

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Linfoma follicolare refrattario (LF) ***Idelalisib*** ***Ibritumumab tiuxetano***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 57
Maggio 2016

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*
Arduzzi 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 dell' Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Linfoma follicolare refrattario (LF) Idelalisib e Ibrutinumab tiuxetano. Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare. Maggio 2016

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 5
Sintesi delle raccomandazioni	pag. 7
Contesto clinico	pag. 9
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 10
Bibliografia	pag. 16
Appendice 1. Metodologia	pag. 17
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 18
Appendice 3. Tabelle riassuntive sui risultati dei principali studi disponibili	pag. 19

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci onco-ematologici 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, si riportano le raccomandazioni del Panel, sui farmaci disponibili per il trattamento del linfoma follicolare refrattario, idelalisib e Ibritumumab tiuxetano

Quesiti clinici

La disponibilità di idelalisib e ibritumumab tiuxetano per il trattamento del linfoma follicolare, recidivato o refrattario, pone i seguenti quesiti clinici:

Quesiti specifici:

1. Nei pazienti con linfoma follicolare refrattario, idelalisib in monoterapia è raccomandabile?
2. Nei pazienti con linfoma follicolare refrattario ibritumumab 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 che seguono.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Idelalisib (Zydelig®) è indicato :

1. in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC):

- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente,
- o
- come trattamento di prima linea in presenza di una delezione 17p o una mutazione TP53 in pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia

2. Zydelig® è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (*follicular lymphoma, FL*) refrattario a due precedenti linee di trattamento.

Ibritumumab Tiuxetano (Zevalin®) è indicato:

1. Zevalin radiomarcato con [⁹⁰Y] 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.

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

Strategia terapeutica per il trattamento linfoma follicolare refrattario

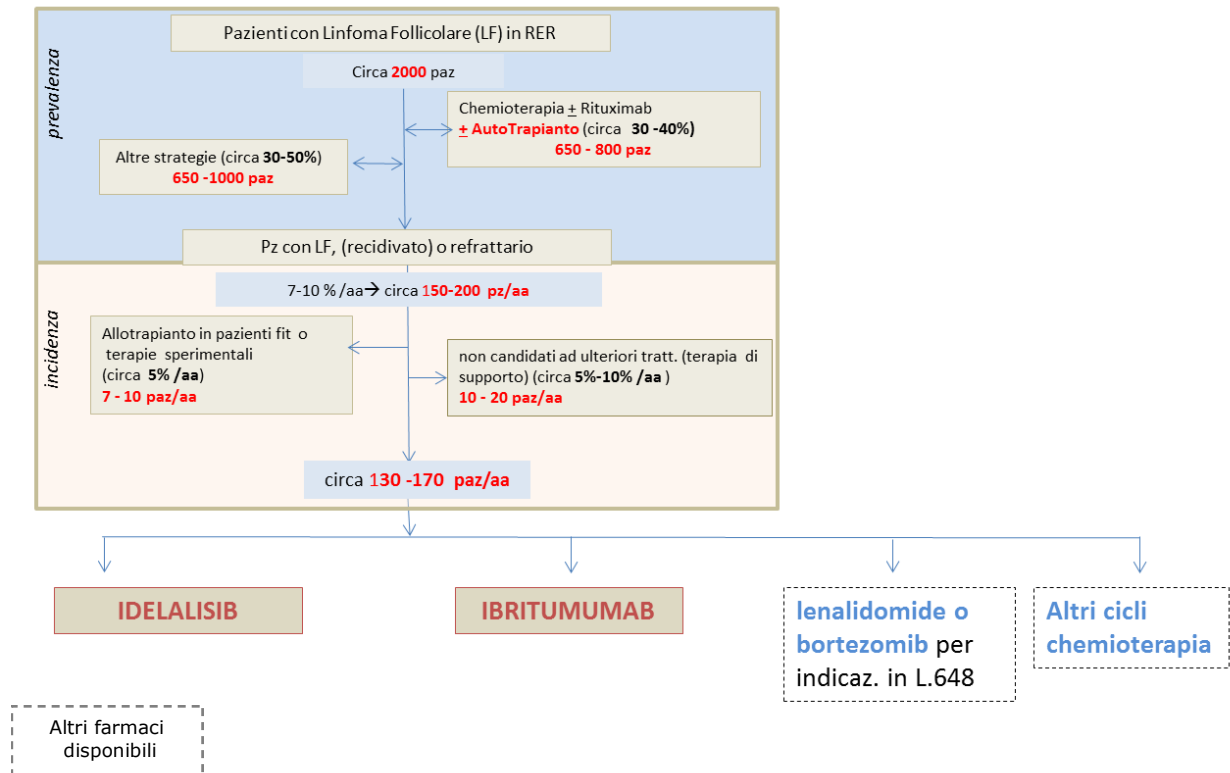


Fig. 1: Flow-chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili nel linfoma follicolare refrattario

