

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Linfoma Mantellare, recidivato o refrattario, dopo una prima linea di terapia Ibrutinib, temsirolimus

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 56
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*
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

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 Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale—Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Raccomandazioni evidence-based *sui Farmaci per il linfoma mantellare, recidivato o refrattario, dopo una prima linea di terapia.* Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare. Maggio 2016

Grefo - raccomandazioni evidence based

LM, recidivato o refrattorio, dopo una prima linea di terapia, ibrutinib e temsirolimus- maggio 2016

Pag. 2

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 5
Sintesi delle raccomandazioni	pag. 7
Contesto clinico	pag. 9
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 12
Bibliografia	pag. 20
Appendice 1. Metodologia	pag. 21
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 22

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 precedentemente utilizzata, allo scopo di consentire una previsione sui possibili trattamenti con i farmaci oggetto di raccomandazione al fine di programmare e governare la spesa farmaceutica regionale. 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.

Contesto

Nel presente documento, si riportano le raccomandazioni del Panel sui farmaci disponibili per il linfoma mantellare refrattario dopo una prima linea di terapia.

Quesiti Clinici

La disponibilità di ibrutinib e temsirolimus per il trattamento del linfoma mantellare recidivato o refrattario, dopo una linea di terapia pone i seguenti quesiti clinici:

1. Nei pazienti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **ibrutinib**?
2. Nei pazienti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **temsirolimus**?

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

Ibrutinib (Imbruvica®) è indicato per:

il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario.

Temsirolimus (Torisel®) è indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante (MCL).

Strategia terapeutica per il trattamento del Linfoma a cellule mantellari, recidivato o refrattario, dopo una prima linea di terapia

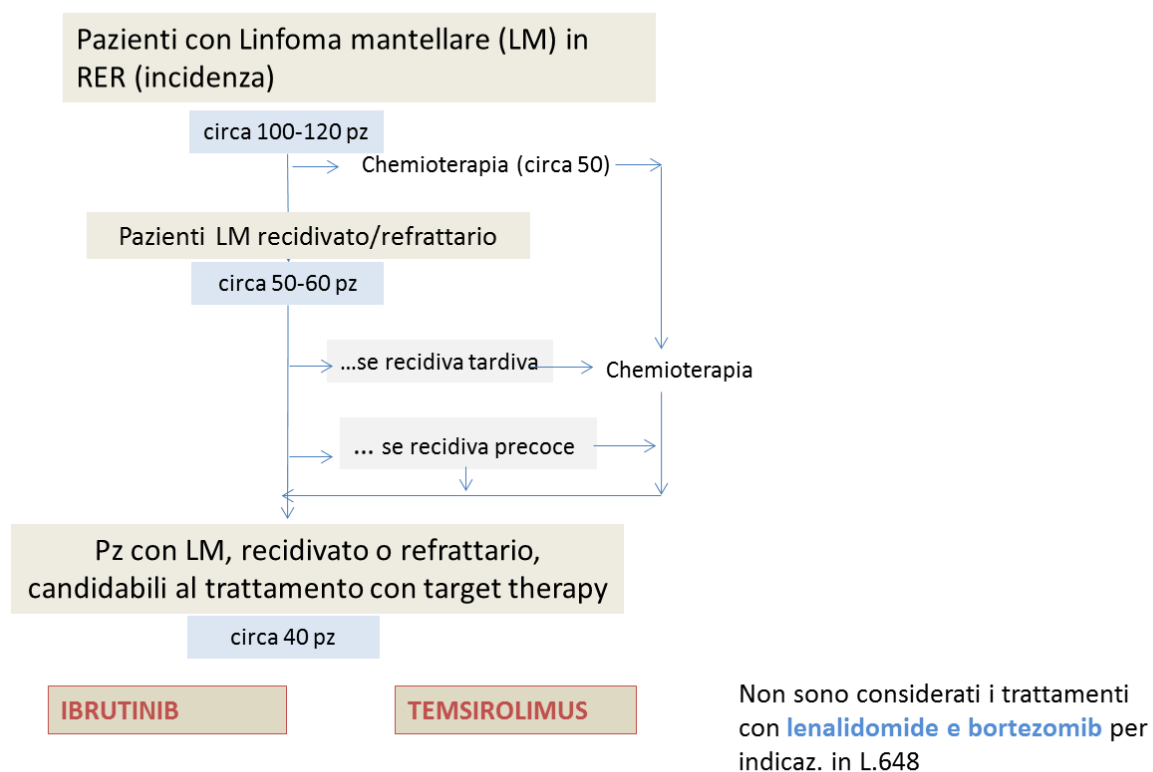


Fig. 1: Flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per il trattamento del linfoma mantellare, recidivato o refrattario, dopo la prima linea di terapia.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico 1

Nei pazienti adulti con **linfoma mantellare** (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **ibrutinib**?

