SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Ibritumumab tiuxetano

Nel Linfoma follicolare
Terapia di consolidamento dopo induzione di remissione

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 19
giugno 2012

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Regione Emilia-Romagna

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)
Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi*
Torelli Giuseppe – *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Policlinico di Modena*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*
Rizzoli Vittorio – *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*
Mangoni Marcellina - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*
Zaccaria Alfonso - *Ematologia, Ospedale di Ravenna - Az. USL Ravenna*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S.Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az.USL Piacenza*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp- Univ. di Modea, Polclinico.*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az.USL di Rimini*
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*
Ibrahim Toni - *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*

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). Ibritumumab—Linfoma follicolare, terapia di consolidamento dopo induzione di remissione.. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, giugno 2012.*

Premessa

Il linfoma follicolare

Quesiti Clinici

1. Nei pazienti con linfoma follicolare non pretrattati è raccomandabile la terapia di consolidamento dopo l'induzione della remissione con ibritumomab?

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Zevalin
Zevalin radiomarcato con [^{90}Y] è indicato come terapia di consolidamento dopo l'induzione della remissione in pazienti con **linfoma follicolare non pretrattati.** Il beneficio di Zevalin dopo rituximab in associazione con la chemioterapia non è stato stabilito. Zevalin radiomarcato con [^{90}Y] è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+ **recidivanti** o **refrattari a rituximab**

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito Clinico

Nei pazienti con linfoma follicolare non pretrattati è raccomandabile la terapia di consolidamento con ibritumomab, dopo induzione della remissione?

Raccomandazione

Negativa

Nei pazienti con linfoma follicolare non pretrattati dopo induzione della remissione ibritumumab, in terapia di consolidamento, **NON deve essere utilizzato,** in quanto lo standard terapeutico prevede attualmente l'utilizzo di rituximab nella terapia iniziale. Ibritumumab è attualmente privo di una collocazione terapeutica nei pazienti con linfoma follicolare, poiché è indicato solo nei pazienti che in terapia di prima linea non sono trattati rituximab (popolazione praticamente inesistente).

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

evidenze di qualità BASSA ★★☆☆

un rapporto benefici/rischi definito incerto 😐

Indice

Presentazione	Pag. 6
Contesto clinico	Pag. 6
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	Pag. 8
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	Pag. 11
Bibliografia	Pag. 13
Appendice 1. Metodologia	Pag. 14
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	Pag. 15
Appendice 3. Tabelle delle evidenze	Pag. 16

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di ibritumumab tiuxetano, come terapia di consolidamento dopo induzione di remissione, nel linfoma follicolare fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci onco–ematologici 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, ematologi, 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

Follicular lymphoma (FL) is the most common form of indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the United States and the European Union. (Delaloye)
FL has commonly been seen as a chronic, relapsing, indolent tumour with a median survival of 7-10 years in the pre-rituximab era. Approximately 85% of patients have advanced disease at presentation. Symptoms may include B symptoms, fatigue, the local mass effect of lymph node enlargement, as well as those of bone marrow failure. Many patients, however, are relatively asymptomatic at presentation. The disease has been seen as incurable apart from in the relatively infrequent patient with early stage disease.
The course of the disease is heterogeneous. A minority of patients have indolent disease with little or no progression over several decades. Lymphadenopathy is variable and patients may enter spontaneous and prolonged remissions (Horning and Rosenberg, 1984). Some patients are observed without treatment according to a "Watch & Wait" policy and will never require systemic treatment. In contrast to this, over a period of years, 20-30% of patients will die following transformation of their disease to high grade lymphoma (Montoto *et al*, 2007). Prognostic indices may help discriminate between risk groups. Survival of patients with FL has improved over the last 30 years. Single institution series show up to 30% improvement in 5 year OS (Fisher *et al*, 2005; Liu *et al* 2006). A United States population-based registry study of over 14000 patients between 1978 and 1999 showed an increase in median survival from 84 to 93 months (Swenson *et al*, 2005). Improvement in failure-free survival (FFS) was only seen following the introduction of anti-CD20 combinations. The introduction of anti-CD20 antibody therapy represents a watershed. Some OS improvement is seen prior to 1997 probably due to the combined effect of different treatment options as well as advances in supportive care.
Treatment plans for an individual patient should be, whenever possible, part of a long term strategy and planned after review of all the evidence at a lymphoma multidisciplinary team meeting

with lymphoma specialists, specialist haematopathologist, radiologists, nuclear medicine physician and radiation oncologist. Many modalities are available for treatment but some of these may compromise future choices e.g. nucleoside analogues and autologous stem cell harvesting. Risk of other long term complications such as myelodysplastic syndromes, other secondary cancers, cardiac toxicity and effects on fertility must also be considered, given the extended and now increasing survival of many patients. (BCSH)

