



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Cetuximab
nel carcinoma a cellule squamose del tratto
testa e collo ricorrente e/o metastatico
(I linea di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 17
Febbraio 2012

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

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*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*

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*

Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

.....

© Regione Emilia-Romagna 2012

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.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Cetuximab. Carcinoma a cellule squamose del tratto testa e collo ricorrente e/o metastatico. I linea di terapia. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, febbraio 2012*

Premessa

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al 5° posto come frequenza; ogni anno si diagnosticano circa 12.000 nuovi casi. Il tasso di incidenza è di 16 casi per 100.000 italiani l'anno, mentre in Europa è pari a 18 per 100.000. In Italia il rischio di ammalarsi è 7 volte più alto negli uomini che nelle femmine. Il 75% delle neoplasie della testa e del collo sono causate dall'associazione tra fumo e alcool. L'infezione da papilloma-virus (soprattutto l'HPV16) è spesso alla base di neoplasie orofaringee (soprattutto tonsilla) anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio.

Nella malattia in stadio iniziale (stadio I e II) il problema clinico principale è il controllo loco-regionale di malattia e lo si ricerca con le tecniche chirurgiche e radioterapiche. Negli stadi localmente avanzati III e IV M0 il trattamento d'elezione è **l'integrazione tra radioterapia e chemioterapia**. Nelle fasi di malattia ricorrente o metastatica il trattamento **palliativo prevede schemi chemioterapici contenenti cisplatino**.

Le linee guida più aggiornate sono quelle NCCN (V.2.2012). Le linee guida AIOM sono del 2009. Per le tecniche radioterapiche si fa riferimento alle linee guida stilate dall' AIRO.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Erbix in combinazione con radioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

Erbix in combinazione con chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo, nella malattia ricorrente e/o metastatica.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo ricorrente e/o metastatico è raccomandabile l'impiego di cetuximab in combinazione con chemioterapia a base di platino?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo ricorrente e/o metastatico cetuximab, in combinazione con chemioterapia a base di platino, PUO' essere utilizzato. In particolare l'uso andrebbe riservato ai pazienti giovani (età inferiore ai 65 aa), con un buon Performance Status (KPS>80 o ECOG PS 0-1), con localizzazione al cavo orale.

Raccomandazione Positiva debole formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Lo studio registrativo ha mostrato che l'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia a base di platino e 5FU aumenta la sopravvivenza globale di 2.7 mesi e la PFS di 2.3 mesi. L'analisi per sottogruppi mostra che la stima della sopravvivenza globale migliora nei pazienti non anziani (età<65 aa), con buon Performance Status (KPS>80) candidabili a terapia con cisplatino e con localizzazione al livello del cavo orale. Il profilo di tossicità generale, di grado 3-4, non appare differente fra i due gruppi di trattamento; nel gruppo cetuximab, però, è stata registrata una maggior frequenza di sepsi, ipomagnesemia e tossicità cutanea.

Indicatore di monitoraggio: Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso atteso di cetuximab è intorno al 30-40% dei pazienti con carcinoma di testa e collo ricorrente e/o metastatico trattati in 2° linea con chemioterapia a base di platino.

Indice

Presentazione	pag. 5
Contesto clinico	pag. 5
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 6
Bibliografia	pag. 8
Appendice 1. Metodologia	pag. 9
Appendice 2. Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 10
Appendice 3. Tabelle delle evidenze GRADE	pag. 11

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di cetuximab nella terapia di I linea del carcinoma a cellule squamose di testa e collo, ricorrente e/o metastatico, 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.

Contesto clinico

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al 5° posto come frequenza; ogni anno si diagnosticano circa 12.000 nuovi casi. Il tasso di incidenza è di 16 casi per 100.000 italiani l'anno, mentre in Europa è pari a 18 per 100.000. In Italia il rischio di ammalarsi è 7 volte più alto negli uomini che nelle femmine. Il 75% delle neoplasie della testa e del collo sono causate dall'associazione tra fumo e alcool. L'infezione da papilloma-virus (soprattutto l'HPV16) è spesso alla base di neoplasie orofaringee (soprattutto tonsilla) anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio.

Nella malattia in stadio iniziale (stadio I e II) il problema clinico principale è il controllo loco-regionale di malattia e lo si ricerca con le tecniche chirurgiche e radioterapiche. Negli stadi localmente avanzati III e IV M0 il trattamento d'elezione è **l'integrazione tra radioterapia e chemioterapia**. Nelle fasi di malattia ricorrente o metastatica il trattamento **palliativo prevede schemi chemioterapici contenenti cisplatino**.