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo 1 linea di terapia, **ibrutinib potrebbe essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: BASSA ★★☆☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 2

Nei pazienti adulti con **linfoma mantellare** (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **temsirolimus**?

Raccomandazione

Negativa Forte

Nei pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo 1 linea di terapia, **temsirolimus NON deve** essere utilizzato (se non in casi eccezionali opportunamente documentati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: MODERATA ★★★☆☆

rapporto benefici/rischi: sfavorevole ☹️

(votazioni vedi nel testo del documento)

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate pazienti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare è di circa **40 trattamenti/anno con ibrutinib**. Per temsirolimus, invece, non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare dal trattamento se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento del Linfoma a cellule mantellari, recidivato o refrattario, dopo una prima linea di terapia

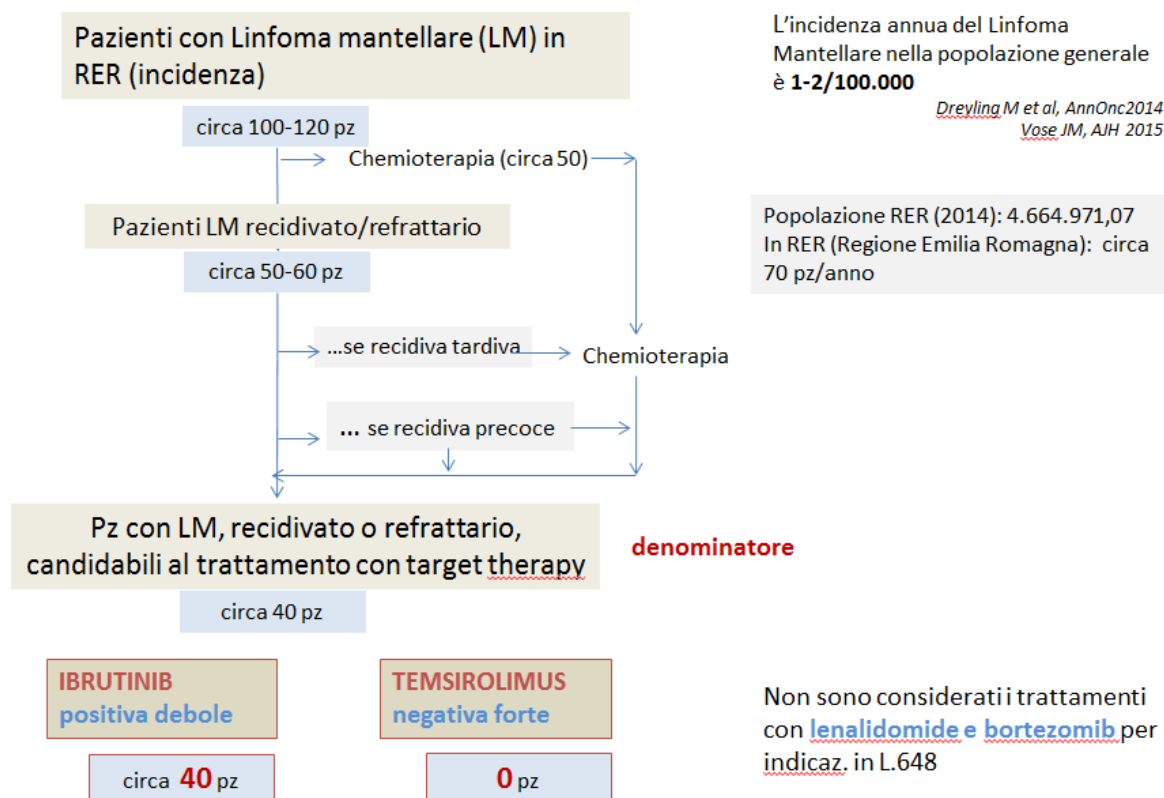


Fig. 2: flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili per il trattamento del linfoma mantellare dopo la prima linea di terapia, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Contesto clinico

Il linfoma a cellule Mantellari (MCL) è un raro sottotipo di linfoma non-Hodgkin a cellule B, che rappresenta dal 3% al 8% di tutti i linfomi non-Hodgkin. L'incidenza annua è di circa 1 caso ogni 200000 abitanti nei paesi occidentali. L'età mediana alla diagnosi è di circa 68 anni, con una predominanza nel sesso maschile (M/F 3:1). I pazienti generalmente si presentano in stadio III/IV di malattia, con linfadenopatie generalizzate, coinvolgimento del midollo osseo e del sangue periferico e splenomegalia. Le cellule di MCL sono tipicamente CD20+, CD5+ e positive per la Ciclina D1. L'alterazione citogenetica patognomica è la traslocazione t (11;14) (q12; 32), che può essere riscontrata nella maggior parte dei casi. Tale traslocazione porta all'overespressione della Ciclina D1, che non è usualmente espressa nei linfociti normali.

