

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Farmaci per il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), avanzato, *seconda linea di terapia*

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 55
Maggio 2016



Si veda det. n. 11981 del 25/07/2018
per le raccomandazioni relative al tumore del
polmone (NSCLC) avanzato, wild type, in
seconda linea di terapia.

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Donati Caterina - *Farmacista, IRST Meldola (FC)*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria - *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Formoso Giulio - *Farmacista-metodologo, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2016

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, cura della persona, salute e welfare 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 Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici-Regione Emilia-Romagna.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Farmaci per il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), avanzato, seconda linea di terapia. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, Maggio 2016*

Grefo - raccomandazioni evidence based

Farmaci per il tumore polmonare non a piccole cellule-squamoso

2° linea – Maggio 2016

Pag. 2

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 6
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 7
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 10
Bibliografia	pag. 20
Appendice 1. Metodologia	pag. 21
Appendice 2. Votazioni del Panel	pag. 22

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso fino ad oggi utilizzata, allo scopo di favorire il monitoraggio regionale dell'applicazione delle raccomandazioni prodotte attraverso analisi periodiche dei reali consumi nei singoli contesti locali. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

I dati provenienti dal monitoraggio verranno periodicamente discussi all'interno del gruppo GReFO ed inviati a tutti i Centri oncologici, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici della Regione.

Contesto

Nel presente documento, che sostituisce le precedenti raccomandazioni GReFO su erlotinib nel tumore polmonare avanzato in seconda linea di terapia (luglio 2011), si riportano le raccomandazioni del Panel, sui farmaci disponibili per la terapia di **seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato**; in questa prima parte del documento si riportano le raccomandazioni relative ai farmaci disponibili per il NSCLC ad istologia squamosa.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

- **Nivolumab (OPDIVO®)** è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti

- **Erlotinib (Tarceva®)**

è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR. (1° linea)

Tarceva è indicato anche come trattamento di mantenimento (switch maintenance) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia.

È indicato anche nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza. Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-IHC negativi.

- **Docetaxel (TAXOTERE®)**

è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di un precedente trattamento chemioterapico.

TAXOTERE in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone non operabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per questa condizione. (1° linea)

Quesiti clinici per il trattamento del NSCLC ad istologia squamosa, in seconda linea di terapia.

La disponibilità di docetaxel, erlotinib e nivolumab per il trattamento di seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, pone i seguenti quesiti clinici:

- il trattamento con **nivolumab** in seconda linea di terapia è raccomandabile?
- il trattamento con **erlotinib** dopo una prima linea di terapia è raccomandabile?
- il trattamento con **docetaxel** dopo una prima linea di terapia è raccomandabile?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare le raccomandazioni.

Strategia terapeutica del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad istologia squamosa in seconda linea di terapia

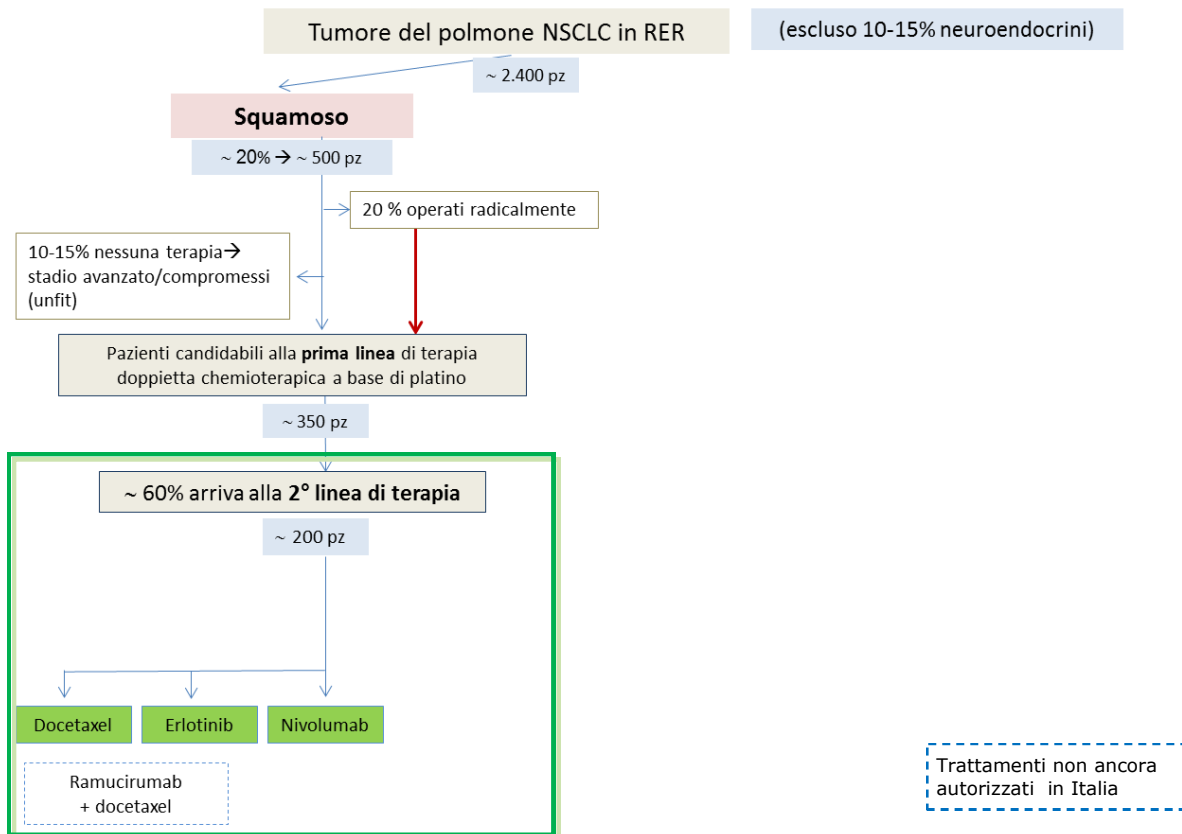


Fig. 1: flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in seconda linea per il tumore polmonare non a piccole cellule, istologia squamosa.

