



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Erlotinib

***Nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC)
metastatico o non operabile
(I linea di terapia)***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 23
Settembre 2013

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi, *Oncologia, Ausl Piacenza*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Frassoldati Antonio - *Oncologia, Arcispedale S. Anna - Cona Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Az. Ospedaliero-Universitaria Bologna*

Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

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*

.....

© Regione Emilia-Romagna 2013

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 dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Erlotinib nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico o non operabile (I linea di terapia). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2013*

Indicazione registrata EMA/AIFA

Erlotinib è indicato nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR in I° linea.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR è indicato l'utilizzo di Erlotinib in I° linea?

Raccomandazione

Positiva forte

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR in prima linea **Gefitinib** (vedi raccomandazione GREFO n.9—luglio 2011)¹ o **Erlotinib** dovrebbero essere utilizzati nella maggior parte dei pazienti.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: **moderata** ✖✖✖✖

rapporto benefici/rischi: **favorevole** 😊

Indicatore di monitoraggio:

per la stessa tipologia di pazienti, è già stata formulata una raccomandazione positiva forte anche per il farmaco Gefitinib¹, come Erlotinib impiegato nei NSCLC localmente avanzati o metastatici, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea.

Il panel, considerato il medesimo meccanismo d'azione e la popolazione interessata, ha individuato una raccomandazione unica e un indicatore di monitoraggio complessivo che prevede l'utilizzo di questi due farmaci nell'80% dei NSCLC localmente avanzati o metastatici, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea. Il Panel ha inoltre suggerito che data l'assenza di confronti diretti nella scelta si tenga conto del profilo di tollerabilità e del costo di acquisto dei due farmaci.

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.

Nota

1. Il documento è disponibile on line all'indirizzo <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/115-raccomandazioni-gefitinib-rev2011/view>

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR è indicato l'utilizzo di Erlotinib in I° linea?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

EURTAC. Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46

Studio RCT di fase III in aperto (con rivalutazione di risposta al trattamento e di PFS anche da parte di revisori esterni) in cui 174 pazienti europei affetti da NSCLC con mutazione EGFR attivante, sono stati randomizzati 1:1, a ricevere Erlotinib 150 mg/die o chemioterapia standard. All'analisi ad interim predefinita l'obiettivo principale, PFS, è stato raggiunto con un miglioramento di 4.5 mesi nel braccio con Erlotinib rispetto al braccio con la chemioterapia standard; pertanto l'arruolamento è stato bloccato. Caratteristica la tossicità cutanea per l'inibitore dell'EGFR (84% vs 0%), mentre il braccio con chemioterapia è stato gravato da neutropenia (0% vs 18%) ed anemia (0 vs 3%). Il 6% dei pz in trattamento con Erlotinib ha interrotto la terapia causa un evento avverso a fronte del 20% nel braccio con chemioterapia. La sopravvivenza non differisce tra i due gruppi (19.3 vs 19.5 mesi).

Il panel ritiene che i dati di efficacia, che derivano da un'analisi ad interim, non consentono di essere pienamente confidenti sulla reale entità delle stime. Ciò perché lo studio, essendo in aperto, necessiterebbe di una rivalutazione indipendente di cui andrebbe data descrizione meno sommaria nello studio.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel MODERATA.**

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

Bilancio Benefici rischi

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**. (votazione: 11 favorevole)

Forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. (votazione: 11 positiva forte).

Raccomandazione

Positiva forte

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR in prima linea Gefitinib (vedi raccomandazione GREFO n.9--luglio 2011)¹ o Erlotinib dovrebbero essere utilizzati nella maggior parte dei pazienti.

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.

Bibliografia

- Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46
- EMA. Erlotinib (Tarceva®). EPAR 2011. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf
(ultimo accesso 07/10/2013)

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 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 votazio-

ne 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).