Le procedure di stadiazione devono includere esami ematochimici completi, dosaggio delle LDH, studio immunofenotipico e del midollo osseo e del sangue periferico, TAC total body. La valutazione endoscopica del tratto gastroenterico deve essere eseguito se vi sono sintomi clinici o se il paziente è suscettibile di un trattamento con alte dosi di chemioterapia. **L'utilizzo della PET è a discrezione del clinico, visti i valori bassi-intermedi di uptake della linfoproliferazione.**

L'emopatia, nonostante inizialmente risponda ai trattamenti, recidiva inevitabilmente così come accade con i linfomi indolenti disseminati.

L'indice prognostico internazionale per MCL (MIPI) ha individuato 4 fattori prognostici associati a ridotta sopravvivenza dei pazienti: l'età avanzata, un basso performance status ECOG, LDH elevate e leucocitosi alla diagnosi.

L'overall survival (OS) mediana a 5 anni non è raggiunta dai pazienti con MIPI basso (60%), è di 51 mesi nei pazienti con MIPI intermedio e di soli 29 mesi nei pazienti con MIPI alto.

Punteggio	Età, anni	ECOG PS	LDH IU/L	GB, 10 ⁹ /L
0	<50	0-1	<670	<6700
1	50-59	-	670-990	6700-9999
2	60-69	2-4	1000-1490	-14999
3	70	-	1500	>15000

Tabella 1. Indice MIPI semplificato

Trattamento

Sebbene MCL sia generalmente una malattia clinicamente aggressiva, considerate la prognosi sfavorevole e il fatto che una chemioterapia standard non sia capace di ottenere la cura della malattia, una strategia terapeutica "watch and wait" può essere valutata per i pazienti asintomatici, anziani o con MIPI basso; o dal punto di vista molecolare quelli con mutazioni somatiche delle immunoglobuline, stabilità genetica, negatività per SOX11 e un cariotipo non-complesso.

Numerose scelte di terapia di induzione sono disponibili, sebbene nessuna di esse sia accettata come standard di cura universalmente condiviso.

L'età dei pazienti e le comorbidità sono i principali fattori che influenzano la scelta terapeutica.

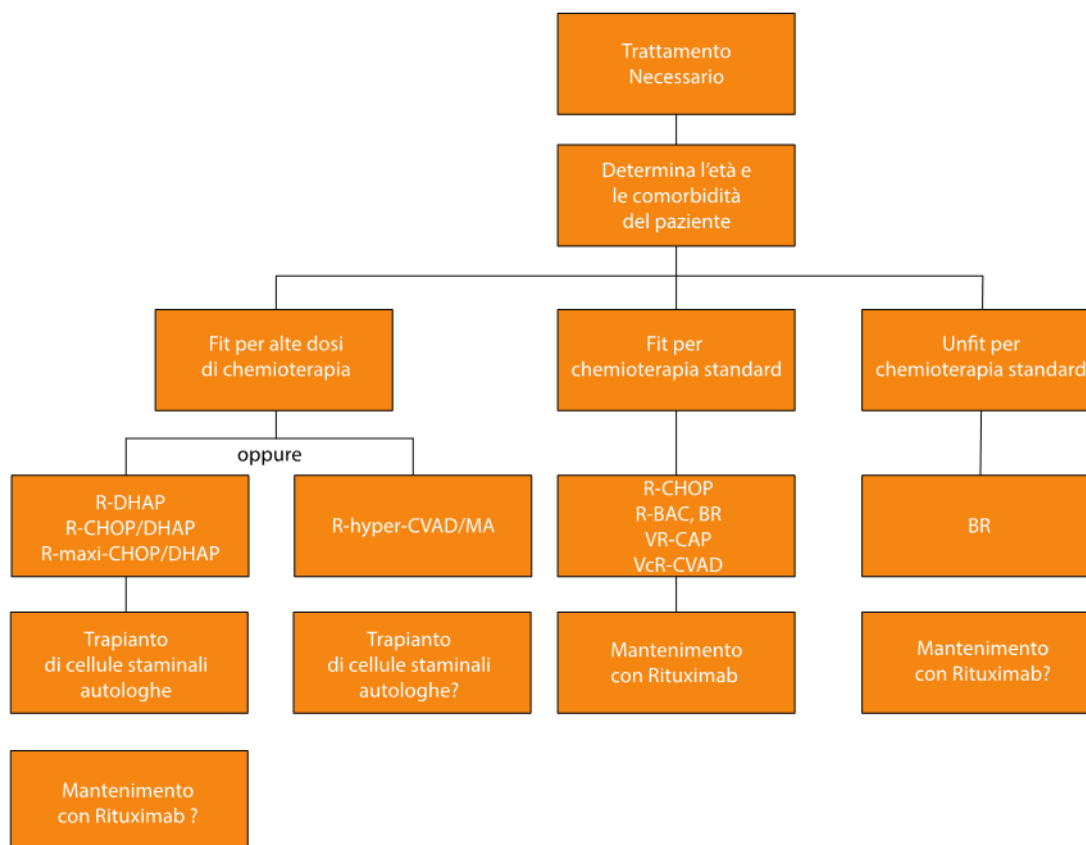
Terapia di I linea.