Sintesi delle raccomandazioni

per il trattamento del NSCLC ad istologia squamosa, in seconda linea di terapia

La disponibilità di docetaxel, erlotinib e nivolumab per il trattamento di seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, pone i seguenti quesiti clinici:

- il trattamento con **nivolumab** in seconda linea di terapia è raccomandabile ?
- il trattamento con **erlotinib** dopo una prima linea di terapia è raccomandabile ?
- il trattamento con **docetaxel** dopo una prima linea di terapia è raccomandabile ?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare le seguenti raccomandazioni:

Raccomandazione su nivolumab

Positiva

Panel di- viso sulla forza

Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, nivolumab **potrebbe** essere utilizzato.

Il panel ha espresso una raccomandazione positiva all'uso di nivolumab, ma risulta sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione, con una leggera prevalenza di raccomandazioni positive forti. (votazioni- vedi nel testo del documento)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Commento del Panel sull'esito della raccomandazione su nivolumab

La votazione della raccomandazione come "**positiva forte**" riflette la considerazione di una parte del Panel secondo cui nivolumab dovrebbe essere proposto alla maggior parte dei pazienti del setting considerato, in quanto le prove di efficacia disponibili rendono sicuri del fatto che il farmaco apporta un beneficio superiore rispetto allo standard attuale in termini di mediana di sopravvivenza e di percentuale di sopravvivenza ad un anno a fronte di un favorevole profilo di sicurezza.

La votazione della raccomandazione come "**positiva debole**" riflette la considerazione della restante parte del Panel che ritiene che nivolumab sia un farmaco da proporre a una buona proporzione di pazienti, ma non alla maggioranza della popolazione, considerato che le prove di efficacia disponibili mostrano un margine di incertezza in particolare per quanto riguarda l'interpretazione della curva di sopravvivenza nei primi 3 mesi di trattamento e che ciò rende difficile la selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento rispetto a quelli con aspettativa di vita inferiore a 3 mesi.

Il Panel pur essendo diviso sulla forza della raccomandazione **concorda sul numero atteso dei pazienti da trattare.**

Raccomandazione su erlotinib

Negativa forte

Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, **erlotinib non deve** essere utilizzato

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Raccomandazione su docetaxel

Negativa debole

Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, **docetaxel non dovrebbe** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Uso atteso dei farmaci per il NSCLC– squamoso in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare con i singoli farmaci e le caratteristiche dei pazienti sono i seguenti:

- ⇒ **Nivolumab:** in pazienti con PS: 0-1 che hanno già effettuato una terapia di prima linea a base di platino: **circa 120–140 trattamenti/anno.**
- ⇒ **Erlotinib:** non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare dal trattamento se non in casi eccezionali opportunamente documentati (ad es.: pazienti EGFR mutati, che abbiano eseguito la biopsia e che non abbiano effettuato un trattamento con erlotinib di prima linea, oppure che siano arruolati in protocolli di studi clinici*)
- ⇒ **Docetaxel:** in pazienti con PS: 0-1 che hanno già effettuato una terapia di prima linea a base di platino: **circa 40 trattamenti/anno.**

* E' in corso uno studio finanziato dalla Regione Emilia-Romagna (CONFEMER) in cui i pazienti vengono randomizzati a ricevere erlotinib o chemioterapia in terza linea.

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento di seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad istologia squamosa.

