cellule→ 8.5% Squamosi→ 28.8% Altro→ 5.4%	n. pz 86	n. pz 86		<input type="checkbox"/> Durata prevista: fino a progressione o tossicità intollerabile o completamento dei 6 cicli follow-up mediano al tempo dell'analisi: 81 gg per gefitinib 4 cicli per docetaxel+ cisplatino
BENEFICI OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)						
			OS - Sopravvivenza mediana in mesi (95%CI)		effetto	
			30.9	Non raggiunta	relativo HR= 1.64 (0.75-3.58) p=0.21	assoluto -
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito primario)						
			PFS - Mediana in mesi (95%CI)		relativo	assoluto
			9.2 mesi (8-13.9)	6.3 mesi (5.8-7.8)	HR = 0.49 (0.34-0.71)	2.9 mesi
Tasso risposta obiettivo (esito secondario) Popolazione con malattia misurabile (117 pz)						
			62.1	32.2	P<0.0001	29.9 (12.6 - 47.1)
Tasso di controllo della malattia						
			93.1%	78%	P=0.02	15.1 (2.7 - 27.6)
Sopravvivenza libera da progressione						
<i>sottogruppi</i>			PFS - Mediana in mesi (95%CI)		relativo	Assoluto
Donne (meglio gefitinib)			n.r.	n.r.	HR = 0.42(0.27-0.65)	-
Non fumatori (meglio gefitinib)			n.r.	n.r.	HR = 0.47(0.29-0.73)	-
Stadio IIIb/IV (meglio gefitinib)			n.r.	n.r.	HR = 0.33(0.20-0.54)	-

Tabella 8: rischi di gefitinib – Mitsudomi et Al. Lancet 2010

Rischi/Eventi avversi			
Popolazione di sicurezza	Intervento	Controllo	
N° pazienti (175)	Gefitinib n. pz 87	docetaxel + cisplatino n. pz 88	
Eventi di grado ≥ 3	Incidenza % calcolata		p value*
Rash	2	0	p< 0.001
Diarrea	1	0	n.s.
Fatigue	2	2	p< 0.001
stomatite	0	0	n.s.
Aumento AST	16	1	p< 0.001
Aumento ALT	27	2	p< 0.001
Nausea	1	3	p< 0.001
Costipazione	0	0	p< 0.001
Alopecia	0	0	p< 0.001
Disturbi sensoriali	1	0	p< 0.001
Anemia	0	17	p< 0.001
trombocitopenia	0	0	p< 0.001
Neutropenia	0	84	p< 0.001
leucopenia	0	49	p< 0.001
Intrerstiziopatia polmonare	2 casi (1 fatale)		
Altro			
Interruzione in assenza di progressione di malattia	n.r.	n.r.	
Mortalità correlabile al trattamento	n.r.	n.r.	

* p value riportato per tutti i gradi di tossicità

n.s.: non significativo

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

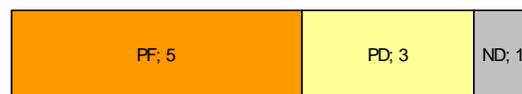
Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del gefitinib nei pazienti con NSCLC, localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato favorevole.

Nella popolazione selezionata per la presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con gefitinib comporta sempre un beneficio in termini di PFS e i dati di sopravvivenza, laddove disponibili per adeguato numero di eventi, anche se non statisticamente significativi, potrebbero portare un beneficio rilevante dal punto di vista clinico (6,9 mesi). La QOL è migliore con l'anti TKis e la tossicità, rappresentata da rash cutaneo e diarrea, è meno frequente rispetto a quella indotta dalla chemioterapia.



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **positiva forte** (votazione - vedi a fianco)



Raccomandazione

Nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK, gefitinib in prima linea di terapia **deve** essere utilizzato.

(Raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

Il panel ha individuato come indicatore di monitoraggio per la raccomandazione formulata un tasso di utilizzo atteso di gefitinib maggiore al 60% dei pazienti con NSCLC, localmente avanzato o metastatico, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea. Tale indicazione esprime la necessità di applicare la raccomandazione formulata al maggior numero di pazienti, che possono non rappresentare la totalità.