Le linee guida più aggiornate sono quelle NCCN (V.2.2012). Le linee guida AIOM sono del 2009. Per le tecniche radioterapiche si fa riferimento alle linee guida stilate dall' AIRO.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Erbix in combinazione con radioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

Erbix (5 mg/ml) in combinazione con chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo, nella malattia ricorrente e/o metastatica.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo ricorrente e/o metastatico è raccomandabile l'impiego di cetuximab in combinazione con chemioterapia a base di platino?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: cetuximab

Di seguito si riporta l'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di cetuximab in prima linea per il trattamento del carcinoma a cellule squamose di testa e collo, ricorrente e/o metastatico.

VERMORKEN JB et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Eng J Med* 2008;359;1116-27

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, in cui 442 pazienti affetti da neoplasia squamocellulare del tratto testa-collo recidivante o metastatico, KPS ≥ 70 , sono stati randomizzati 1:1 a ricevere cisplatino 100 mg/mq (o carboplatino AUC5 [a discrezione dello sperimentatore]) + 5fluorouracile 1000 mg/mq gg 1-4 ogni 21 +/- cetuximab (400 mg/mq dose di induzione seguita da 250mg/mq settimanale) per un massimo di 6 cicli. I pazienti nel braccio sperimentale che al termine del trattamento chemioterapico avevano una malattia in risposta, proseguivano con cetuximab di mantenimento. L'obiettivo principale era la sopravvivenza globale, mentre secondari la PFS, la miglior risposta (RC+RP), il controllo di malattia (RC, RP o SD), il Time to Treatment Failure (TTF), la durata della risposta e la tossicità. La OS mediana è risultata di 10.1 mesi (95% CI, 8.6-11.2) nel braccio con cetuximab rispetto a 7.4 mesi (95%CI 6.4-8.3) in quello con sola chemioterapia (HR 0.80; 95% CI 0.64-0.99; P=0.04). La PFS mediana nel gruppo con cetuximab è stata di 5.6 mesi (95% CI, 5.0-6.0) e di 3.3 mesi (95% CI, 2.9-4.3) per i pazienti trattati con sola chemioterapia (HR 0.54; 95%CI, 0.43-0.67 P<0.001). L'aggiunta di cetuximab ha comportato inoltre un aumento significativo di ORR, del controllo di malattia e del TTF. L'analisi multivariata precedentemente pianificata ha mostrato come il miglior KPS è correlato con la miglior sopravvivenza: con un KPS ≥ 80 si ha una riduzione del rischio di morire del 49% rispetto a KPS<80 (HR 0.51; 95%CI, 0.37-0.69). Non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per le tossicità di grado 3-4, però si sono verificati 9 casi di sepsi nel gruppo con cetuximab rispetto ad 1 con la sola chemioterapia (P=0.02) e 11 casi di ipomagnesia verso solo 3 (P=0.05). La tossicità cutanea, solo di grado 3, è stata del 9% nel gruppo con cetuximab. Nel braccio sperimentale vi sono state 4 reazioni allergiche di grado 3 e due di grado 4; nello stesso braccio dei 10 decessi farmaco indotti, nessuno è stato correlato al cetuximab.

Validità interna:

si tratta di uno studio in aperto senza una revisione indipendente dei risultati sugli esiti che potrebbero risentire della valutazione in aperto (PFS, risposta alla terapia), pertanto il panel ha ritenuto opportuno abbassare la qualità delle evidenze di un punto per la PFS e per la risposta alla terapia ma non per la sopravvivenza globale.

Ref.	Tipo di studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Vermorken JB et al. <i>N Eng J Med</i>	RCT di fase III (aperto)	Cetuximab (400 mg/mq induzione → 250mg/mq sett) + Cisplatino (100 mg/mq) o carboplatino (AUC5) + 5FU 1000 mg/mq gg 1-4 ogni 21 (222 pz)	Cisplatino (100 mg/mq) o carboplatino (AUC5) + 5FU 1000 mg/mq gg 1-4 ogni 21 (220 pz)	Overall Survival (OS)	- PFS - miglior risposta(RC+RP) - controllo di malattia (RC, RP o SD) - Time to Treatment Failure (TTF) - durata della risposta - tossicità

Coerenza tra studi: niente da rilevare

Trasferibilità nella pratica clinica:

sebbene la popolazione in studio è una popolazione selezionata per età (mediana 57 aa), Performance Status (KPS \geq 80) e quindi la possibilità di effettuare la chemioterapia con cisplatino, il panel non ha ritenuto opportuno abbassare la qualità delle evidenze per trasferibilità alla pratica clinica, ha preferito rivolgere la raccomandazione alla popolazione rappresentata nello studio (vedi raccomandazione).