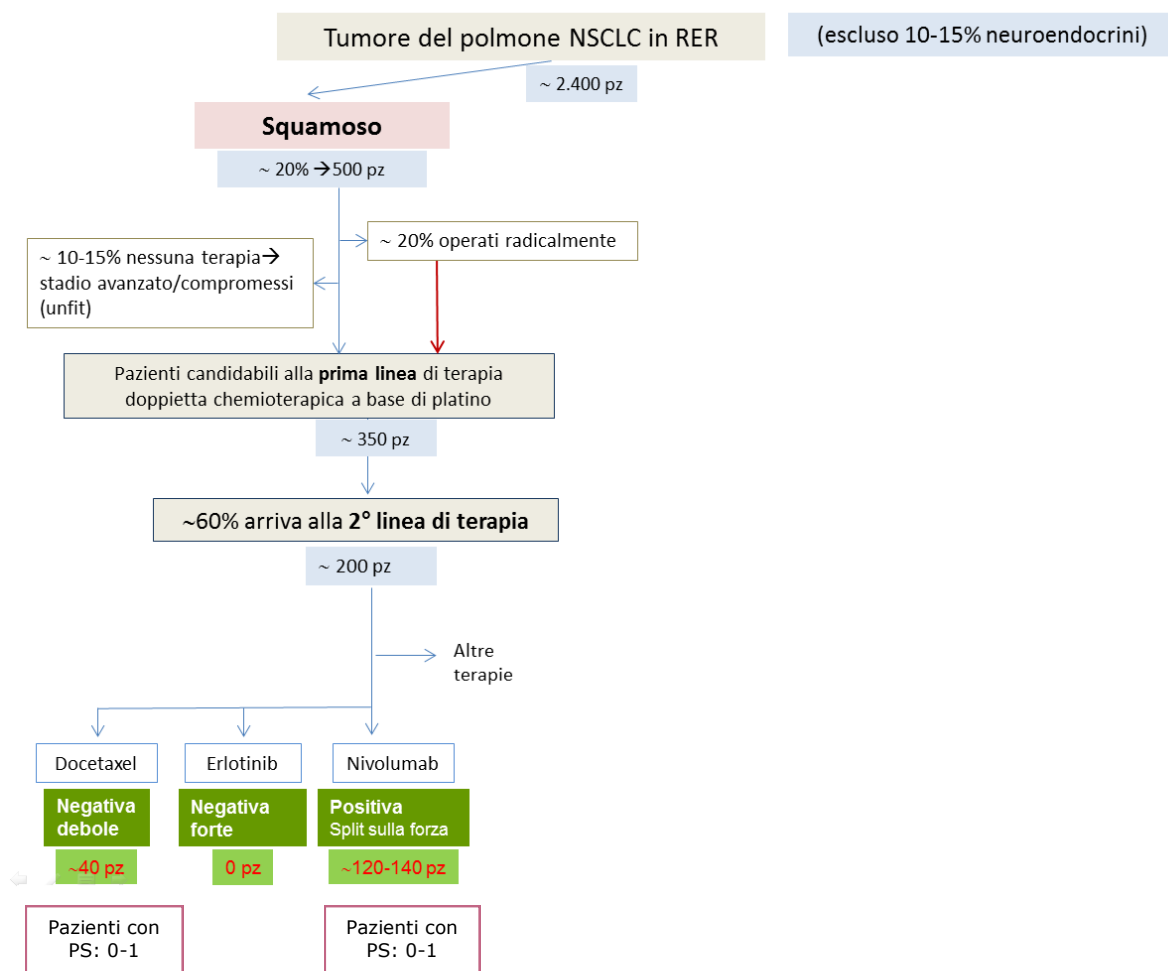


Fig. 2: flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in seconda linea per il tumore polmonare non a piccole cellule ad istologia squamosa, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Commento del Panel

Il Panel è concorde nell'affermare che, nei pazienti con $PS \geq 2$, nei pazienti precedentemente trattati con chemioterapia senza platino e nei grandi anziani (≥ 75 anni), l'assenza di evidenze non permette la formulazione di raccomandazioni specifiche.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico1

La disponibilità di Docetaxel, erlotinib e nivolumab per il trattamento di seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, pone i seguenti quesiti clinici:

- il trattamento con **nivolumab** in seconda linea di terapia è raccomandabile?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare la raccomandazione.

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: nivolumab, NSCLC squamoso, 2° linea

Di seguito si riporta lo studio registrativo, di fase III, di **nivolumab** in seconda linea di terapia del NSCLC ad istologia squamosa.

Brahmer J et Al. N Engl J Med 2015 (CheckMate 017)

Studio di fase III RCT internazionale in aperto, che coinvolge pazienti di età ≥ 18 anni (mediana 63 aa), PS 0-1, affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule (NSCLC), istologia squamosa, stadio IIIB o IV, già progrediti durante o dopo una precedente linea di trattamento contenente platino. Da ottobre 2012 a dicembre 2013, 352 pazienti sono stati arruolati, di cui 272 sono poi stati randomizzati a ricevere nivolumab 3 mg/kg ev ogni 2 settimane (135) o docetaxel 75 mg/mq ev ogni 3 settimane, fino a progressione o tossicità inaccettabile. Endpoint principale era la sopravvivenza globale (OS), secondari la risposta globale valutata dagli sperimentatori (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la valutazione della tossicità e delle preferenze dei pazienti (PROs). Una commissione indipendente con il compito di controllare tossicità ed efficacia ha raccomandato la chiusura anticipata del trial sulla base di una analisi ad interim, pianificata a priori, che ha dimostrato la miglior sopravvivenza per i pazienti trattati con nivolumab. **La OS mediana** nel braccio sperimentale è **stata di 9.2 mesi** (95%CI 7.3-13.3) **rispetto a 6.0 mesi** nel braccio standard (95%CI 5.1-7.3). Con nivolumab il vantaggio è stato statisticamente significativo con una riduzione del rischio di morte del 41% (HR 0.59; 95%CI, 0.44-0.79; $P < 0.001$). **La sopravvivenza a 1 anno** è stata del **42% con nivolumab e del 24% con docetaxel**.

Il tasso di risposte obiettive è stato significativamente più alto con nivolumab che con docetaxel (20% vs 9%; $P = 0.002$), il tempo mediano alla risposta è stato di 2.2 mesi con nivolumab e di 2.1 mesi con docetaxel. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta con nivolumab rispetto agli 8.4 mesi con docetaxel. **La PFS mediana** è stata di 3.5 mesi con nivolumab (95% CI, 2.1-4.9) e di 2.8 mesi con docetaxel (95%CI, 2.1-3.5), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 38% (HR 0.62; 95%CI, 0.47-0.81; $P < 0.001$). La PFS a un anno è stata rispettivamente del 21% e del 6%. Nell'83% dei pazienti è stato possibile quantificare l'espressione di PD-L1. Nell'ambito dei livelli predefiniti (1%, 5% e 10%), l'espressione di PD-L1 non è risultata né predittiva né prognostica. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati meno con nivolumab che con docetaxel (58% vs 86%). Con nivolumab gli eventi più frequenti sono stati la fatigue (16%), il calo di appetito (11%) e l'astenia (10%); con docetaxel più frequente sono state la

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Brahmer NEJM 2015 RCT, di fase 3, in aperto, con valutazione indipendente. Stratificato per: Prec. terapia a base di paclitaxel (<i>si vs no</i>) Area geografica	Nivolumab 3 mg/kg ogni 2 sett	Docetaxel 75 mg/m2 ogni 3 sett	Sopravvivenza globale (OS)	- Tasso di risposta obiettiva (ORR) - Progression free survival (PFS) - Tossicità	MODERATA

Tabella 1: studi disponibili di fase III su nivolumab

neutropenia (33%), la fatigue (33%), l'alopecia (22%) e la nausea (23%). Nel gruppo trattato con nivolumab il 7% dei pazienti ha avuto eventi avversi seri, il 2% di grado 3-4 e nessuna morte correlata al farmaco. Con docetaxel, il 24% dei pazienti ha avuto eventi avversi seri, di cui il 19% di grado 3-4 e il 2% di grado 5 (3 morti tossiche).