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico 1

Nei pazienti con linfoma follicolare refrattario, **idelalisib** in monoterapia è raccomandabile?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con linfoma follicolare (FL), refrattario, **idelalisib** in monoterapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

(votazioni vedi nel testo del documento)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con linfoma follicolare refrattario, il numero atteso dei pazienti da trattare in RER con idelalisib è di circa **100-120 pazienti/anno**.

Si tratta di pazienti refrattari **dopo almeno 2 regimi terapeutici** comprendenti chemioterapia + rituximab (senza controindicazioni epatiche).

Quesito clinico 2

Nei pazienti con linfoma follicolare refrattario **ibritumumab tiuxetano** è raccomandabile?

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con linfoma follicolare (FL), refrattario, **ibritumumab NON dovrebbe essere** utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

(votazioni vedi nel testo del documento)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: molto bassa ★☆☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con linfoma follicolare refrattario, il numero atteso dei pazienti da trattare in RER con ibritumumab tiuxetano è di circa **8-10 pazienti/anno**.

Si tratta di pazienti recidivati o **refrattari a rituximab** in grado di tollerare il trattamento dal punto di vista ematologico (neutropenia, trombocitopenia, anemia).

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento linfoma follicolare refrattario nell'anno in Emilia Romagna

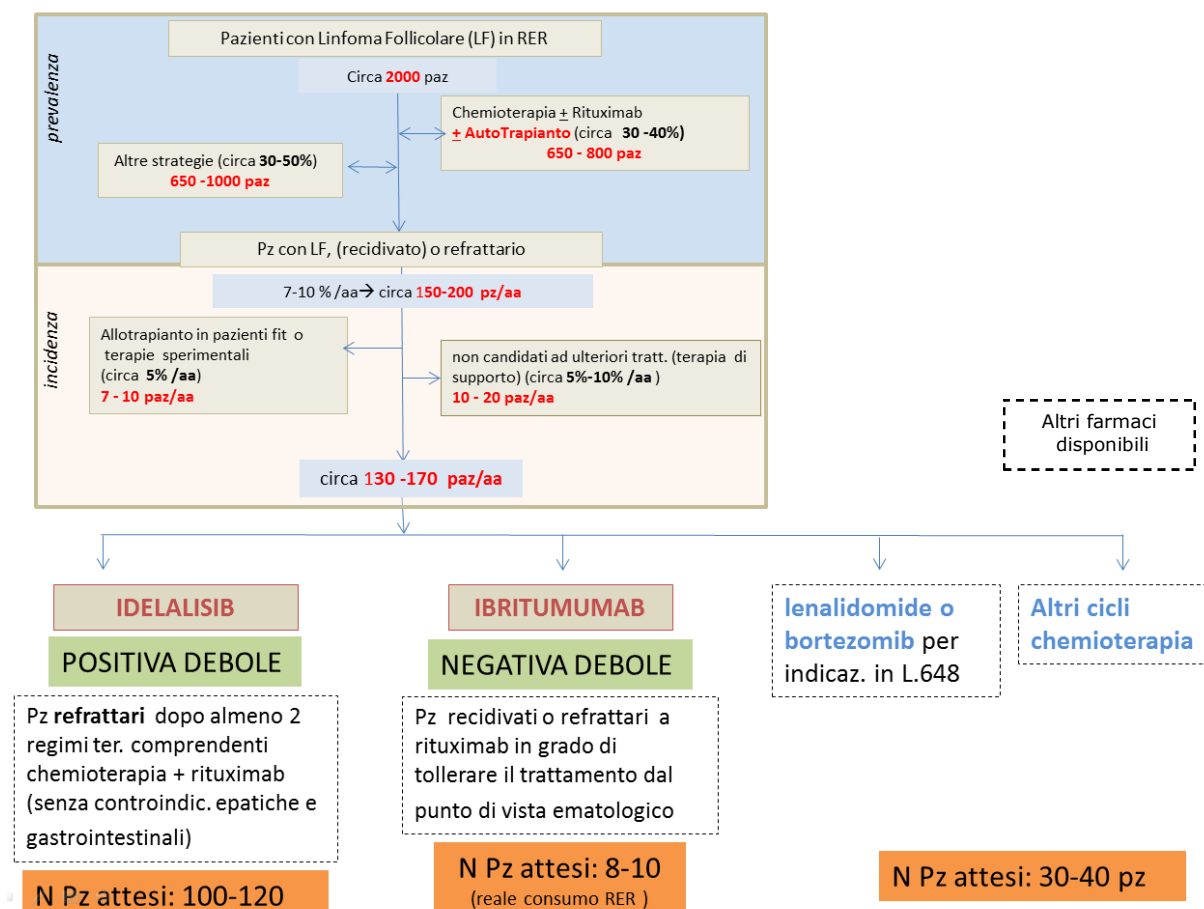


Fig. 2: Flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per il linfoma follicolare refrattario, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Contesto clinico

Il linfoma follicolare (LF) è il secondo istotipo più comune tra i linfomi non hodgkin (NHL) di cui rappresenta circa il 35%. L'età media alla diagnosi è di 65 anni, senza differenze significative di genere.

Il linfoma follicolare deriva da cellule B del centro germinativo ed è caratterizzato da una commistione di centrociti e centroblasti, le cui proporzioni ne definiscono il grado (da 1 a 3 in base al numero crescente di centroblasti). Le cellule di LF sono tipicamente CD19+, CD20+, CD10+ e Bcl6+, mentre la caratteristica citogenetica distintiva è rappresentata dalla traslocazione t(14;18) che risulta nell'espressione costitutiva della proteina antiapoptotica bcl2.