Stime imprecise: niente da rilevare

In conclusione:

sulla base delle considerazioni sopra esposte (riguardanti la validità interna dello studio) la qualità complessiva delle evidenze disponibili è stata giudicata dal panel **MODERATA**.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (8 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di cetuximab in prima linea.

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO. In particolare 5 membri hanno espresso un giudizio di "favorevole" e 3 membri hanno espresso un giudizio "incerto".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**. In particolare 7 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 1 membro ha espresso il giudizio di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo ricorrente e/o metastatico cetuximab, in combinazione con chemioterapia a base di platino, PUO' essere utilizzato. In particolare l'uso andrebbe riservato ai pazienti giovani (età inferiore ai 65 aa), con un buon Performance Status (KPS $>$ 80 o ECOG PS 0-1), con localizzazione al cavo orale.

Raccomandazione **Positiva debole** formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio

Indicatore di monitoraggio: Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso atteso di cetuximab è intorno al 30-40% dei pazienti con Carcinoma di testa o collo ricorrente e/o metastatico trattati in 1° linea con chemioterapia a base di platino.

Bibliografia

EMA. Erbitux® Assessment Report Doc. Ref No.: EMEA/590803/2008. Ottobre 2008. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

EMA. Erbitux® Riassunto delle caratteristiche tecniche del prodotto. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Head and neck cancers. Versione 2.2011. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

Linee Guida AIOM. Tumori della testa e del collo. Settembre 2009. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/Tumori+della+testa+e+del+collo/1,3080,0>,

Linee Guida AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica). La radioterapia dei

tumori della testa e del collo. Giugno 2007. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.radioterapiaitalia.it/cont__93_104.phtml

Registro tumori delle province di Modena e Parma. Anno 2009. Dati sulle vie aerodigestive superiori. Disponibile on-line all'indirizzo: <http://www.rtm.unimo.it/ita/index.html>

Vermorken JB et Al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359:1116-27

Mesia R et Al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology.* 2010. doi:10.1093/annonc/mdq077 |

Curran D et Al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2191-97

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

☺ favorevole
☹ incerto
☹ sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità 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 clini-

co 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:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di cetuximab
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Appendice 2

Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di cetuximab

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

Esiti di beneficio	media	importanza
Sopravvivenza globale	9	critico
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	7	critico
Tasso di risposta (Response rate)	5	importante
Qualità della vita	7	critico
Esiti di tossicità* generale e specifica	media	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	9	critico
Tossicità di grado III o IV	8	critico
Interruzione del trattamento in assenza di progressione	7	critico
Anemia di grado III o IV	6	importante
Neutropenia grado III o IV	6	importante
Tossicità a carico di cute e mucose di grado III o IV	6	importante

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.

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

Appendice 3 - Tabelle GRADE

Question: Should cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) vs chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) be used in squamous cell carcinoma of the head and neck?											
Bibliography: Vermorken JB et al N Engl J Med. 2008; 359:1116-27											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	With Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)		Risk with Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	Risk difference with Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) (95% CI)
Overall survival (HR) (CRITICAL OUTCOME; assessed with: HR for mortality)											
442 (1 study) 19.1 months ²	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	★★★★ HIGH	0/220 (0%) ¹	0/222 (0%) ¹	HR 0.8 (0.64 to 0.99)	Study population See comment ¹ - Moderate ¹ -	
Overall survival (in months) (CRITICAL OUTCOME; measured with: months; Better indicated by higher values)											
442 (1 study) 19.1 months ²	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	★★★★ HIGH	220 ⁴	222 ³	-	The mean overall survival (in months) in the control groups was 7.4 months	The mean overall survival (in months) in the intervention groups was 2.7 higher (2.49 to 2.91 higher) ⁵
Progression free survival (HR) (CRITICAL OUTCOME; assessed with: HR for progression)											
442 (1 study) 12.9-26.0 months	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	★★★⊙ MODERATE ⁶ due to risk of bias	0/220 (0%) ¹	0/222 (0%) ¹	HR 0.54 (0.43 to 0.67)	Study population See comment ¹ - Moderate ¹ -	
Progression free survival (in months) (CRITICAL OUTCOME; measured with: months; Better indicated by higher values)											
442 (1 study) 12.9-26 months	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	★★★⊙ MODERATE ⁶ due to risk of bias	220 ^{4,8}	222 ⁷	-	The mean progression free survival (in months) in the control groups was 5.6 months	The mean progression free survival (in months) in the intervention groups was 2.3 higher (2.18 to 2.41 higher) ⁵
Best overall response (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: complete response or partial response persisting for at least 4 weeks)											
442 (1 study) 12.9-26.0 months	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	★★★⊙ MODERATE ⁶ due to risk of bias	44/220 (20%)	80/222 (36%)	OR 2.33 (1.5 to 3.6)	200 per 1000	168 more per 1000 (from 73 more to 274 more)