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- ⇒ **Risk of bias:** Studio randomizzato in aperto, che non influisce sull'esito principale, la sopravvivenza globale; la mancanza del cieco potrebbe influenzare gli endpoint secondari di efficacia, anche se è prevista una rivalutazione da parte di un panel indipendente che dalla descrizione dello studio non risulta chiaramente essere in cieco rispetto al trattamento assegnato
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio sponsorizzato in questo setting di pazienti (NSCLC, squamoso) [**downgrade: - 1**]
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** nello studio è stata valutata la sopravvivenza globale in una popolazione con PS 0-1, pertanto i risultati non sono direttamente trasferibili ad una parte della popolazione della pratica clinica, nei pazienti con PS ≥ 2 ed età > 75 aa.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità delle evidenze MODERATA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 1 punto).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (22 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di nivolumab in seconda linea di terapia del NSCLC squamoso

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità favorevole.

*Forza della
raccomandazione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA**. **Sulla forza della raccomandazione il Panel è diviso fra forte e debole**. In particolare 13 membri si sono espressi con un giudizio di "positiva forte", 9 di "positiva debole".

Raccomandazione

Positiva

Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, **nivolumab potrebbe** essere utilizzato.

Panel diviso sulla forza

Il panel ha espresso una raccomandazione positiva all'uso di nivolumab, ma risulta sostanzialmente diviso sulla forza della raccomandazione, con una leggera prevalenza di raccomandazioni positive forti.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Commento del Panel sull'esito della raccomandazione su nivolumab

La votazione della raccomandazione come "**positiva forte**" riflette la considerazione di una parte del Panel secondo cui nivolumab dovrebbe essere proposto alla maggior parte dei pazienti del setting considerato, in quanto le prove di efficacia disponibili rendono sicuri del fatto che il farmaco apporta un beneficio superiore rispetto allo standard attuale in termini di mediana di sopravvivenza e di percentuale di sopravvivenza ad un anno a fronte di un favorevole profilo di sicurezza.

La votazione della raccomandazione come "**positiva debole**" riflette la considerazione della restante parte del Panel che ritiene che nivolumab sia un farmaco da proporre a una buona proporzione di pazienti, ma non alla maggioranza della popolazione, considerato che le prove di efficacia disponibili mostrano un margine di incertezza in particolare per quanto riguarda l'interpretazione della curva di sopravvivenza nei primi 3 mesi di trattamento e che ciò rende difficile la selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento rispetto a quelli con aspettativa di vita inferiore a 3 mesi.

Il Panel pur essendo diviso sulla forza della raccomandazione **concorda sul numero atteso dei pazienti da trattare.**

Uso atteso per nivolumab nel NSCLC– squamoso in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare e le caratteristiche dei pazienti sono i seguenti:

⇒ **Nivolumab:** in pazienti con PS: 0-1 che hanno già effettuato una terapia di prima linea a base di platino: **circa 120–140 trattamenti/anno.**

**Quesito
Clinico 2**

La disponibilità di docetaxel, erlotinib e nivolumab per il trattamento di seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, pone i seguenti quesiti clinici:

- il trattamento con **erlotinib** dopo una prima linea di terapia è raccomandabile ?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare la raccomandazione che segue.

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: erlotinib, NSCLC squamoso, 2° linea

Di seguito si riportano gli studi disponibili, di fase III, sull'impiego di erlotinib in seconda linea per il trattamento del NSCLC. Il primo di confronto verso best supportive care (BSC) (Shepherd 2005), il secondo di confronto verso docetaxel. (Garassino 2013).

Shepherd FA, et al. (BR.21 trial - NEJM 2005)

È uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, in cui 731 pazienti affetti da NSCLC (13% di razza asiatica), con circa il 30% a istologia squamosa, stato mutazionale non noto nel 53%-57% e con presenza di mutazioni attivanti nel 24%-28%, in stadio IIIb-IV già precedentemente trattati con una (ca 50%) o con due linee chemioterapiche, e che non potevano essere sottoposti ad ulteriore chemioterapia, PS 0-3, venivano randomizzati 2:1 a ricevere erlotinib 150 mg/die o placebo. L'endpoint primario era l'OS, mentre gli endpoints secondari comprendevano PFS, tasso della risposta, durata della risposta, tollerabilità e qualità di vita. **L'OS mediana è risultata significativamente superiore nel gruppo trattato con erlotinib (6,7 vs 4,7 mesi; HR 0,70[0,58-0,85]p<0,001).** L'ORR è stato dell' 8,9% nei pazienti trattati con anti-TKis e dell' 1% nei pazienti sottoposti a placebo (p<0,001). La PFS è risultata statisticamente superiore nel gruppo sottoposto a trattamento sperimentale (2,2 vs1,8 mesi; HR 0,61 [0,51-0,74]; la durata mediana di riposta al farmaco è stata di 7,9 mesi. La probabilità di avere un miglioramento con il trattamento non appariva influenzata da età, PS, precedenti trattamenti o precedenti risposte, mentre sembrava correlata al sesso femminile (P=0.006), assenza di abitudine tabagica (P<0.001), razza asiatica (P=0.02), istotipo adenocarcinoma (P<0.001) e alla positività immunohistochemica di EGFR almeno nel 10% delle cellule tumorali (P=0.10). Nell'analisi multivariata, esplorativa, la miglior risposta ad erlotinib era associata a assenza di abitudine al fumo (P<0.001), presenza di istotipo adenocarcinoma (P=0.01) e presenza di espressione di EGFR (P=0.03). Solo lo stato di non fumatore sembrava realmente predittivo di miglior sopravvivenza nei pazienti trattati. Il 19% dei pazienti trattati con erlotinib a fronte del 2% di