Seconda e successive linee di terapia

Quesito clinico 3

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile l'**esecuzione dell'analisi genetica** al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con **gefitinib**?

Quesito clinico 4

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui è **presente la mutazione attivante l' EGFR-TK**, è raccomandabile la terapia con **gefitinib**?

Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:

Sono disponibili tre studi clinici, di fase III, sull'impiego di gefitinib nel trattamento del NSCLC in seconda linea di terapia in **pazienti non selezionati** per la mutazione attivante l'EGFR-TK

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Thatcher N, Lancet 2005 (ISEL)	RCT di fase III, in doppio cieco	Gefitinib 250 mg/die per os	placebo	OS	TTF ORR QoL tossicità
Kim ES, Lancet 2008 (INTEREST trial)	RCT di fase III, in aperto	Gefitinib 250 mg/die per os 733 pz.	Docetaxel 75 mg/mq ev ogni 3 settimane 733 pz.	OS	PFS ORR QoL tossicità
Maruyama JCO 2008. V-15-32	RCT di fase III, in aperto, di non inferiorità	Gefitinib 250 mg/die per os In 245 pz. giapponesi	Docetaxel 60 mg/mq ev ogni 3 settimane In 244 pz. giapponesi	OS	PFS ORR QoL

Tabella 9. Studi disponibili per gefitinib nel NSCLC localmente avanzato o metastatico in seconda linea di terapia

Thatcher N, et al. (ISEL trial – Lancet, 2005) Pazienti non selezionati.

E' uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 1692 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, PS 0-3, già precedentemente trattati con una o due linee di terapia e refrattari o intolleranti ai trattamenti chemioterapici precedenti, venivano randomizzati 2:1 a ricevere gefitinib 250 mg/die o placebo. L'obiettivo principale era la sopravvivenza globale e in particolare nell'istotipo adenocarcinoma; obiettivi secondari il TTF, l'ORR, la QoL e la tollerabilità. La sopravvivenza mediana della popolazione trattata con gefitinib era di 5.6 mesi rispetto ai 5.1 mesi di quella trattata con placebo (HR 0.89 [95% CI 0.77-1.02], p=0.087) e il tasso di sopravvivenza ad un anno rispettivamente del 27% e 21%. Nella popolazione affetta da adenocarcinoma, il beneficio in sopravvivenza era

maggiore (6.3 vs 5.4 mesi) ma sempre non statisticamente significativo (HR 0.84 [95% CI 0.68-1.03], $p=0.089$). I dati di efficacia non si modificavano anche dopo un prolungamento di 3 mesi del followup. Il TTF risultò di 3 mesi nei pazienti trattati con gefitinib contro i 2 mesi per quelli sottoposti a placebo (HR 0.82 [95% CI 0.73-0.92], $p=0.0006$). Le analisi prepianificate evidenziarono un vantaggio sia in sopravvivenza che nel TTF, con il trattamento, per i pazienti non fumatori e di origine asiatica. L'ORR risultò significativamente maggiore nel gruppo trattato con gefitinib (8.0% vs 1.3%; odds ratio 7.28 [95% CI 3.1-16.9], $p<0.0001$). L'85% della popolazione in studio completò i questionari sulla QOL; il trattamento con gefitinib risultò associato ad un miglioramento statisticamente significativo della QOL, pur con un'entità di beneficio ritenuto clinicamente non rilevante. Gli eventi avversi più comuni nel gruppo trattato con gefitinib furono rash cutaneo e diarrea; la popolazione di razza asiatica si rilevò più sensibile rispetto alla popolazione generale nei confronti di tutti i tipi di tossicità da gefitinib.

Maruyama R, et al. (V-15-32 - JCO 2008) Pazienti asiatici non selezionati.