continua

Quality assessment							Summary of Findings					
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects		
							With Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	With Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)		Risk with Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	Risk difference with Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) (95% CI)	
Disease control rate (assessed with: complete response, partial response or stable disease)												
442 (1 study) 12.9-26.0 months	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE ⁶ due to risk of bias	132/220 (60%)	179/222 (80.6%)	OR 2.88 (1.87 to 4.44)	600 per 1000	212 more per 1000 (from 137 more to 269 more)	
Time to treatment failure (HR) (assessed with: me from randomization until the first occurrence of the event specified in the protocol as treatment failure)												
442 (1 study) 12.9-26.0 months	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE ⁶ due to risk of bias	0/220 (0%) ¹	0/222 (0%) ¹	HR 0.59 (0.48 to 0.73)	Study population		
										See comment ¹		-
										Moderate		-
Time to treatment failure (in months) (measured with: time from randomization until the first occurrence of the event specified in the protocol as treatment failure)												
442 (1 study) 12.9-26.0 months	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE ⁶ due to risk of bias	220 ¹	222 ¹	-	The mean time to treatment failure (in months) in the control groups was 3.0 months	The mean time to treatment failure (in months) in the intervention groups was 1.8 higher (1.68 to 1.91 higher) ⁵	
Duration of response (HR) (assessed with: Time from the first documentation of a complete or partial response until the first occurrence of disease progression or death)												
442 (1 study) 12.9-26.0 months	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE ⁶ due to risk of bias	0/220 (0%) ¹	0/222 (0%) ¹	HR 0.76 (0.5 to 1.17)	Study population		
										See comment ¹		-
										Moderate		-
Duration of response (months) (measured with: time from the first documentation of a complete or partial response until the first occurrence of disease progression or death)												
442 (1 study) 12.9-26.0 months ²	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE ⁶ due to risk of bias	220 ¹	222 ¹	-	The mean duration of response (months) in the control groups was 4.7 months	The mean duration of response (months) in the intervention groups was 0.9 higher (0.72 to 1.07 higher)	

continua

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	With Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)		Risk with Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	Risk difference with Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) (95% CI)
Median overall survival in pts <65 yr (365 pts)											
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE⁹ due to indirectness	-	- ¹	HR 0.074 (0.64 to 0.94) ¹⁰	Study population	
									See comment ¹	-	
									Moderate		
									¹	-	
Median overall survival in pts >65 yr (77 pts)											
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE⁹ due to indirectness	-	- ¹	HR 1.07 (0.65 to 1.77) ¹¹	Study population	
									See comment ¹	-	
									Moderate		
									¹	-	
Median overall survival in pts KPS >= 80 (390 pts)											
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE⁹ due to indirectness	-	- ¹	HR 0.75 (0.6 to 0.94) ¹²	Study population	
									See comment ¹	-	
									Moderate		
									¹	-	
Median overall survival in pts KPS <80 (52pts)											
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE⁹ due to indirectness	-	- ¹	HR 1.14 (0.64 to 2.04) ¹³	Study population	
									See comment ¹	-	
									Moderate		
									¹	-	
Median overall survival in pts treated with cispltin (284 pts)											
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ MODERATE⁹ due to indirectness	-	- ¹	HR 0.69 (0.53 to 0.91) ¹⁴	Study population	
									See comment ¹	-	
									Moderate		
									¹	-	