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Shepherd FA, et al. (BR.21 trial - NEJM 2005) RCT, di fase 3, in doppio cieco, su 731 paz. Circa 30% paz a istologia squamosa Mutazioni attivanti nel 24-28%; stato non noto nel 53-57% PS:0-3; prec. trattati con 1 o 2 linee di terapia	Erlotinib 150 mg/die	Best supportive care	Sopravvivenza globale (OS)	- Progression free survival (PFS) - Tasso di risposta obiettiva (ORR) - durata della risposta - Tossicità - qualità di vita	BASSA
Garassino The Lancet Oncol. 2013 (TAILOR) RCT, di fase 3, in aperto, in 222 paz EGFR wilde type, pregressa chemioterapia a base di platino, PS :0-1, ~20-30% istologia squamosa.	erlotinib 150 mg/die	Docetaxel e.v. (75 mg/m2 ogni 21 gg o 35 mg/m2 ai gg 1-8-15 ogni 28 gg)	Sopravvivenza globale (OS)	- Progression free survival (PFS) - Tasso di risposta obiettiva (ORR) - qualità di vita	MODERATA

Tabella 2: studi disponibili di fase III su erlotinib

quelli sottoposti a placebo, ha richiesto una riduzione di dose. La tossicità più rappresentata nel braccio sperimentale è stata cutanea (12%) e gastrointestinale (diarrea 5%). In termini di qualità di vita il farmaco rispetto al placebo migliorava significativamente il tempo mediano al deterioramento di tosse, dispnea e dolore.

Valutazione della qualità metodologica dello studio (BR21) secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** non applicabile
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** lo studio BR.21 è lo studio registrativo, di fase III, di erlotinib confrontato verso la best supportive care (BSC). La popolazione selezionata poteva, almeno in parte, essere candidata ad un trattamento attivo: la maggior parte di essa infatti, avendo un PS 0-1, poteva essere candidabile a un trattamento attivo con docetaxel o pemetrexed, piuttosto che solo BSC [downgrade di 2 punti].
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Qualità delle evidenze - studio BR.21:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel BASSA [Downgrade di 2 punti] *giudizio del Panel del 2011*

Garassino M. et Al. *The Lancet Oncol.* 2013 – studio TAILOR

È uno studio indipendente, sponsorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, randomizzato, controllato, in aperto, che valuta efficacia e sicurezza di erlotinib rispetto a docetaxel in seconda linea di terapia nei pazienti con NSCLC, wild type rispetto alla mutazione EGFR, non essendo ben definito il ruolo degli inibitori delle tirosin Kinasi nei pazienti senza la mutazione. Sono stati inclusi 222 pazienti con NSCLC, EGFR wild type, che avevano già ricevuto una chemioterapia a base di platino, prevalentemente di sesso maschile, con Performance Status (PS) 0-1, il 20-30% circa con istologia squamosa.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere erlotinib 150 mg/die per os. oppure docetaxel e.v. nei due schemi posologici registrati (75 mg/m² ogni 21 gg o 35 mg/m² ai gg 1-8-15 ogni 28 gg). La randomizzazione era stratificata per centro, stadio di malattia, tipo di chemioterapia di prima linea a base di platino (pemetrexed vs gemcitabina vs vinorelbina) e PS. Alla progressione era consentito il trattamento con altri farmaci ma non il cross over. Lo studio era in aperto ma con cecità degli sperimentatori che analizzavano i risultati. Esito principale era la sopravvivenza globale, secondari erano la Progression Free Survival (OS e PFS misurate dal tempo intercorso dal momento della randomizzazione alla morte per qualsiasi causa o la progressione di malattia), la percentuale di pazienti in risposta e la qualità di vita.

Dopo un follow-up mediano di 33 mesi, la mediana di trattamento è stata di 3 cicli per docetaxel e di 2 cicli per erlotinib. L'analisi della sopravvivenza, nella popolazione ITT, **ha mostrato una OS mediana di 8.2 mesi per docetaxel e di 5.4 mesi per erlotinib, delta di 2.8 mesi (adjusted* HR:0.73; 95%CI: 0.53-1.00)**; il tasso di sopravvissuti a 1 anno era del 39.6% nel gruppo docetaxel e del 31.8 % nel gruppo erlotinib.

La PFS mediana è risultata di 2.9 mesi e di 2.4 mesi rispettivamente nei due bracci docetaxel e erlotinib (adjusted* HR:0.71; 95%CI: 0.53-0.95). La proporzione di pazienti liberi di progressione a 6 mesi era del 27.3% e 16.5% nei pazienti rispettivamente in trattamento con docetaxel e erlotinib. La mediana di sopravvivenza dopo la progressione è stata di 3.2 mesi nel braccio docetaxel e di 2.5 mesi in quello con erlotinib. Circa la metà dei pazienti in ogni gruppo dopo la progressione ha ricevuto una terza linea di trattamento vinorelbina, gemcitabina o pemetrexed.