Per pazienti di età inferiore a 65 anni, senza significative comorbidità, i migliori risultati sono stati ottenuti da regimi chemioterapici che contengano alte dosi di citosina arabinoside con o senza rituximab, consolidati o no da procedura di trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe (AutoSCs).

Queste strategie hanno ottenuto una progression free survival (PFS) mediana di 7 anni con OS mediana non raggiunta.

Per i pazienti di età superiore a 65 anni, che non sono suscettibili di un trattamento con alte dosi di chemioterapia, strategie di chemioimmunoterapia (e.g. R-CHOP; BR) si associano a PFS mediane variabili dai 16 ai 35.4 mesi.

MCL: terapia di prima linea



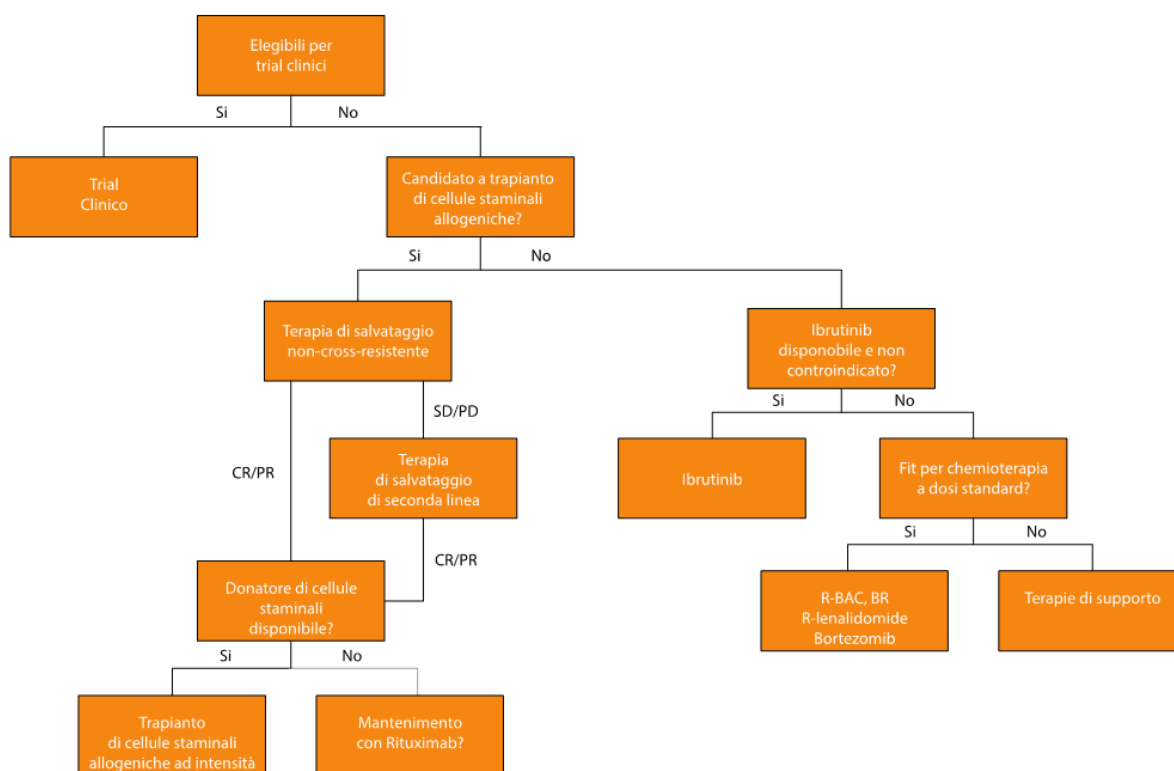
Terapia di II linea

Non vi sono terapie standard per pazienti con MCL in recidivo o refrattario. Numerose strategie di chemioimmunoterapia sono state valutate in questo setting, comprendenti R-DHAP; oxaliplatino, gemcitabina, R-hyperCVAD e BR. Sebbene esse ottengano delle percentuali di risposta globale tra 58% e 93%, la mediana PFS è inferiore ai 2 anni. Per tali ragioni, l'arruolamento in trials clinici è suggerito per questa categoria di pazienti. Se questi protocolli non sono disponibili, per i pazienti suscettibili di procedura trapiantologica, il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche ha mostrato i migliori risultati.

Terapia di Mantenimento

Per i pazienti che ottengono risposta ai trattamenti, potrebbe essere valutata una terapia di mantenimento. Tuttavia sebbene alcuni trials in corso suggeriscono che un trattamento di mantenimento, in particolar modo con rituximab, possa ottenere migliore PFS e OS nei pazienti con MCL, non vi sono dati conclusivi che supportino l'utilizzo di questa strategia terapeutica nella pratica clinica.