continua

Quality assessment							Summary of Findings					
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects		
							With Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	With Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)		Risk with Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	Risk difference with Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) (95% CI)	
Median overall survival in pts treated with carboplatin (149 pts)												
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□ [⊖] MODERATE⁹ due to indirectness	-	-	- ¹	HR 0.98 (0.69 to 1.41) ¹⁵	Study population	
											See comment ¹	-
											Moderate	
		¹	-									
Median overall survival in pts with oral cavity tumor (88 pts)												
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□ [⊖] MODERATE⁹ due to indirectness	-	-	- ¹	HR 0.42 (0.26 to 0.67) ¹⁶	Study population	
											See comment ¹	-
											Moderate	
		¹	-									
Median overall survival in pts with oropharynx tumor (149 pts)												
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□ [⊖] MODERATE⁹ due to indirectness	-	-	- ¹	HR 0.85 (0.58 to 1.23) ¹⁷	Study population	
											See comment ¹	-
											Moderate	
		¹	-									
Median overall survival in pts with larynx tumor (111 pts)												
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□ [⊖] MODERATE⁹ due to indirectness	-	-	- ¹	HR 0.99 (0.65 to 1.51) ¹⁸	Study population	
											See comment ¹	-
											Moderate	
		¹	-									
Median overall survival in pts with hypofharynx tumor (62 pts)												
(1 study) 12.9-26.0 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁹	no serious imprecision	undetected	□□□ [⊖] MODERATE⁹ due to indirectness	-	-	- ¹	HR 1.14 (0.64 to 2.04) ¹⁹	Study population	
											See comment ¹	-
											Moderate	
		¹	-									

continua

segue

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	With Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)		Risk with Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	Risk difference with Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) (95% CI)
Death related to treatment (CRITICAL OUTCOME; assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	7/215 (3.3%)	3/219 (1.4%)	RR 0.4 (0.11 to 1.6) ⁵	33 per 1000	20 fewer per 1000 (from 29 fewer to 20 more)
Toxicity (grade 3 or 4) (CRITICAL OUTCOME; assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	164/215 (76.3%)	179/219 (81.7%)	RR 1.07 (0.97 to 1.18) ⁵	763 per 1000	53 more per 1000 (from 23 fewer to 137 more)
Treatment discontinuation in absence of progression (CRITICAL OUTCOME; assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	43/215 (20%)	44/219 (20.1%)	% 20 (0 to 0)	200 per 1000	1000 more per 1000 (from 200 fewer to 200 fewer)
Anemia (grade 3 or 4) (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	41/215 (19.1%)	29/219 (13.2%)	RR 0.67 (0.34 to 1.32) ⁵	191 per 1000	63 fewer per 1000 (from 126 fewer to 61 more)
Neutropenia (grade 3 or 4) (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	50/215 (23.3%)	49/219 (22.4%)	RR 0.96 (0.68 to 1.36) ⁵	233 per 1000	9 fewer per 1000 (from 74 fewer to 84 more)
Skin reactions (grade 3 or 4) (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	1/215 (0.47%)	20/219 (9.1%)	RR 19.6 (2.6 to 145.01) ⁵	5 per 1000	87 more per 1000 (from 7 more to 670 more)

continua

segue

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	With Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)		Risk with Chemotherapy alone (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil)	Risk difference with Cetuximab plus chemotherapy (cisplatinum or carboplatinum + fluorouracil) (95% CI)
Hypomagnesemia (grade 3 or 4) (assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	3/215 (1.4%)	11/219 (5%)	RR 3.59 (1.02 to 12.72) ⁵	14 per 1000	36 more per 1000 (from 0 more to 164 more)
Sepsis (including septic shock) grade 3 or 4 (assessed with: incidence %)											
434 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ HIGH	1/215 (0.47%)	9/219 (4.1%)	RR 8.8 (1.13 to 69.14)	5 per 1000	36 more per 1000 (from 1 more to 317 more)

Note:

¹ not reported

² for cetuximab group

³ OS: 10.1 months

⁴ OS: 7.4 months

⁵ Not provided by authors, calculated with RevMan 5.1

⁶ Open label study. It is not available an independent review of outcomes and results: downgraded (-1)

⁷ PFS: 5.6 months

⁸ PFS: 3.3 months

⁹ subgroups analysis (downgraded: -1)

¹⁰ OS in month--> cetuximab group: 10.5 mo vs chemotherapy group 7.4 mo

¹¹ OS in month--> cetuximab group: 9.1 mo vs chemotherapy group 7.8 mo

¹² OS in month--> cetuximab group: 10.6 mo vs chemotherapy group 7.9 mo

¹³ OS in month--> cetuximab group: 6.3 mo vs chemotherapy group 4.4 mo

¹⁴ OS in month--> cetuximab group: 10.6 mo vs chemotherapy group 7.3 mo

¹⁵ OS in month--> cetuximab group: 9.7 mo vs chemotherapy group 8.3 mo

¹⁶ OS in month--> cetuximab group: 11 mo vs chemotherapy group 4.4 mo

¹⁷ OS in month--> cetuximab group: 10.9 mo vs chemotherapy group 7.9 mo

¹⁸ OS in month--> cetuximab group: 8.6 mo vs chemotherapy group 8.4 mo

¹⁹ OS in month--> cetuximab group: 8.4 mo vs chemotherapy group 8.9 mo