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Zevalin radiomarcato con [^{90}Y] è indicato come terapia di consolidamento dopo l'induzione della remissione in pazienti con **linfoma follicolare non pretrattati.** Il beneficio di Zevalin dopo rituximab in associazione con la chemioterapia non è stato stabilito.

Zevalin radiomarcato con [^{90}Y] è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+ **recidivanti** o **refrattari a rituximab**

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico

Nei pazienti con linfoma follicolare non pretrattati è raccomandabile la terapia di consolidamento con ibritumomab dopo l'induzione della remissione?

Evidenze disponibili:

Di seguito si riporta la sintesi dello studio di fase III che ha portato alla registrazione di ibritumumab in prima linea nella terapia di consolidamento del linfoma follicolare. (Morschhauser F et Al. JCO 2008. 26: 5156-64)

Morschhauser F et Al. JCO 2008. 26: 5156-64

Lo studio registrativo di ibritumumab è un RCT, di fase III, in aperto che ha confrontato ^{90}Y-ibritumumab tiuxetano come terapia di consolidamento verso nessun trattamento in pazienti con linfoma follicolare, in remissione dopo induzione con chemioterapia: clorambucile (10% dei pazienti); CVP (26% di pazienti); CHOP (28% dei pazienti); CHOP-like (15% dei pazienti); associazioni con fludarabina (5% dei pazienti); associazioni con rituximab (15% dei pazienti). 414 pazienti con linfoma follicolare stadio III-IV, PS 0-2, di età mediana di 53-55 anni, sono stati randomizzati a ricevere ibritumumab alla dose di 14 MB/Kg al giorno 0, dopo due infusioni di rituximab (250 mg/m^2), al giorno -7 e 0, o nessun trattamento. L'esito principale dello studio era la Progression Free Survival complessiva e la PFS stratificata sulla base della risposta alla terapia di induzione di prima linea. Esiti secondari erano la PFS sulla base del tipo di regime chemioterapico usato nella terapia di induzione; la PFS sulla base dello score prognostico (FLIPI, Follicular Lymphoma Prognostic index); il miglioramento del tasso di CR (complete response); tasso di conversione verso lo stato negativo di Bcl2-PCR; la sopravvivenza globale e la sicurezza.

Dopo 3.5 anni di osservazione, la PFS mediana nel braccio ibritumumab è stata di 36.5 mesi mentre nel braccio di controllo di 13.3 mesi con un HR di 0.465 (95% CI: 0.357-0.605). Fra i pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale dopo induzione, la PFS è risultata di 29.3 mesi nel braccio di consolidamento vs 6.2 nel braccio di controllo (HR= 0.304; 95%CI: 0.213-0.434); analogamente la PFS fra i pazienti che avevano raggiunto una risposta completa, dopo induzione, è risultata di 53.9 mesi nel braccio ibritumumab e di 29.5 mesi nel bracco di controllo (HR = 0.613; 95%CI: 0.410-0.914).

Per quanto riguarda il miglioramento della qualità della risposta, la conversione in risposta completa è stata osservata nel braccio ibritumumab nel 77% dei pazienti che aveva raggiunto una risposta parziale (101 pazienti) mentre nel braccio di controllo il tasso di conversione è risultato del 17.5% (su 97 pazienti con risposata parziale).