MCL: terapia alla recidiva/refrattari



Referenze sul contesto clinico

1. J Clin Oncol. 2016 Apr 10;34(11):1256-69. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5904. Epub 2016 Jan 11. Mantle Cell Lymphoma. Cheah CY1, Seymour JF1, Wang ML2.
2. Am J Hematol. 2013 Dec;88(12):1082-8. doi: 10.1002/ajh.23615. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Vose JM1.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nei pazienti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **ibrutinib**?

Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili: ibrutinib

I principali studi disponibili per ibrutinib nel trattamento del linfoma a cellule mantellari sono lo studio registrativo di fase II (Wang et al., N Eng J Med 2013), di cui è stato pubblicato un aggiornamento a lungo termine (26.7 mesi - Wang et al. Blood 2015) e uno studio randomizzato di ibrutinib controllato verso temsirolimus (Dreyling, M., et al. Lancet 2015). Di seguito si riporta la descrizione degli studi.

Wang et al. "Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma". N Eng J Med 2013

È uno studio di fase II, a braccio singolo, in cui sono stati inclusi 111 pazienti con linfoma a cellule mantellari, refrattario o recidivato e con malattia misurabile (diametro linfonodi ≥ 2 cm). I pazienti inclusi avevano una età mediana di 68 anni, prevalentemente di sesso maschile e in buono stato generale, Performance Status ≤ 2 . La mediana dei precedenti regimi terapeutici era di 3.

Esito primario dello studio era il tasso di risposta globale (definito come risposta parziale, PR, o risposta completa, CR). Esiti secondari erano la durata della risposta (misurata come il tempo tra il periodo in cui i criteri di risposta erano soddisfatti e la progressione di malattia documentata in maniera obiettiva); Progression free survival (misurata come il tempo dalla prima somministrazione di farmaco fino alla progressione del linfoma o alla morte per qualsiasi causa); Overall survival (misurata come il tempo dalla prima somministrazione di farmaco fino alla morte); sicurezza. L'analisi di efficacia è avvenuta per ITT, su 111 pazienti; è stata fornita anche un'analisi sulla base del precedente trattamento con bortezomib o meno. Circa la metà dei pazienti aveva effettuato un trattamento con **bortezomib** e il 24% con **lenalidomide**.

Il follow-up mediano è stato di 15.3 mesi; a quel punto, il 40% circa di pazienti ricevevano ancora il farmaco. La durata mediana del trattamento è stata di 8.3 mesi, il 46% dei pazienti è stato trattato per più di 12 mesi e il 22% per più di due anni.

Ref.	Tipo studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Wang et al., N Eng J Med 2013	Studio di fase II, 111 paz.	Ibrutinib x os 560 mg/die (111 pz)	no	ORR (tasso di risposta obiettiva, CR+PR, secondo I criteri IWCLL*)	•Durata della risposta •PFS** (Progression Free Survival*) •Overall Survival •Safety	BASSA
Wang et al. Blood 2015, update a 26.7 mesi dello studio di Wang (N Eng J Med 2013)						
Dreyling, M., et al. Lancet 2015	RCT in aperto, fase III, 280 paz.	Ibrutinib x os 560 mg/die	Temsirolimus e.v. 175 mg al gg 1, 8, e 15 al primo ciclo; 75 mg ai gg 1, 8, and 15 dei successivi cicli di 21 gg.	PFS** (Progression Free Survival)	•ORR (RC+RP) •Overall Survival •Tasso di sopravvivenza a 1 anno •Durata della risposta •Tempo al successivo trattamento •safety	MODERATA
*tassi di risposta e di progressione erano quelli dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) ** PFS definita come intervallo dalla randomizzazione alla progressione di malattia o morte per qualsiasi causa (qualsiasi si verifici prima) come da criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)						

Il **tasso di risposta globale**, su tutta la popolazione, è stato del 68%, con un 47% di pazienti in risposta parziale e 21% in risposta completa. Circa il 30% di pazienti non ottiene nessuna risposta. Il tasso di risposta è simile fra le due coorti, con o senza precedente trattamento con bortezomib. **La durata mediana della risposta** è stata di 17.5 mesi. La stima della **PFS mediana**, su tutta la popolazione (CR+PR), è stata di 13.9 mesi; mentre per i pazienti (n. 47) che avevano raggiunto una risposta parziale, la PFS mediana è stata di 17.5 mesi; per coloro che avevano avuto una RC, la PFS mediana non era raggiunta. La Overall Survival mediana non è stata ancora raggiunta, il tasso di sopravvivenza a 18 mesi è stato del 58%. I dati di efficacia sono confermati dalle valutazioni effettuate dalla commissione indipendente.