Un maggior numero di pazienti ha raggiunto la **risposta e il controllo di malattia** con docetaxel (15.5% e 44.3%) rispetto a erlotinib (3% e 26%), differenze statisticamente significative (p= 0.003 e p=0.007). L'analisi della OS e della PFS è coerente nei sottogruppi di pazienti analizzati.

L'analisi sulla popolazione di sicurezza (tutti i pazienti che avevano effettuato almeno un ciclo di terapia) mostra gli eventi avversi correlati al farmaco che hanno portato a interruzione del trattamento sono paragonabili nei due bracci (5-3% docetaxel vs 2% erlotinib); la principale causa di interruzione del trattamento è la progressione di malattia (70% braccio docetaxel e 88% braccio erlotinib). Gli eventi avversi correlati al farmaco che hanno portato a modifica del dosaggio si sono verificati per il 21% nel gruppo docetaxel e nel 22% nel gruppo erlotinib, Gli eventi avversi più comuni nel braccio docetaxel sono stati neutropenia, tossicità neurologica, alopecia astenia, nausea; nel braccio erlotinib sono stati nausea, vomito, diarrea, eventi avversi dermatologici, questi ultimi non hanno influito sulla OS, PFS o sulla risposta. Si è verificato un decesso correlato al farmaco per ogni braccio di trattamento, per neutropenia febbrile nel braccio docetaxel e per diarrea nel braccio erlotinib.

* Aggiustato per alcuni fattori: istologia, abitudine al fumo, PS, sesso, migliore risposta alla prima linea chemioterapica, stato mutazionale di KRAS.

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** è disponibile un solo studio, di fase III, nella popolazione EGFR wilde type [**downgrade di 1 punto**].
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** rispetto al quesito clinico sulla popolazione ad istologia squamosa, nello studio tale popolazione è rappresentata per il 20-30% circa dei pazienti su una casistica totale di 220 pazienti.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Qualità delle evidenze - studio TAILOR

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze dello studio è stata giudicata dal Panel **Moderata** (Downgrade di 1 punto)

Valutazione complessiva della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** è disponibile un solo studio nella popolazione wilde type [**-1 Downgrade**]
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** la validità interna dei due studi è differente, il primo studio ha avuto un downgrade della qualità perché confrontato verso BSC, il secondo studio è confrontato verso comparatore attivo, non ha subito downgrade per questo.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Commento sulla qualità delle evidenze:

Analizzando i due studi disponibili, si osserva una differenza in termini di direzione ed entità dell'effetto, giustificata dal diverso disegno dei due studi disponibili (comparator diversi) e dalla loro qualità metodologica. Lo studio di confronto verso BSC (qualità bassa) mostra un vantaggio nella OS mediana per **erlotinib** rispetto a BSC di circa 2 mesi; lo studio di confronto verso docetaxel (qualità moderata), invece, mostra un vantaggio in termini di sopravvivenza mediana a favore di **docetaxel** (2,8 mesi in più rispetto ad erlotinib).

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni soprariportate, il panel ha considerato la qualità complessiva delle evidenze disponibili **Moderata** (Downgrade di 1 punto).

La valutazione della qualità si è basata principalmente sullo studio comparativo fra erlotinib e docetaxel, unico studio disponibile di fase III nella popolazione EGFR wilde type.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (22 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di erlotinib in seconda linea di terapia del NSCLC squamoso.

*Bilancio
Benefici rischi
incerto*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da 11 su 22 membri presenti del panel "incerto"; 4 hanno espresso un giudizio "favorevole" e 7 di "sfavorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita come **NEGATIVA FORTE**. In particolare 15 membri si sono espressi con un giudizio di "negativa forte" e 7 di "negativa debole".

Raccomandazione

**Negativa
forte**

Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, **erlotinib non deve** essere utilizzato

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Uso atteso dell'erlotinib nel NSCLC- squamoso in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare e le caratteristiche dei pazienti sono i seguenti:

⇒ **Erlotinib:** non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare dal trattamento se non in casi eccezionali opportunamente documentati (Ad es.: pazienti EGFR mutati, che abbiano eseguito la biopsia e che non abbiano effettuato un trattamento con erlotinib di prima linea oppure che siano stati arruolati in protocolli di studi clinici*)

* E' in corso uno studio finanziato dalla Regione Emilia-Romagna (CONFEMER) in cui i pazienti vengono randomizzati a ricevere erlotinib o chemioterapia in terza linea.

Sebbene non ci si aspetti un utilizzo di erlotinib in seconda linea, è da tenere presente che, in una piccola quota di pazienti, erlotinib potrebbe essere utilizzato in terza linea di terapia, sia perché è l'unico farmaco registrato in questa linea, sia perché è in corso lo studio sopramenzionato (CONFEMER).

**Quesito
Clinico 3**

La disponibilità di docetaxel, erlotinib e nivolumab per il trattamento di seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, pone i seguenti quesiti clinici:

- il trattamento con **docetaxel** dopo una prima linea di terapia è raccomandabile ?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare le raccomandazioni.

Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili: docetaxel, NSCLC squamoso, 2° linea

Il docetaxel è stato il primo farmaco ad essere approvato per il trattamento di seconda linea del NSCLC avanzato, sulla base dei risultati di due studi di fase III (Shepherd e Fossella 2000). E' disponibile anche uno studio comparativo tra pemetrexed e docetaxel, per il trattamento di seconda linea del NSCLC avanzato, in una popolazione ad istologia mista (30% squamosi). Quest'ultimo studio è stato descritto come prova della coerenza di risultati a favore di docetaxel, non è stato considerato come base di evidenze utili per effettuare raccomandazioni sul quesito clinico nella popolazione ad istologia squamosa, in quanto, oggi, l'uso di pemetrexed è limitato ai pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa.