I pazienti affetti da LF si presentano generalmente con linfoadenomegalie asintomatiche. Un coinvolgimento midollare è presente in circa il 70% dei pazienti mentre non è comune l'interessamento di altri organi. Meno del 20% dei pazienti presenta sintomi B e incremento delle LDH. Il LF ha normalmente un decorso indolente, molti pazienti sono infatti asintomatici nonostante una malattia estesa. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi avviene in stadi già avanzati, III e IV. Nel 10-70% dei pazienti può essere riscontrata una trasformazione istologica del LF, da malattia indolente a linfoma diffuso a grandi cellule, con un rischio del 2-3% per anno. La trasformazione si associa a un decorso rapido, con incremento delle linfoadenomegalie, coinvolgimento extranodale, comparsa di sintomi B e incremento delle LDH.

Le procedure di stadiazione includono esami ematochimici completi, LDH, beta2microglobulina, TC total body e biopsia del midollo osseo. Inoltre, per tutti i pazienti candidati a trattamenti immunochemioterapici, occorre eseguire uno screening virologico per HIV, HCV e HBV. L'indagine PET può essere utilizzata per la conferma di malattia con stadio limitato, in pazienti candidati alla sola radioterapia involved field e valutata in base agli obiettivi terapeutici.

Il follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) è lo score che suddivide i pazienti nelle tre classi di rischio (basso, intermedio, alto) in base a numero di stazioni linfonodali coinvolte(>4), incremento delle LDH, età>60 anni, stadio III o IV, Hb<12 g/dl.

L'overall survival a 10 anni è rispettivamente 71%, 51% e 36%.

Un secondo indice sviluppato nell'era post-Rituximab, il FLIPI-2, considera età >60 anni, elevati livelli di beta2microglobulina, Hb<12 g/dl, coinvolgimento midollare e diametro linfonodale >6 cm come fattori di rischio indipendenti per la progression free survival (PFS), identificando anche in questo caso tre classi di rischio (basso, intermedio, alto), con una PFS a 5 anni dell'80%, 51% e 19% rispettivamente.

Referenze sul contesto clinico:

Am J Hematol. 2015; 90(12):1171-8. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. Freedman A.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nei pazienti con linfoma follicolare refrattario, **idelalisib** in monoterapia è raccomandabile?

Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili: idelalisib

Lo studio registrativo di idelalisib in monoterapia per il trattamento del linfoma follicolare refrattario è uno studio di fase II a braccio singolo.

Gopal et Al. "PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma". N Engl J Med 2014

E' uno studio di fase II, a braccio singolo in cui 125 pazienti con linfoma non hodgkin indolente che non hanno risposto a precedente terapia con rituximab e agenti alchilanti o recidivati (entro 6 mesi dall'ultima terapia), hanno ricevuto idelalisib alla dose di 150 mg due volte al giorno fino a progressione o ritiro dallo studio. L'esito principale era il tasso di risposta globale (ORR), esiti secondari includevano durata della risposta, Progression free Survival (PFS) e tossicità.