Rispetto al profilo di tossicità del farmaco, gli eventi avversi più frequenti (in almeno il 15% dei pazienti) sono stati principalmente di grado 1-3. Fra gli eventi avversi di tipo non ematologico si sono osservati diarrea (50%), fatigue (41%), nausea (31%), edema periferico (28%), dispnea (27%), costipazione (25%). Fra le infezioni più frequenti, di grado 3, 4 o 5 vi è stata la polmonite con una frequenza del 6%.

Per quanto riguarda gli eventi avversi di tipo ematologico di grado 3-4, si sono osservati neutropenia (16%), trombocitopenia (11%) e anemia (10%). Sanguinamenti di grado 3 si sono verificati in 5 pazienti, non si sono osservati eventi emorragici di grado 4-5.

Il tasso di interruzione del trattamento è stato del 7%. La mortalità durante il periodo dello studio è stato del 14%, 16 pazienti. Di questi 12 hanno avuto una progressione di malattia, 4 morti per evento avverso (2 morti per polmoniti, 1 per sepsi e 1 per arresto cardiaco, che non è stato considerato correlato al farmaco).

Wang et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126:6

L'analisi aggiornata dello studio ad un follow-up di 26.7 mesi ha mostrato **un tasso di risposta del 67% con un tasso di risposte complete del 23%**. Una parte di pazienti che aveva precedentemente ricevuto bortezomib (circa il 43%) ha ottenuto un tasso di risposta del 65%, quelli esposti precedentemente a lenalidomide hanno ottenuto un tasso di risposta del 59%.

Coerentemente con la precedente analisi, la durata della risposta è stata di 17.5 mesi (CI 95%: 14.9- non raggiunta) indipendentemente dalle caratteristiche della popolazione e dai fattori di rischio. Per i pazienti con la miglior risposta parziale, la durata della risposta era di 14.9 mesi per quelli in risposta completa non era raggiunta. Al follow-up mediano di 26.7 mesi, la **PFS è stata di 13 mesi** (CI 95%: 7-17.5) e la **mediana della sopravvivenza di 22.5 mesi** (CI 95%: 13.7- NE). Le stime di pazienti liberi da progressione a 24 mesi era del 31%, e dei pazienti sopravvissuti del 47%.

I dati di sicurezza confermano gli eventi avversi già osservati al follow-up più breve e negli altri studi di ibrutinib, in particolare le emorragie maggiori, di grado ≥ 3 , si sono manifestate nel 6% dei casi. I casi di ematuria e di ematomi subdurali si sono verificati nel 4% dei pazienti ed erano associati a traumi e concomitante uso di warfarin o aspirina. L'uso di warfarin nello studio era inizialmente concesso, poi progressivamente ridotto; complessivamente l'uso di anticoagulanti o di antiaggreganti piastrinici è avvenuto nel 55% dei pazienti. L'interruzione del trattamento per emorragia è avvenuto in due pazienti, nessun caso di riduzione di dosaggio per sanguinamenti. Per quanto riguarda la fibrillazione atriale, questa è stata osservata in 11% dei pazienti e la fibrillazione atriale di grado 3 nel 6% dei casi. Nessun paziente ha interrotto il trattamento per eventi di fibrillazione atriale.

Dreyling, M. et al. "Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study". **Lancet 2015**

E' uno studio randomizzato, in aperto, di fase III, di confronto tra ibrutinib (560 mg/die per os) e temsirolimus (e.v. 75 mg) in cui sono stati randomizzati 280 pazienti con linfoma a cellule mantellari recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente linea chemioterapica comprendente rituximab. La randomizzazione era stratificata per numero di linee terapeutiche effettuate precedente mente (una, due o $\geq$ di tre) e per stadio della malattia (secondo sMIPI score*, rischio: basso vs intermedio vs alto).

Esito principale dello studio era la Progression free survival (PFS) misurata come il periodo tra la randomizzazione e la data di progressione, misurata da una commissione indipendente, o la data di morte. Esiti secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), valutato da una commissione indipendente tramite criteri Cheson (Cheson BD, Pfi stner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 579-86.). Overall Survival (OS), tasso di sopravvivenza a un anno, durata della risposta, tempo al successivo trattamento ed esiti di sicurezza.

I pazienti inclusi avevano una età mediana di 68 anni, prevalentemente maschi, con PS 0-1, la malattia nella maggior parte dei pazienti (83%) era allo stadio IV e circa due terzi dei pazienti erano a rischio intermedio (sMIPI*). Il numero mediano delle precedenti linee di terapia era di 2.

Dopo un follow-up mediano di 20 mesi, la **PFS mediana** era di 14.6 per ibrutinib e di 6.2 mesi per temsirolimus, differenza assoluta di PFS di 8.4 mesi a favore di ibrutinib, HR: 0.43; (95%CI : 0.32-0.58); a due anni la proporzione di pazienti liberi di progressione è risultata del 41% nel gruppo ibrutinib e del 7% nel gruppo di temsirolimus. Il dato di PFS è coerente in tutti sottogruppi analizzati ad eccezione della sottopopolazione con istologia blastoide, ma i dati derivano da una analisi post hoc e su un campione di pazienti molto piccolo, come dicono gli autori dello studio da interpretare con cautela. Allo stesso modo il dato di PFS non risulta significativo nella popolazione precedentemente trattata con bortezomib (pochi pazienti).