Sono disponibili, inoltre, i risultati dei più recenti studi clinici su nivolumab ed erlotinib in cui docetaxel è stato utilizzato come farmaco del braccio di controllo, che permettono di aumentare il grado di confidenza sulle stime dei risultati ottenuti con docetaxel (la descrizione degli studi è riportata nelle sezioni relative a nivolumab ed erlotinib).

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Shepherd JCO 2000 RCT su 204 pazienti dopo chemio a base di platino, PS:0-2, stadio IIIb/IV	Docetaxel 100 mg/m ² O 75 mg/m² ogni 3 settimane	BSC	OS	- ORR - Durata della risposta - Qualità della vita - Modifiche del PS - Uso di analgesici	MODERATA
Fossella JCO 2000 RCT su 373 pazienti dopo chemio a base di platino, PS:0-1, 20-30% istologia squamosa	Docetaxel 100 mg/m ² O 75 mg/m² ogni 3 sett.	Vinorelbina o ifosfamida a scelta dello sperimentatore	OS	- PFS - tossicità	MODERATA
Hanna JCO 2004 RCT di non inferiorità su 571 pazienti in seconda linea di terapia, PS: 0-1 (87%), 30% istologia squamosa	Pemetrexed 500 mg/m ²	Docetaxel 75 mg/m ² Al gg 1 ogni 21 gg	OS	- Tossicità - ORR - PFS - TTF (time to treatment failure) - Tempo alla risposta - Durata della risposta - Qualità della vita	MODERATA
Brahmer NEJM 2015 (checkmate 017) RCT, di fase 3, in aperto, con valutazione indipendente. Stratificato per: Prec. terapia a base di paclitaxel (<i>si vs no</i>) Area geografica	Nivolumab 3 mg/kg ogni 2 sett	Docetaxel 75 mg/m ² ogni 3 sett	OS	- Tasso di risposta obiettiva (ORR) - Progression free survival (PFS) - Tossicità	MODERATA
Garassino The Lancet Oncol. 2013 (TAILOR) RCT, di fase 3, in aperto, in 222 paz EGFR wild type, pregressa chemioterapia a base di platino, PS :0-1, ~20-30% istologia squamosa.	erlotinib 150 mg/die	Docetaxel e.v. (75 mg/m ² ogni 21 gg o 35 mg/m ² ai gg 1-8-15 ogni 28 gg)	OS	- Progression free survival (PFS) - Tasso di risposta obiettiva (ORR) - qualità di vita	MODERATA

Tabella 3: studi disponibili per docetaxel

Di seguito si riporta una breve sintesi dei risultati degli studi

- **Shepherd JCO 2000**

Lo studio TAX317 (Shepherd 2000) è un RCT (non è descritto se in cieco) in cui 204 pazienti con NSCLC, PS:0-2, stadio IIIb/IV, precedentemente trattati con una chemioterapia a base di platino sono randomizzati a ricevere docetaxel 100 mg/m² ogni 3 settimane o la migliore terapia di supporto nei pazienti. Quando l'analisi ad interim sui dati di sicurezza ha individuato un tasso di morti tossiche significativamente più alto nel braccio di chemioterapia, il protocollo è stato modificato e la dose ridotta a **75 mg/m²**. La **sopravvivenza globale mediana** è risultata significativamente più lunga nei i pazienti nel braccio di chemioterapia (**7,0 vs 4,6 mesi, p=0.047**) con una differenza di 2.4 mesi a favore di docetaxel. Tutti i parametri relativi alla qualità della vita sono stati a favore di docetaxel, anche se i risultati statisticamente significativi a favore docetaxel sono stati più evidenti con il dosaggio più alto. (pubblicaz. sulla Qualità di vita). Per quanto riguarda il profilo di tossicità, la neutropenia febbrile era quella più rilevante riportata con docetaxel, ma meno frequente con il dosaggio più basso.

- **Fossella JCO 2000**

Nello studio TAX320 (Fossella 2000) 373 pazienti con NSCLC con PS prevalentemente 0-1, 20-30% ad istologia squamosa, in progressione dopo una linea di terapia a base di platino, sono stati randomizzati (cecità non descritta) a ricevere docetaxel (100 o 75 mg/m² ogni 3 settimane) o vinorelbina o ifosfamide a scelta dello sperimentatore. Anche se i tassi di risposta globale erano significativamente più alti e il time-to-progression è stato significativamente più lungo nel gruppo trattato con docetaxel, la sopravvivenza globale mediana non è risultata significativamente differente tra i tre gruppi. Tuttavia, la sopravvivenza **a 1 anno era significativamente maggiore con docetaxel 75 mg/m² di con il trattamento di controllo**. I pazienti assegnati al docetaxel avevano più neutropenia e neutropenia febbrile rispetto al braccio di controllo, ma la dose più bassa di docetaxel in generale è risultata ben tollerata.

- **Hanna JCO 2004**

È uno studio disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di pemetrexed rispetto a docetaxel nei pazienti con NSCLC in seconda linea, dei quali **circa il 30% era ad istologia squamosa**. Lo studio era nato inizialmente per verificare la superiorità di pemetrexed, successivamente è stato emendato per verificarne la non inferiorità. I Risultati dell'analisi (che non teneva conto del margine di non inferiorità fisso) hanno mostrato una non-inferiorità di pemetrexed verso docetaxel in termini di OS (8.3 mesi per pemetrexed e 7.9 mesi per docetaxel, p: n.s.) e di PFS (2.9 mesi per entrambi i bracci). Il profilo di tossicità di docetaxel è risultato più pesante per docetaxel rispetto a pemetrexed per neutropenia, neutropenia febbrile e ospedalizzazioni derivanti dalla neutropenia. Questo studio riguarda una popolazione che non esiste più dal momento che l'uso di pemetrexed è limitato ai pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa.