Le differenze osservate fra i due bracci in termini di PFS in base al regime d'induzione utilizzato sono risultate statisticamente significative per tutti i regimi ad eccezione delle associazioni con rituximab e fludarabina (nei sottogruppi in cui tali differenze sono state determinate corrispondono ad un miglioramento di circa 20 mesi della PFS). Le differenze fra i bracci di trattamento sulla PFS per FLIPI score sono risultate statisticamente significative per i livelli di rischio basso e intermedio; nel gruppo a rischio intermedio la PFS è passata da 11.3 mesi del braccio di controllo a 53.9 mesi del braccio ibritumumab ($p<0.0001$).

Ref.	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Morschhauser F et Al. JCO 2008. 26: 5156-64	Consolidamento con Y-ibritumumab tiuxetan (14.8 mB/Kg dopo 2 infusioni di rituximab 250 mg/m2) (208 pz)	Nessun trattamento (206 pz)	Progression Free Survival (PFS) complessiva e PFS stratificata sulla base della risposta alla terapia di induzione in 1° linea.	• PFS sulla base del tipo di terapia d'induzione in prima linea • PFS sulla base del punteggio FLIPI • Miglioramento del tasso di risposta completa • Tasso di conversione vs lo stato negativo di Bcl-2 PCR • Overall survival (OS) • tossicità
Goff L et Al. Jclin Oncol 2009. 27:6094-6100 *Analisi su Bcl-2 status*	Consolidamento con Y-ibritumumab tiuxetan (come studio principale) (90 pz)	Nessun trattamento (96 pz)	-	• Tasso di conversione vs lo stato negativo di Bcl-2 PCR

Tabella 1: Studi disponibili per ibritumumab tiuxetano nella terapia di consolidamento del linfoma follicolare dopo remissione.

Per quanto riguarda l'endpoint sullo stato di Bcl2-PCR, i risultati di un'analisi condotta su un sottogruppo di 186 pazienti, pubblicata separatamente (Goff L et Al. Jclin Oncol 2009. 27:6094-6100), ha mostrato, dopo una valutazione mediana di 2.4 anni, un tasso di conversione da bcl2 PCR positivo a bcl2 PCR negativo del 90% e 36% rispettivamente nei due gruppi di trattamento. La PFS dei pazienti che erano passati dallo stato di malattia rilevabile (Bcl2+) a non rilevabile (Bcl2-) è risultata maggiore nel gruppo di consolidamento con ibritumumab rispetto al controllo (rispettivamente con 41 mesi vs 24 mesi).
L'analisi di sicurezza (su 409 pazienti) ha evidenziato un profilo di tossicità di ibritumumab prevalentemente di tipo ematologico; gli eventi avversi di grado 3-4 che si sono presentati più frequentemente nel braccio ibritumumab rispetto al controllo sono stati: linfopenia (61.8% vs 10.7%), neutropenia (40.2% vs 2%) trombocitopenia (58.8% vs 0%). Anche per gli eventi avversi di tipo non ematologico si è osservata una maggiore frequenza nel gruppo ibritumumab rispetto al gruppo con nessun trattamento (23.5% vs 13.2%), in particolare le infezioni di grado 3 (6.9% vs 2.4%). Dopo 3.5 anni di osservazione mediana la mortalità è stata del 2.4% nel gruppo di controllo e del 2.9% nel gruppo di trattamento.

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili secondo i criteri GRADE: ibritumumab

Risk of bias: lo studio è stato condotto in aperto, importante ai fini della valutazione dell'esito principale PFS, ma è descritto che la risposta tumorale è stata valutata da una commissione centrale e indipendente secondo criteri standard definiti a livello internazionale; pertanto il Panel non ha ritenuto opportuno abbassare la qualità delle evidenze per la mancanza della cecità.
Trasferibilità nella pratica clinica: Coerenza fra studi: lo studio è stato disegnato e condotto in un periodo in cui la terapia standard non era ancora ben definita , ad oggi lo standard terapeutico come terapia di induzione in prima linea è costituito da rituximab associato a chemioterapia, seguito da rituximab come terapia di consolidamento. Lo studio registrativo include solo un 15% di pazienti che avevano ricevuto rituximab + chemioterapia, pertanto i risultati dello studio derivanti dalla maggioranza dei pazienti inclusi nello studio, sono difficilmente trasferibili alla popolazione della pratica clinica che riceve in prima linea un altro tipo di terapia di induzione.
Incoerenza fra studi: niente da rilevare
Stime imprecise: niente da rilevare
Rischio di mancata pubblicazione: improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:
la qualità complessiva delle evidenze stata giudicata dal Panel **BASSA** (downgrade di 2 punti) per limiti legati alla trasferibilità dei risultati alla popolazione della reale pratica clinica per la quale lo standard terapeutico è costituito da una diversa terapia di induzione (chemioterapia in associazione a rituximab).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Quesito