E' uno studio di fase III, randomizzato in aperto, in cui 489 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, già precedentemente trattati con una o due linee chemioterapiche, PS 0-2, venivano randomizzati a ricevere gefitinib 250 mg/die o docetaxel 60 mg/mq, entrambi fino a progressione, o tossicità intollerabile o rifiuto del paziente. L'obiettivo principale era la non inferiorità (limite superiore del CI atteso ≤ 1.25) in termini di OS dei due trattamenti; secondari la PFS, il TTF, l'ORR, il DCR, la QOL, la tossicità ed il controllo dei sintomi correlati alla malattia. Un emendamento successivo inserì come endpoint esplorativo, la valutazione di EGFR gene copy number, l'espressione di proteine e lo stato mutazionale del tumore. I dati di efficacia furono rivalutati da una commissione indipendente. La non inferiorità non è stata raggiunta (HR 1.12; 95.24% CI, 0.89-1.40) anche se non parevano esserci differenze statisticamente significative in termini di OS tra i due bracci di trattamento ($P = .330$). La PFS mediana risultò di 2 mesi per entrambi i bracci, senza differenze significative (HR 0.90; 95% CI, 0.72-1.12; $P = .335$). L'ORR si dimostrò statisticamente superiore per Gefitinib (22.5% vs 12.8%; odds ratio 2.14; 95% CI, 1.21-3.78), mentre il DCR fu simile per entrambi i trattamenti. Gefitinib migliorava la QOL quando valutata con i questionari FACT-L e TOI, non con LCS. L'analisi per sottogruppi non dimostrò differenze, tranne che nel gruppo con miglior risposta alla terapia precedente in cui gefitinib ottenne una sopravvivenza più lunga, mentre i pazienti che avevano precedentemente una stabilità di malattia, si giovavano maggiormente di docetaxel. Tali dati non erano però supportati da analoghi risultati per PFS e ORR. Eventi avversi di grado 3 e 4 furono più frequenti nel gruppo trattato con docetaxel, in particolare neutropenia. Con gefitinib erano più frequenti rash cutaneo (76.2%) e diarrea (51.6%). Si sono verificate 4 morti tossiche nel braccio con gefitinib e nessuna con docetaxel. Quando trattati con gefitinib il 5.7% (14 pazienti) sono andati incontro a polmoniti interstiziali contro il 2.9% se trattati con docetaxel. L'analisi dei biomarcatori (richiesta con un emendamento tardivo) non risultò rappresentativa della popolazione in studio: il sottogruppo conteneva soprattutto lungosopravvissuti, donne, non fumatori e pazienti con buona risposta al precedentemente trattamento. Di questi il 54.4% aveva mutazioni attivanti dell'EGFR ed il 70% una EGFR-FISH positiva. Clinicamente questi pazienti erano soprattutto donne, non fumatori e affetti da adenocarcinoma.

Kim ES, et al. (INTEREST trial - Lancet, 2005) Pazienti non selezionati.

E' uno studio di fase III, randomizzato in aperto, in cui 1466 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, già precedentemente trattati con una o due linee chemioterapiche contenenti cisplatino, PS 0-2, venivano randomizzati 1:1 a ricevere gefitinib 250 mg/die o docetaxel 75 mg/mq, entrambi fino a progressione, o tossicità intollerabile o rifiuto del paziente. L'obiettivo principale era la non inferiorità (limite superiore del 96%CI atteso ≤ 1.154) in termini di OS dei due trattamenti nella popolazione per-protocol e la superiorità in OS di gefitinib nei pazienti con malattia ad alta espressione di EGFR gene copy number nella popolazione ITT; secondari la PFS, l'ORR, la QOL, la tossicità. Analisi di tipo esplorativo prevedevano la valutazione di efficacia nei sottogruppi di popolazione con tumore esprimente mutazioni di EGFR, con EGFR positivo in immunocistochimica e secondo lo stato mutazionale di k-ras. Una prima analisi ad interim svolta da una commissione indipendente, venne effettuata dopo 346 eventi, suggerì il regolare proseguo dello studio. L'obiettivo principale di non inferiorità tra i due trattamenti nella popolazione per protocol fu raggiunto con HR per la sopravvivenza (gefitinib vs docetaxel) di 1.020 (96% CI 0.905-1.150). La sopravvivenza mediana fu di 7.6 mesi per gefitinib e di 8.0 mesi per docetaxel. Nella popolazione in cui era noto un alto valore di EGFR GCN (174 pz) non venne raggiunto l'obiettivo di superiorità di gefitinib in termini di sopravvivenza globale (HR 1.09, 95%CI 0.78-1.51; $p=0.62$). In questo sottogruppo la sopravvivenza mediana fu di 8.4 mesi per gefitinib e 7.5 mesi per docetaxel. Tra le analisi per sottogruppi prepianificate, risultò statisticamente significativa solo