Il dato sulla risposta obiettiva, valutato da una commissione indipendente in cieco rispetto al trattamento assegnato, è risultato del 72% vs 40% rispettivamente nei bracci ibrutinib e temsirolimus, differenza di 31.5% a favore di ibrutinib (CI 95% 20.5-42.5; $p < 0.0001$). La risposta completa misurata dalla commissione indipendente è stata di 19% vs 1% rispettivamente nei bracci ibrutinib e temsirolimus (OR= 3.98; 2.38-6.65). Al tempo dell'analisi, la durata mediana della risposta è stata di 7 mesi per temsirolimus, mentre non era raggiunta per ibrutinib. A 18 mesi la stima del tasso dei pazienti ancora in risposta era del 58% per i pazienti nel braccio ibrutinib e del 20 % nel braccio temsirolimus.

La **mediana della sopravvivenza globale** è stata di 21.3 mesi per i pazienti in trattamento con temsirolimus mentre non era ancora raggiunta, al tempo dell'analisi, per ibrutinib (HR= 0.76; 95%CI: 0.53-1.09). Una parte di pazienti, circa un 23%, che passa dal braccio temsirolimus a quello ibrutinib. Il tasso di sopravvissuti a 1 anno è del 68% e del 61% rispettivamente nei gruppi ibrutinib e temsirolimus.

Il tempo mediano al successivo trattamento è stato di 11.6 mesi per temsirolimus e non è stato raggiunto per ibrutinib ($p < 0.0001$).

La durata mediana del trattamento con i due farmaci in studio è stata diversa, circa 4 volte maggiore per ibrutinib (14.4 vs 3 mesi). Nonostante tale differenza, gli eventi avversi emergenti di grado III sono stati maggiori nel gruppo temsirolimus (87%) rispetto a quelli osservati nel gruppo ibrutinib (68%); gli eventi avversi che hanno **portato interruzione del trattamento** sono stati del 6% nel gruppo ibrutinib e del 26% nel gruppo temsirolimus.

Fra gli eventi avversi più frequenti nel braccio ibrutinib si sono osservati: diarrea (29%), tosse (22%), fatigue (22%); mentre nel braccio temsirolimus: trombocitopenia (56%), anemia (43%), diarrea (31%), fatigue (29%), neutropenia (26%). Un evento avverso di particolare interesse clinico è stata la fibrillazione atriale (grado III) verificatasi nel 4% dei pazienti del gruppo ibrutinib rispetto all'1% del gruppo temsirolimus. Le emorragie maggiori sono state osservate nel 10% e nel 6% dei pazienti rispettivamente nei bracci ibrutinib e temsirolimus, ma aggiustando l'analisi degli eventi avversi sulla base del tempo di esposizione, il dato sulle emorragie diventa di 0.8 eventi per 100 pazienti/mese per ibrutinib e di 1.1 eventi per 100 pazienti/mese per temsirolimus.

mus.

La mortalità durante il periodo di trattamento o nei 30 giorni successivi è stata del 17% e del 11% rispettivamente nei bracci ibrutinib e temsirolimus; nel braccio ibrutinib era dovuta prevalentemente a progressione, mentre nel braccio temsirolimus prevalentemente ad eventi avversi. Gli eventi avversi che hanno **portato interruzione del trattamento** sono stati del 6% nel gruppo ibrutinib e del 26% nel gruppo temsirolimus. Durante i primi 6 mesi di trattamento gli eventi avversi emergenti che hanno portato alla morte sono stati il 6% e l'8% rispettivamente nei gruppi ibrutinib e temsirolimus.

*simplified mantle cell lymphoma International prognostic index (ref. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65)

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

Studio di Wang et AL NEJM 2013 → BASSA

- ⇒ **Validità interna:** Rispetto al quesito clinico lo studio registrativo è uno studio di fase II, a braccio singolo, che valuta l'efficacia e la sicurezza di ibrutinib in pazienti con linfoma mantellare recidivato o refrattario. Il metodo GRADE suggerisce di partire, nel percorso della valutazione della qualità, dal giudizio di «**bassa**».
- ⇒ **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile
- ⇒

Studio di Dreyling M., et al. *Lancet* 2015 → MODERATA

- ⇒ **Validità interna:** RCT in aperto su un esito principale, la PFS, che potrebbe risentire della conoscenza del trattamento assegnato, ma l'analisi sulla PFS è stata effettuata anche da una commissione indipendente che era in cieco rispetto al trattamento assegnato.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** è disponibile un solo studio di fase III (**Downgrade -1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** temsirolimus era l'unico disponibile con indicazione terapeutica approvata dopo una linea di terapia
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, con particolare riferimento allo studio comparativo, di fase III, fra ibrutinib e temsirolimus, la qualità complessive delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MODERATA**.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di ibrutinib nel linfoma mantellare refrattario o recidivato dopo una linea di terapia

Bilancio Benefici/ rischi **FAVOREVOLE**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato "favorevole" da 12 su 14 membri del Panel presenti; 2 membri hanno espresso un parere "incerto".