I pazienti inclusi avevano un età mediana di 64 anni, avevano ricevuto una mediana di 4 precedenti terapie (range 2-12), circa 86% dei pazienti aveva ricevuto sia un agente alchilante che rituximab, più in generale circa l'80% era refrattario a 2 o più regimi terapeutici. Il numero di pazienti con linfoma follicolare era 72.

Il follow-up mediano dello studio è stato di 9.7 mesi, la durata mediana del trattamento è stata di 6.6 mesi (range 0.6-23.9). **Il tasso di risposta globale**, valutato da una commissione indipendente, è stato del 57% (95%CI: 48-66) con una risposta completa del 6%. La durata della risposta mediana è stata di 12.5 mesi (95%CI: 0.03- 14.8), il tempo mediano alla risposta è stato di 1.9 mesi (range 1.6-8.3).

La PFS mediana è risultata di 11 mesi (range 0.03-16.6) con un tasso di pazienti liberi da progressione a 12 mesi del 47%. Al tempo dell'analisi la stima della sopravvivenza globale è stata di 20.3 mesi (0.7-22.0).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più frequenti (più del 20%), di qualsiasi grado, sono stati: diarrea (43%), fatigue (30%), nausea (30%), tosse (29%) e febbre (28%). Gli eventi avversi di grado 3 o maggiore sono stati diarrea (13%), polmoniti (7%) e dispnea (3%). Le più comuni anomalie degli esami di laboratorio di grado 3 sono state: innalzamento dei livelli sierici di aminotrasferasi (13%), neutropenia (27%) trombocitopenia (6%) e anemia (2%). Gli eventi avversi che hanno portato l'interruzione del trattamento si sono verificati in 25 pazienti. La mortalità nel periodo di trattamento con idelalisib ha riguardato 11 pazienti, di questi 3 per progressione di malattia, 3 per polmoniti, poi uno per arresto cardiaco, scompenso cardiaco, infarto splenico, shock settico, e polmonite.

Ref./tipo studio	Pazienti	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Gopal et Al NEJM 2014 Fase II, braccio singolo	125 pz (72 con LF) Pretrattato (mediana 4 regimi) refrattari a rituximab e ad un alchilante*	Idelalisib	No	tasso di risposta globale (ORR)	- Durata della risposta, - Progression free Survival (PFS) - tossicità	BASSA
*PFS definita come intervallo dalla randomizzazione alla progressione di malattia o morte per qualsiasi causa (qualsiasi si verificò prima)						

Tabella 1. Studio registrativo di idelalisib nel trattamento del linfoma follicolare

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** Rispetto al quesito clinico è disponibile un solo studio di fase II, a braccio singolo, che valuta l'efficacia e la sicurezza di idelalisib in pazienti con linfoma follicolare refrattari a rituximab e ad un agente alchilante. Il metodo GRADE suggerisce di partire, nel percorso della valutazione della qualità, dal giudizio di «**bassa**».
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase III
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non sono disponibili studi controllati verso uno standard di terapia, ciò rende difficile la definizione del posto in terapia; In considerazione della popolazione in studio (**casistica limitata di pazienti refrattari**) e **dell'assenza di un unico trattamento standard** (vari cicli di chemioterapia), il Panel ha deciso **di non abbassare ulteriormente** la qualità dello studio.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA**

Idelalisib

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (27 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di idelalisib nel linfoma follicolare refrattario

*Bilancio
Benefici/rischi*
INCERTO

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto da 15 membri del Panel e favorevole da 12 su 27 votanti presenti.

*Raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **Positiva Debole**. In particolare 15 componenti si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 11 di "negativa debole" e uno di "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con linfoma follicolare (FL), refrattario, **idelalisib** in monoterapia **potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, nei pazienti con linfoma follicolare refrattario, il numero atteso dei pazienti da trattare in RER con idelalisib è di circa **100-120 pazienti/anno**.

Si tratta di pazienti refrattari **dopo almeno 2 regimi terapeutici** comprendenti chemioterapia + rituximab (senza controindicazioni epatiche).

*Quesito
Clinico 2*

Nei pazienti con linfoma follicolare refrattario **ibritumumab tiuxetano** è raccomandabile?

**Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili:
ibritumumab tiuxetano**

Gli studi registrativi relativi a ibritumumab nel linfoma follicolare dono tre, due sono condotti in pazienti con linfoma non Hodgkin e con LF refrattario o recidivato di basso grado refrattario, ma non precedentemente trattati con rituximab (Witzig et Al. 2002, di fase III di confronto verso rituximab; Wiseman et al 2002 di Fase II, a braccio singolo per cui sono stati riportati i risultati ad un follow-up di 36.5 mesi).

Lo studio che include pazienti refrattari ad una precedente terapia con rituximab è un solo studio di fase II a braccio singolo, di seguito riportato.

Witzig, Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. **JCO 2002**

E' uno studio di fase II, a braccio singolo condotto su 57 pazienti con Linfoma non Hodgkin follicolare refrattari a rituximab, (refrattarietà definita come nessuna risposta obiettiva a rituximab (alla dose di 375mg/m² a settimana per 4 settimane) o come progressione entro 6 mesi). Il regime di trattamento con ibritumumab tiuxetano consisteva nella somministrazione ev dell'ibritumumab tiuxetano (0.4 mCI/Kg, con un massimo di 32mCI) al giorno 8 e in un pretrattamento con rituximab (250 mg/kg) ai gg 1e 8 per la deplezione delle cellule B dal sangue periferico.

Sono stati trattati 57 pazienti con Linfoma non Hodgkin, di cui 54 con linfoma follicolare. L'età mediana era di 54 anni, il 74% aveva tumori \geq 5 cm, tutti estensivamente pretrattati. Il numero medianoi di precedenti regimi terapeutici era di 4 (1-9). Esito principale era il **tasso di risposta globale** (Risposta completa+risposta parziale) esiti secondari erano il tempo alla progressione (TTP) e la durata della risposta (DoR)

Il **tasso di risposta obiettiva** è stato del 74% con una risposta completa nel 15% dei casi e una risposta parziale nel 59%). Il **tempo alla progressione mediana** è stato di 6.8 mesi (range 1.1 fino a 25.9) per tutti i pazienti, mentre per i pazienti in risposta è risultato di 8.7 mesi. **La durata mediana della risposta** è stata di 6.4 mesi.

Gli eventi avversi sono stati principalmente di carattere ematologico, l'incidenza di eventi avversi di grado 4 è stata del 35% per la neutopenia, del 9%per la trombocitopenia e del 4% per l'anemia. Nessuno ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Ref./Tipo studio	Pazienti	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Witzig, JCO 2002 Fase II, braccio singolo	57 pz (54 con LF) Pretrattato (mediana 4 regimi) In mancata risposta con rituximab (CR O PR)	ibritumumab	no	tasso di risposta globale (ORR, CR+RP)	tempo alla progressione (TTP) durata della risposta (DoR)	MOLTO BASSA

Tabella 2. Studio registrativo di ibritumumab nel trattamento del linfoma follicolare

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** Rispetto al quesito clinico è disponibile un solo studio di fase II, a braccio singolo, che valuta l'efficacia e la sicurezza di ibrutumumab in **54 pazienti con linfoma follicolare**, recidivati o refrattari a rituximab. Il metodo GRADE suggerisce di partire, nel percorso della valutazione della qualità, dal giudizio di «**bassa**».
Inoltre una limitazione nel disegno dello studio è la numerosità campionaria (54 pazienti con linfoma follicolare), a rischio di bias per **imprecisione**. il Panel ha deciso di abbassare ulteriormente la qualità dello studio da bassa a molto bassa.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** non applicabile
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non sono disponibili studi controllati verso uno standard di terapia, ciò rende difficile la definizione del posto in terapia pur tenendo presente l'assenza di un unico trattamento standard (vari cicli di chemioterapia).
- ⇒
- ⇒ **Stime imprecise:** non applicabile
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MOLTO BASSA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (27 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di ibritumumab tiuxetano nel trattamento del linfoma follicolare refrattario.

*Bilancio
Benefici/rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto da 24 su 27 membri del Panel presenti, favorevole da 1 e sfavorevole da 2 componenti.

*Raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **Negativa Debole**. In particolare 15 componenti si sono espressi con un giudizio di "negativa debole", 10 di "negativa forte", uno di "positiva debole" e 1 di "positiva forte".