la differenza in termini di OS a favore di docetaxel nei pazienti già pretrattati con 2 linee chemioterapiche (HR1.39, 95%CI 1.03-1.87; p=0.0326). La PFS risultò simile nei due bracci di trattamento (HR 1.04, 95% CI 0.93-1.18;p=0.47; PFS mediana 2.2 vs 2.7 mesi), così come l'ORR (9.1% vs 7.6%; OR 1.22, 95% CI 0.82-1.84;p=0.33). Non venne rilevata alcuna differenza di OS anche tra la popolazione con tumore esprimente mutazioni di EGFR, con EGFR positivo in immunohistochimica e con mutazioni di k-ras. Gli eventi avversi più comuni nel braccio trattato con gefitinib furono rash cutaneo e diarrea, mentre nei pazienti trattati con docetaxel si verificarono più astenia, alopecia e tossicità ematologia. Neutropenia e neutropenia febbrile di grado 3 e 4 furono più frequenti nel braccio chemioterapico. Il 22% dei pazienti in terapia con gefitinib andarono incontro ad un evento avverso serio contro il 29% dei pazienti trattati con docetaxel. La QOL migliorò in modo statisticamente significativo con gefitinib (p<0.0001) mentre entrambi i trattamenti comportarono la stessa capacità di controllo della sintomatologia indotta dalla malattia.

Valutazione delle qualità delle evidenze in seconda linea

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Thatcher N, et al. (ISEL trial – Lancet, 2005)

- **Validità interna:**
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** Lo studio è stato condotto su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Maruyama R, et al. (V-15-32 - JCO 2008)

- **Validità interna:** niente da rilevare
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** Lo studio è stato condotto su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Kim ES, et al. (INTEREST trial - Lancet, 2005)

- **Validità interna:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** Lo studio è stato condotto su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Conclusioni sulla qualità delle evidenze in seconda linea

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **Bassa**

Gli studi disponibili in seconda linea sono stati condotti su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere ai quesiti clinici 3 e 4

Tabella 10. Sintesi dei benefici e dei rischi di gefitinib in seconda linea di terapia del NSCLC (Thatcher N.et Al. *Lancet* 2005)

Ref. Thatcher N.et Al. <i>Lancet</i> 2005; 366:1527-37- EPAR → D7913C00709 (ISEL)				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):	
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento	Controllo	
RCT di fase III, doppio cieco Rapporto di randomizzazione 2:1	1692 pazienti con NSCLC, stadio IIIb o IV (PS 0-3), seconda o terza linea di terapia Età mediana: 62-61 aa Sesso: Maschi→67%;67% PS status: 0→12%;12% 1 → 53%;56% 2→29%;26% ≥3→5%;5% Istologia Adenocarcinoma→45% Grandi cellule→ 5%-6% Cellule squamose→ 35%-33% Mista→2%;2% Indifferenziato→9%,10% Abitudine al fumo: Fumatori abituali→17%;16% Fumatori occasionali→1%;1% Ex fumatori→60%;60% Non fumatori→22%;22%	Età≥= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV→ ND Istologia Adenocarcinoma→41.7% Grandi cellule→ 8.5% Squamosi→ 28.8% Altro→ 5.4%	n. pz 1129	n. pz 563	<input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input checked="" type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
					Risultati a 1 anno di follow-up
BENEFICI					
OS - Sopravvivenza media globale (esito principale)					
Tutti i pazienti	OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		effetto		
	n=1129 5.6 mesi	n=563 5.1 mesi	relativo HR=0.89 (0.77-1.02)	assoluto -	
OS - Sopravvivenza media globale - Sottogruppi (analisi preplanificate)					
Adenocarcinoma (n.pz 767)	OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		relativo	assoluto	
	6.3 mesi	5.4 mesi	HR=0.84 (0.68-1.03)	-	
Non fumatori (n. pz 375)	OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		relativo	assoluto	
	8.9 mesi	6.1 mesi	HR=0.67(0.49-0.92)	2,8 mesi	
Asiatici (n.pz 342)	OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		relativo	assoluto	
	9.5 mesi	5.5 mesi	HR=0.66 (0.48-0.91)	4 mesi	
TTF -Tempo al fallimento terapeutico (esito secondario, follow-up mediano 7,2 mesi)					
Tutti i pazienti	n=1129 3.0 mesi		n=563 2.6 mesi	relativo HR= 0.82 (0.73-0.92)	assoluto 0,4 mesi
	Sottogruppi			relativo	assoluto
Non fumatori	5.6 mesi		2.8 mesi	HR=0.55 (0.42-0.72)	2,8 mesi
Asiatici	4.4 mesi		2.2 mesi	relativo HR=0.69 (0.52-0.91)	assoluto 2,2 mesi
ORR-Tasso di risposta obbiettivo (esito secondario)					
Tutti i pazienti	8.0%		1.3%	relativo OR=7.28 (3.1-16.9)	assoluto 6,7%
QOL-Qualità di vita (esito secondario) FACT-L					
Tasso di miglioramento	25.5%		17.9%	P value=0.068	
Miglioramento dei sintomi rispetto al baseline	-0.86		-1.38	P value=0.019	