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di ***ibritumumab*** nella terapia di consolidamento

Bilancio Benefici rischi INCERTO

Il bilancio benefici / rischi è stato considerato dalla maggior parte dei membri presenti del panel incerto (9 membri incerto e 4 membri favorevole).

Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA.** 7 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole", 5 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte" e 1 "positiva debole".

Raccomandazione

Negativa

Nei pazienti con linfoma follicolare non pretrattati dopo induzione della remissione ibritumumab, in terapia di consolidamento, **NON deve essere utilizzato,** in quanto lo standard terapeutico prevede attualmente l'utilizzo di rituximab nella terapia iniziale. Ibritumumab è attualmente privo di una collocazione terapeutica nei pazienti con linfoma follicolare, poiché è indicato solo nei pazienti che in terapia di prima linea non sono trattati rituximab (popolazione praticamente inesistente).

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

evidenze di qualità BASSA ★★☆☆

un rapporto benefici / rischi definito incerto 😐

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 o essenziali) 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:

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

Bibliografia

- EMA. Zevalin®- EPAR Scientific discussion. Novembre 2006.Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000547/human_med_001178.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- EMA. Zevalin® - Assessment report for zevalin. Procedure No.EMEA/H/C/000547/II/0018. Luglio 2008. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000547/human_med_001178.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- Delaloy AB et Al. Dosimetry of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan as Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results from the International Phase 3 First-Line Indolent Trial. *J Nucl Med*. 2009; 50:1837–1843

- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. September 2011. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.bcshguidelines.com/4_HAEMATOLOGY_GUIDELINES.html

- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Non Hodgkin's linphomas. V 2. 2012. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

- Morschhauser F et Al. Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90–Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5156-64

- Goff L et Al. Quantitative PCR Analysis for *Bcl-2/IgH* in a Phase III Study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan As Consolidation of First Remission in Patients With Follicular Lymphoma. *J clin Oncol*. 2009; 27:6094-6100

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

☺ favorevole
😐 incerto
☹ sfavorevole

Appendice 2.
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di ibritumumab

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 (1-3)/ importante (4-6) / critico o essenziale (7-9). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	media	importanza
Sopravvivenza libera da progressione	8	critico
Sopravvivenza globale (overall survival)	7	critico
Qualità della vita	6	importante
Bcl2 PCR status	6	importante
risposta ematologica	6	importante
risposta molecolare	6	importante
risposta citogenetica	4	importante
Esiti di tossicità generale e specifica	**media**	**importanza**
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	7	critico
trombocitopenia di grado III o IV	7	critico
neutropenia 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 delle evidenze GRADE

Question: Should Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2) vs no treatment be used in patients in remission after first line induction therapy?

Bibliography: Morschhauser F et Al. JCO 2008. 26: 5156-64 e Goff L et Al. Jclin Oncol 2009. 27:6094-6100

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 No treatment	With Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2)		Risk with No treatment	Risk difference with Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2) (95% CI)
Overall survival (secondary end point) (CRITICAL OUTCOME[1]; assessed with: from the fdate of randomisation to date of death from any cause)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	0/206 (0%)	0/208 (0%)[4]	-	See comment	-
Progression Free Survival (primary end point) (CRITICAL OUTCOME[1]; assessed with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	0/206 (0%)[5]	0/208 (0%)[5]	**HR 0.46** (0.35 to 0.6)	**Moderate** [5]	-
Progression Free Survival in months (primary end point) (CRITICAL OUTCOME[1]; measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by lower values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	206[5]	208[5]	-	The mean progression free survival in months (primary end point) in the control groups was **13.3 months**	The mean progression free survival in months (primary end point) in the intervention groups was **23.2 higher** (0 to 0 higher)[6]
PFS stratified by response to first line induction therapy (partial response) (primary end point) (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	206[5]	208[5]	-	The mean pfs stratified by response to first line induction therapy (partial response) (primary end point) in the control groups was **6.2 months**	The mean pfs stratified by response to first line induction therapy (partial response) (primary end point) in the intervention groups was **23.1 higher** (0 to 0 higher)[6]
PFS stratified by response to first line induction therapy (complete response) (primary end point) (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	206[5]	208[5]	-	The mean pfs stratified by response to first line induction therapy (complete response) (primary end point) in the control groups was **29.5 months**	The mean pfs stratified by response to first line induction therapy (complete response) (primary end point) in the intervention groups was **24.4 higher** (0 to 0 higher)[6]