Valutazione complessiva della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** per quanto riguarda i tre studi inizialmente disponibili (Shepherd, Fossella e Hanna), si tratta di studi di vecchia pubblicazione (2000), il cui reporting non è chiaro in tutti gli aspetti metodologici (descrizione delle caratteristiche basali della popolazione, cecità, allocation concealment, etc.) per valutare se la stima dell'effetto è a rischio di bias **[Downgrade: -1]**
- ⇒ **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Per quanto riguarda la qualità metodologica degli studi più recenti, in cui docetaxel è stato utilizzato come trattamento del braccio di controllo, è stata considerata moderata (vedere sezione sulla qualità metodologica per gli studi su nivolumab ed erlotinib).

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze su docetaxel

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **Moderata** (Downgrade di 1 punto)

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (22 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di docetaxel in seconda linea di terapia del NSCLC squamoso

*Bilancio
Benefici rischi
incerto*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato, da 17 su 22 membri presenti del panel, "incerto" e 5 hanno espresso un giudizio "favorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita come **NEGATIVA DEBOLE**. In particolare 18 membri si sono espressi con un giudizio di "negativa debole", 3 di "positiva debole" e 1 di "positiva forte"

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, **docetaxel non dovrebbe** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata



rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Uso atteso del docetaxel nel NSCLC- sq in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, ad istologia squamosa, precedentemente trattati con una prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare e le caratteristiche dei pazienti sono:

⇒ **Docetaxel**, in pazienti con PS: 0-1 che hanno già effettuato una terapia di prima linea a base di platino: **circa 40 trattamenti/anno**.

Bibliografia

- Scheda AIRTUM. I tumori in Italia—Rapporto 2006
- AIOM. Linee guida. Neoplasie del polmone. Edizione 2015. disponibile on line: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1>,
- NCCN Guidelines. Non small cell lung cancer. Versione 4.2016
- EMA. OPDIVO® - Assessment Report: EMA/682492/2015. Settembre 2015
- Brahmer J et Al. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer" (CheckMate 017). *N Engl J Med* 2015; 373:123-35
- EMA. EPAR - TARCEVA® Scientific discussion 2005
- Gridelli et Al. "Second-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer". *Journal of Thoracic Oncology* 2008
- Shepherd F.A. et Al. "Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer" (BR.21 trial). *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
- Garassino M.C. Et Al. "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial". *Lancet Oncol* 2013; 14: 981–88
- EMA. EPAR - Taxotere® Scientific Discussion 2005
- Shepherd F.A. Et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with Non-Small-Cell-Lung Cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2095-2103
- Fossella F.V. et Al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer previously treated with platinum containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol.* 2000;18:2354-2362.
- Hanna N. et Al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1589-1597.

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

- 😊 favorevole
- 😐 incerto
- ☹ sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), scala da 0-5 [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in *Am. J. Clin. Oncol.*: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, pos-

sibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

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.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:

- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400
- H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 407-415
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1294-1302
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1303-1310
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1311-1316
- M. Brunetti et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 140-150
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 151-157
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 158-172
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 173-183
- J. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 719-725
- J.C. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 726-735

Appendice 2. Votazioni del Panel

Esito delle votazioni sui tre farmaci disponibili per il trattamento di seconda linea del NSCLC - squamoso.

Raccomandazioni su **nivolumab**, **docetaxel**, **erlotinib**, nel trattamento di seconda linea del NSCLC-squamoso

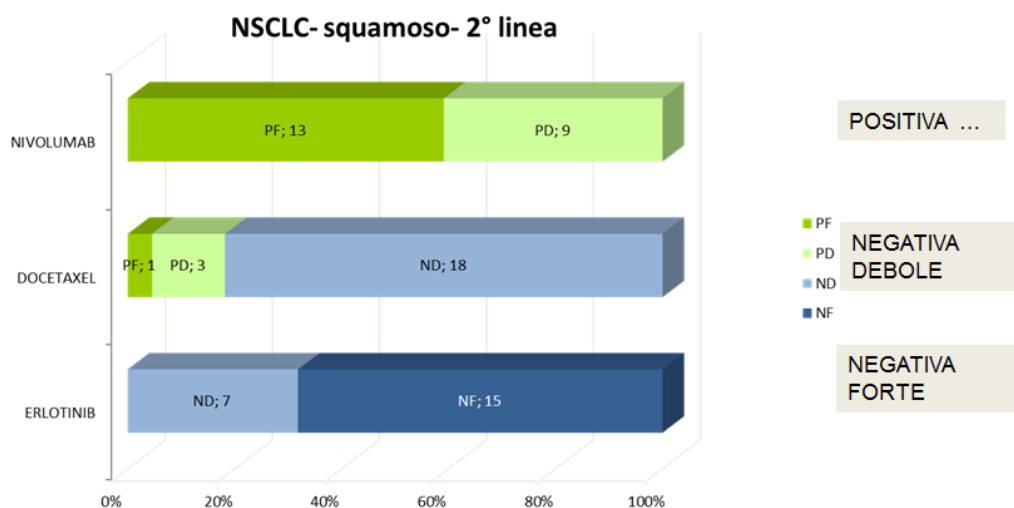


Fig. 3: votazioni del Panel sulle raccomandazioni dei tre farmaci disponibili nel NSCLC squamoso.