RISCHI/EVENTI AVVERSI

Eventi avversi Grado 3-4	Gefitinib	Placebo
Rash	2%	1 pz
Diarrea	3%	1%
Nausea	1%	2 pz
Anoressia	2%	2%
Vomito	1%	2 pz
Costipazione	1%	2%
Astenia	3%	3%
Dispnea	3%	4%
Polmonite	3%	3%
Neutropenia di grado IV*	n.r.	n.r
Tossicità generale		
Interruzione della dose	11%	5%
Ritiro per eventi avversi	5%	2%
Mortalità correlabile al trattamento	5%	4%

* riportato nello studio che le differenze tra i due bracci di trattamento considerate non sono clinicamente rilevanti
Legenda: HR: hazard ratio della mortalità; OR: odd ratio; n.r.: non riportato

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 11. Sintesi dei benefici e dei rischi di gefitinib in seconda linea di terapia del NSCLC (Kim et Al. Lancet 2008)

Ref. Kim et Al. Lancet 2008; 372:1809-18- EPAR →D791GC001 (INTEREST)		Intervento	Controllo	Criteri GRADE (valutazione qualitativa):
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio 1466 pazienti con NSCLC, stadio III b o IV, (PS 0-2), II o III linea di trattamento (almeno un regime a base di platino), mai sottoposti a trattamento con inibitore della tirosin-chinasi, adeguata funzionalità epatica, conta neutrofili almeno $1.5 \cdot 10^9$	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz =733	
RCT di fase III, in aperto multicentrico	Età mediana: 61 aa; 60 aa Età ≥ non definita nello studio Sesso: Uomini 63.6%; 66.6% Donne → 36.4%; 33.4% Origine etnica: Caucasic → 75.0%; 73.7% Asiatici → 21.0%; 23.1% PS status: 0 → 29.7%; 24.7% 1 → 58.4%; 63.2% 2 → 11.7%; 11.5% Precedente terapia Platino → 100.0%; 100% Paclitaxel → 19.2; 17.7% Istologia Adenocarcinoma: 53.9%; 54.8% Ca cell. Squamose: 25.2%; 24.0% Altri: 6.3%; 5.9% Abitudine al fumo: fumatori: 79.8%; 79.6% non fumatori (mai): 20.2%; 20.5%	Età ≥ 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	Gefitinib 250 mg /die per os	Docetaxel (75 mg/m ²) infusione e.v. Ogni 3 settimane
BENEFICI				
OS - Sopravvivenza globale (esito principale)				
Tutti i pazienti <i>(Ipotesi di non inferiorità)</i>		OS mediana (96%CI)		Effetto
Analisi per-protocol		n=723	n= 710	Relativo
Sottogruppi:		7.6 mesi	8.0 mesi	Assoluto
		HR= 1.020 (0.905-1.150)		1.6 mesi
-Pazienti con alto numero di copie di EGFR <i>(Ipotesi di superiorità)</i>		OS (95%CI)		Effetto
Analisi ITT		n=85	n=89	relativo
		8.4 mesi	7.5 mesi	assoluto
		HR= 1.09 (0.78-1.51)		P =0.62
PFS- Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)				
Tutti i pazienti		PFS (95%CI)		Effetto
		n=659	n=657	relativo
		2.2 mesi	2.7 mesi	assoluto
		HR = 1.04 (0.93-1.18)		p=0.47
ORR-Tasso risposta obiettivo (esito secondario)				
Tutti i pazienti		OR (IC 95%)		
		9.1%	7.6%	OR =1.22 (0.82-1.84)
				p=0.33
Qualità di vita (esito secondario)				
FACT-L		Intervento n=490	Controllo n=476	OR (IC 95%)
		%	%	
		25.1	14.7	OR=1.99 (1.42-2.79)
				p<0.0001
FACT-LTOI		17.3	10.3	OR=1.82 (1.23-2.69)
				p=0.0026
FACT-L LCS		20.4	16.8	OR=1.29 (0.63-1.79)
				p=0.1329