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 No treatment	With Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2)		Risk with No treatment	Risk difference with Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2) (95% CI)
PFS based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): chlorambucil (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208[5]	-	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): chlorambucil in the control groups was **11.9 months**	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): chlorambucil in the intervention groups was **0 higher** (0 to 0 higher)[7]
PFS based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): CVP/COP (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): cvp/cop in the control groups was **7.9 months**	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): cvp/cop in the intervention groups was **20.6 higher** (0 to 0 higher)[8]
PFS based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): CHOP (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): chop in the control groups was **12.5 months**	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): chop in the intervention groups was **20.6 higher** (0 to 0 higher)[9]
PFS based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): CHOP like (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): chop like in the control groups was **29.2 months**	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): chop like in the intervention groups was **0 higher** (0 to 0 higher)[7]

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 No treatment	With Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2)		Risk with No treatment	Risk difference with Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2) (95% CI)
PFS based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): fludarabina combination (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): fludarabina combination in the control groups was **24.3 months**	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): fludarabina combination in the intervention groups was **17.1 higher** (0 to 0 higher)[10]
PFS based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): rituximab combination (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): rituximab combination in the control groups was **0 months**[7]	The mean pfs based on type of first line induction therapy (secondary endpoint): rituximab combination in the intervention groups was **0 higher** (0 to 0 higher)[7,11]
PFS according to FLIPI score (secondary endpoint): low risk (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs according to flipi score (secondary endpoint): low risk in the control groups was **24.1 months**	The mean pfs according to flipi score (secondary endpoint): low risk in the intervention groups was **0 higher** (0 to 0 higher)[7,12]
PFS according to FLIPI score (secondary endpoint): intermediate risk (measured with: from the date of randomisation todate of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs according to flipi score (secondary endpoint): intermediate risk in the control groups was **11.3 months**	The mean pfs according to flipi score (secondary endpoint): intermediate risk in the intervention groups was **42.6 higher** (0 to 0 higher)[9]

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 No treatment	With Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2)		Risk with No treatment	Risk difference with Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2) (95% CI)
PFS according to FLIPI score (secondary endpoint): high risk (measured with: from the date of randomisation to date of documented relapse, disease progression or death; Better indicated by higher values)											
414 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	206	208	-	The mean pfs according to flipi score (secondary endpoint): high risk in the control groups was **6.5 months**	The mean pfs according to flipi score (secondary endpoint): high risk in the intervention groups was **17.3 higher** (0 to 0 higher)[13]
Improvement in response quality (conversion from PR to CR) All patients											
198 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	17/97 (17.5%)	78/101 (77.2%)	**RR 4.4** (2.8 to 6.8)[14]	**175 per 1000**	**596 more per 1000** (from 315 more to 1000 more)
Conversion bcl 2 PCR detectable disease to undetectable disease (secondary outcome)											
127 (1 study) 2.4 years[16,17]	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **LOW**[3] due to indirectness	21/59 (35.6%)	61/68 (89.7%)[15]	**RR 2.5** (1.7 to 3.5)[14]	**Study population**	
										356 per 1000	**534 more per 1000** (from 249 more to 890 more)
										Moderate	
											-
PFS of patients converting from bcl-2 PCR detectable disease to undetectable disease status (secondary outcome) (Better indicated by higher values)											
82 (1 study) 2.4 years[16,17]	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	21[19]	61[18]	-	The mean pfs of patients converting from bcl-2 pcr detectable disease to undetectable disease status (secondary outcome) in the control groups was **24 months**	The mean pfs of patients converting from bcl-2 pcr detectable disease to undetectable disease status (secondary outcome) in the intervention groups was **17 higher** (0 to 0 higher)[20]
Recurrence (secondary outcome)											
79 (1 study) 2.4 years[16,17]	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	very serious[3]	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **LOW**[2,3] due to indirectness	16/18 (88.9%)[19]	24/61 (39.3%)[18]	**RR 0.51** (0.34 to 0.76)[14]	**889 per 1000**[19]	**436 fewer per 1000** (from 213 fewer to 587 fewer)