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con linfoma follicolare (FL), refrattario, **ibritumumab NON dovrebbe essere** utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: molto bassa ★☆☆☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Bibliografia

- Freedman A. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2015; (12):1171-8.
- Linee guida. LINFOMI. Edizione 2015
- NCCN guidelines. Non-Hodgkin's Lymphomas. Versione 2.2016
- EMA. Assessment report for idelalisib (Zytiga®). -
- EMA. Assessment report for Ibrutinib (Imbruvica®)
- **Gopal AK et Al.** PI3Kδ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-18.
- **Witzig et Al.** , Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab- Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2002;(20): 3262-3269
- **Witzig et Al.** *JCO* 2002; (20): 2453-2463
- **Wiseman GA et Al.** Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002; (99):4336-4342.

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [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 i 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.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di idelalisib e ibrutumumab nel linfoma follicolare

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 EFFICACIA	media
Sopravvivenza globale (overall survival)	8
Qualità della vita	8
Intervallo libero da progressione	8
tasso di risposta obiettiva	7
risposta ematologica	6
risposta molecolare	5
risposta citogenetica	5
ESITI DI TOSSICITA' FARMACO SPECIFICI e NON	media
Mortalità correlabile al trattamento	8
Tossicità di grado III o IV	8
Interruzione in assenza di progressione	7
ESITI DI TOSSICITA' SPECIFICI per idelalisib	media
Diarrea di grado III-IV	Accordo del panel
Nausea di grado III-IV	
Innalzamento degli enzimi epatici	
Polmonite di grado III-IV	
Dispnea di grado III-IV	
Tosse	
febbre	
ESITI DI TOSSICITA' SPECIFICI per ibrutumumab	media
Astenia di grado IV	Accordo del panel
neutropenia grado IV	
trombocitopenia di grado IV	
Anemia di grado IV	

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 in letteratura (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.

*Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) Publish Date: May 28, 2009. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (ultimo accesso 2016)

Appendice 3

Tablette riassuntive sui risultati dei principali studi disponibili nel linfoma follicolare refrattario

Idelalisib

Trial	Pazienti	Trattamento	ORR (CR%) #	Durata risposta (mesi)	PFS Mediana (mesi)
Gopal et Al NEJM 2014 Fase II, braccio singolo	125 pz (72 con LF) Pretrattato (mediana 4 regimi) refrattari a rituximab e ad un alchilante*	Idelalisib	ORR: 57% CR: 6%	Durata della risposta mediana: 12.5 mesi (tempo mediano alla risposta: 1.9 mesi)	11 mesi (tasso di pz liberi da progressione a 12 mesi: 47%)

*refrattarietà: progressione entro 6 mesi dalla fine della precedente terapia

•# valutato da una commissione indipendente

Ibrutumumab

Ref. Trial	Pazienti	Trattamento	ORR (CR%)	TTP	Durata risposta (mesi)	OS Mediana (mesi)
Witzing et Al. 2002 RCT fase III	143 pz ∞ con LF refrattario o recidivato (79%), basso grado.* e LNH** 73 ibrit. Vs 70 rituximab	ibritumumab Vs rituximab	80% vs 56% (30% vs 16%)	Nel LF 12,6 vs 10,2 mesi Diff. Non sign.	Nel LF DoR mediana 18,5 m Vs 12,1 Diff. Non sig. ----- % Risposta a 12 m 47% vs 30%	-----
Wiseman et al 2002 Fase II, braccio singolo ----- + update di Schilder 2004 follow-up mediano 36,5 mesi	30 Pz∞ con LF refrattario o recidivato (80%), basso grado.° e LNH -----	ibritumumab	ORR: 83% CR: 37% ----- ORR: 83% CR: 37%	TTP Mediana: 9,4 m ----- TTP Mediana: 9,4 m Nei pz (14/30) con lunghe risposte (> 12 m)→ TTP: 24,6 m	Durata della risposta mediana: 11,7 m ----- Durata della risposta mediana 11,5 m	Non raggiunta
Witzig, JCO 2002 Fase II, braccio singolo	57 pz (54 con LF) Pretrattato (mediana 4 regimi) In mancata risposta con rituximab (CR O PR)	ibritumumab	ORR: varia da 59,3% (Ilexcor) a 74,1% (IWRC) CR: varia da 3,7% a 14,8%	TTP Mediana: 6,8 mesi	Durata della risposta mediana: 6,4 mesi	-----

∞Pz NON trattati con rituximab

*Media di precedenti regimi terapeutici: 2; **Non pretrattati con rituximab**

**Paz con LF basso grado: 113 (79% del campione)

° Media di precedenti regimi terapeutici: 2; Non pretrattati con rituximab