Rischi/Eventi avversi			
Effetti tossici (Eventi di grado 3-5)	%	%	
Neutropenia	2.2	58.2	n.d.
Neutropenia febbrile	1.2	10.1	n.d.
Rash	2.1	0.6	n.d.
Diarrea	2.5	3.1	n.d.
Astenia	4.4	9.0	n.d.
Anemia	1.5	2.1	n.d.
Ritenzione idrica	0	0.7	n.d.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 12. Sintesi dei benefici e dei rischi di gefitinib in seconda linea di terapia del NSCLC

Ref. Maruyama et Al. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:4244-4251 EPAR → V-15-32				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):	
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento		Controllo
RCT di fase III, multicentrico, in aperto, ipotesi di non inferiorità Fattori di stratificazione: - sesso - PS (0-1 vs 2) - istologia - centro Rettificazioni di protocollo per: - numero di copie EGFR - espressione di proteine - stato mutazionale del tumore	489 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, II o III linea di trattamento, stadio III b o IV oppure recidivati, (PS 0 vs 1-2) Etia → Asiatici Età mediana: N.D. Età ≥ 65aa → 43.7%; 44.7% Sesso → Maschi → 61.6%; 61.9% Femmine → 38.4%; 38.1% PS status: 0 → 34.7%; 38.1% 1 → 60.8%; 57.8% 2 → 4.5%; 4.1% Stadio della malattia → IIIB → 19.2%; 20.5% IV → 64.9%; 61.5% Recidiva → 15.9%; 18.0% Precedenti regimi (di cui almeno uno a base di platino) → 1 → 86.5%; 82.4% 2 → 13.5%; 17.2% Istologia Adenocarcinoma: 78.4%; 77% Ca cell. Squamose: 15.1%; 16.8% Altri: 6.5%; 6.2% Abitudine al fumo: fumatori: 71.0%; 64.3% non fumatori (mai): 29.0%; 35.7%	Età ≥ 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	n = 245	n = 244	<input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
			Gefitinib 250 mg/die per os	Docetaxel 60 mg/m ² e.v. /ogni 3 settimane	
BENEFICI					
OS - Sopravvivenza globale (esito principale)		OS (CI 95.24%)		Effetto (IC 95%)	
Tutti i pazienti		n=245 pz	n=244 pz	Relativo	
ITT		11.5 mesi (9.8-14.0)	14 mesi (11.7-16.5)	Assoluto	
				HR= 1.12 (0.89-1.40) p=0.330	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)		PFS (95%CI)		Effetto (IC 95%)	
Tutti i pazienti		n=200	n=187	Relativo	
		2 mesi (1.8-2.3)	2 mesi (1.9-2.8)	Assoluto	
				HR=0.90 (0.72-1.12) P=0.335	
ORR-Tasso risposta globale (esito secondario)		ORR (IC 95%)		Effetto (IC 95%)	
Tutti i pazienti		n=200	n=187		
		22.5%	12.8%	OR=2.14 (1.21-3.78) p=0.09	
DCR – Controllo della malattia (esito secondario)		DCR (IC 95%)		Effetto (IC 95%)	
Tutti i pazienti		34.0%	33.2%	OR=1.08 (0.69-1.68) p=0.735	
Qualità di vita		Qualità di vita		Effetto (IC 95%)	
-FACT-L		n=185	n=173		
		23.4%	13.9%	OR=1.89 (1.09-3.28) P=0.023	
-TOI		20.5%	8.7%	OR=2.72 (1.44-5.16) P=0.002	
LCS		n=225	n=211		
		22.7%	20.4%	OR=1.15 (0.72-1.81) p=0.562	