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 No treatment	With Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2)		Risk with No treatment	Risk difference with Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2) (95% CI)
Death related to treatment (CRITICAL OUTCOME)											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⨁⨁⨁⨁ **HIGH**	5/205 (2.4%)	6/204 (2.9%)	**RR 1.02** (0.3 to 3.8)[14]	**24 per 1000**	**0 more per 1000** (from 17 fewer to 68 more)
Any toxicity nonhematologic grade 3 (CRITICAL OUTCOME)											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⨁⨁⨁⨁ **HIGH**	27/205 (13.2%)	48/204 (23.5%)	**RR 1.7** (1.1 to 2.7)[14]	**132 1 per 1000**	**92 more 1 per 1000** (from 13 more to 224 more)
Infections grade 3											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⨁⨁⨁⨁ **HIGH**	5/205 (2.4%)	14/204 (6.9%)	**RR 2.8** (1.03 to 7.66)[14]	**24 per 1000**	**44 more per 1000** (from 1 more to 162 more)
Pyrexia grade 3											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⨁⨁⨁⨁ **HIGH**	0/205 (0%)	5/204 (2.5%)	**RR 11.05** (0.61 to 198.61)[14]		-
Lynphopenia grade 3 (CRITICAL OUTCOME)											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⨁⨁⨁⨁ **HIGH**	22/205 (10.7%)	126/204 (61.8%)	**RR 5.6** (3.7 to 8.4)[14]	**107 per 1000**	**494 more per 1000** (from 290 more to 794 more)
Neutropenia grade 3 (CRITICAL OUTCOME)											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⨁⨁⨁⨁ **HIGH**	4/205 (2%)	82/204 (40.2%)	**RR 20.6** (7.6 to 55.14)[14]	**20 per 1000**	**382 more per 1000** (from 129 more to 1000 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 No treatment	With Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2)		Risk with No treatment	Risk difference with Consolidation with Y-ibritumumab tiuxetan (14.8mB/Kg after 2 infusions of rituximab 250mg/m2) (95% CI)
Thrombocytopenia grade 3											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ **HIGH**	0/205 (0%)	120/204 (58.8%)	**RR 242.17** (15.1 to 3867.9)[14]		-
Anemia grade 3											
409 (1 study) 3.5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	□□□□ **HIGH**	0/205 (0%)	6/204 (2.9%)	**RR 13.06** (0.7 to 230.3)[14]		-

Note

[1]

[2] open lapel study, limitation for PFS analysis (evaluated by an independent central date review board). No downgrade
[3] to date the standard therapy as first line induction regimen is rituximab plus chemotherapy, in this study only 15% of patients was treated with R+chemotherapy; the study results are not generalizable to clinical practice.
[4] no differences between the two study arms ; date not reported (vedi appendix?)
[5] events not reported
[6] 95% CI not reported; difference statistically significant
[7] not reported
[8] p= 0.0001
[9] p<0.0001
[10] not significant, p=0.83
[11] not significant, p=0.45
[12] p=0.05
[13] not significant, p=0.78
[14] not reported by the Authors, calculated with RevMan 5.1
[15] the total numeber of patients with a bcl 2 PCR detectable disease at the randomization time was 127 (54% in the ibritumumab arm and 46% in the control arm)
[16] median follow up for the treatment arm
[17] Goff L et Al. Jclin Oncol 2009. 27:6094-6100. This publication reports the outcomes for Bcl-2 status, PFS on the basis of Bcl-2 status and Recurrence
[18] 61 patients in the ibritumumab group who converted from detectable to undetectable disease
[19] 21 patients in the control group who converted from detectable to undetectable disease
[20] 95% CI: not reported by the authors and not estimable. Reported HR: 0.399