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

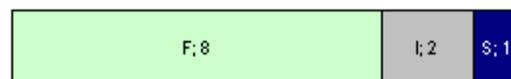
Rischi/Eventi avversi		
Tutti gli eventi avversi di grado 3-4	Intervento n=244	Controllo n =239
	%	%
Tutti gli eventi avversi	40.6	81.6
Rash/Acne	0.4	0.4
Diarrea	2.0	0.8
Costipazione	5.7	2.5
Anoressia	4.1	7.1
Nausea	2.0	3.8
Disfunzione epatica	11.1	0.8
Vomito	1.6	1.3
Fatica	0.4	2.5
Paronichia	0.4	0.0
Neutropenia	8.2	73.6
Febbre	0.4	0.4
Leucopenia	6.1	39.3
Mal di testa	0.4	0.0
Edema	0.0	0.8
Neutropenia febbrile	0.8	7.1
Polmonite interstiziale	5.7	2.9
Morte correlabile al trattamento	1.6	0

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

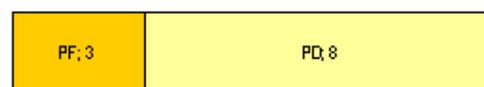
Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sulla opportunità di effettuare nei pazienti con NSCLC, metastatico o non operabile, già trattati in prima linea, l'analisi mutazionale per lo stato di EGFR, in presenza di materiale biotipico, e sull' utilizzo di gefitinib in caso di mutazione attivante l'EGFR-TK presente.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato FAVOREVOLE

Gli studi disponibili in seconda linea sono stati condotti su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico 3, ma la presenza della mutazione attivante fa ipotizzare la maggior efficacia di Gefitinib e la sua miglior tollerabilità rispetto alla chemioterapia in questa fase della malattia in una popolazione adeguatamente selezionata (votazione - vedi a fianco)



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE
(votazione - vedi a fianco)



Raccomandazione (al quesito 3)

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotipico, è raccomandabile l'esecuzione dell'analisi genetica al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con gefitinib.

Da questa raccomandazione, si ricava la raccomandazione al quesito 4, che non è stata votata, in quanto strettamente correlata al precedente quesito.

Raccomandazione (al quesito 4)

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui è presente la mutazione attivante l'EGFR-TK ed è disponibile materiale biptico, è raccomandabile la terapia con gefitinib.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

Dopo un precedente trattamento chemioterapico, il Panel prevede un utilizzo di gefitinib, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, nel 20-50% dei pazienti con NSCLC, localmente avanzato o metastatico, sottolineando come questa popolazione sia destinata gradualmente ad essere sempre meno frequente.

Bibliografia

Azzoli C.G. et Al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 6251-6266.

AIOM - SIAPEC-IAP. Raccomandazioni per l'analisi mutazionale del gene EGFR nel carcinoma polmonare. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.aiom.it/UrlRewriting/RewritingEngine.asp?RWdescrizione=Attivit%c3%a0+Scientifica/Documenti+AIOM/Posizione+paper/Raccomandazioni+AIOM+SIAPEC+per+l'analisi+mutazionale+del+gene+EGFR+nel+carcinoma+polmonare&RWid=3970&RWType=1&RWURL=1>

EMA. Iressa : EPAR - Public assessment report. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/563746/2008. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001016/WC500036361.pdf

EMA. Iressa : EPAR - Product Information. Riassunto delle caratteristiche del prodotto 22/07/2009. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Mok T.S. et Al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 947-57.

Maemondo M. et Al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; 2380-8.

Mitsudomi T. et Al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 121–28.

Thatcher N. et Al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005; 1527–37

Kim ES. Et Al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008; 1809–18

Maruyama R. et Al. Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 4244-4252.