Raccomandazione

La raccomandazione è stata definita come **Positiva Debole**. In particolare 8 componenti si sono espressi con un giudizio di "positiva debole", 5 di "positiva forte" e 1 di "negativa debole".

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, **ibrutinib** potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: MODERATA ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

**Quesito
Clinico 2**

Nei pazienti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, è raccomandabile l'impiego di **temsirolimus**?

**Valutazione della qualità metodologica e sintesi delle evidenze disponibili:
temsirolimus**

Gli studi di fase III, disponibili per temsirolimus sono due, uno è quello che ha portato alla registrazione di temsirolimus nel trattamento del linfoma a cellule mantellari (**Hess JCO 2009**), l'altro è uno studio randomizzato e controllato di ibrutinib verso temsirolimus (**Dreyling, M., Lancet 2015**).

Di seguito si riporta la descrizione degli studi (per la descrizione dello studio di Dreyling fare riferimento al quesito clinico 5).

Hess G et Al. Clin Oncol. 2009;

E' uno studio randomizzato, di fase III, in cui due schemi terapeutici a base di temsirolimus sono stati confrontati, in aperto, rispetto ad una monoterapia a scelta dello sperimentatore. 162 pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante che avevano già ricevuto dai 2 ai 7 possibili trattamenti (agenti alchilanti, antracicline, rituximab e trapianto di cellule staminali ematopoietiche), con Performance Status Karnofsky ≥ 60 , aspettativa di vita maggiore a 3 mesi e lesioni misurabili, sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere nei due bracci di trattamento: temsirolimus per via endovenosa 175 mg/settimana per le prime tre settimane e successivamente una dose di temsirolimus da 75 mg o 25 mg rispetto al braccio di controllo che ha ricevuto un agente chemioterapico in monoterapia (il 42% dei pazienti del braccio di controllo ha ricevuto gemcitabina ev e il 23% fludarabina ev). La durata del trattamento era prevista fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. I pazienti inclusi avevano un'età mediana di 67 anni, in netta maggioranza di sesso maschile, con PS ≥ 80 , in stadio III-IV. Il 32% dei pazienti aveva già ricevuto il trapianto, il 50% aveva ricevuto 1-2 regimi chemioterapici. Il numero mediano dei precedenti trattamenti è stato di tre per i gruppi temsirolimus e di quattro per il gruppo di controllo. La valutazione **indipendente** della **progression free survival** ha mostrato un miglioramento a favore del gruppo temsirolimus 75 mg rispetto al controllo (4.8 vs 1.9 mesi; HR: 0.44; 97.5%CI: 0.25-0.78) mentre la dose di 25 mg non raggiunge la significatività statistica (3.4 vs 1.9 mesi; HR: 0.65; 97.5%CI: 0.39-1.10). L'analisi della **PFS da parte degli sperimentatori** mostra differenze significative per entrambi i dosaggi di temsirolimus rispetto al controllo (il livello di confidenza utilizzato nell'analisi degli sperimentatori è al 95% mentre quello dell'analisi indipendente è al 97.5%). Non sono state osservate differenze significative fra i due bracci di trattamento e il controllo in termini di **sopravvivenza globale** (OS per i due bracci temsirolimus: 12.8 e 10 mesi

Ref.	Tipo studio	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Hess JCO 2009	RCT fase III, in aperto	Temsirolimus	Temsirolimus	monoterapia a scelta dello sperimentatore	PFS	- OS - ORR - tempo alla risposta - durata della risposta	MODERATA
Dreyling, M., et al. Lancet 2015	RCT in aperto, fase III, 280 paz.	Ibrutinib x os 560 mg/die	Temsirolimus e.v. 175 mg al gg 1, 8, e 15 al primo ciclo; 75 mg ai gg 1, 8, and 15 dei successivi cicli di 21 gg.	-----	PFS** (Progression Free Survival)	- ORR (RC+RP) - Overall Survival - Tasso di sopravvivenza a 1 anno - Durata della risposta - Tempo al successivo trattamento - safety	MODERATA

*tassi di risposta e di progressione erano quelli dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)

** PFS definita come intervallo dalla randomizzazione alla progressione di malattia o morte per qualsiasi causa (qualsiasi si verifici prima) come da criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)

vs 9.7 del braccio di controllo) nelle due valutazioni effettuate (luglio 2007 e febbraio 2008). La valutazione indipendente della **risposta obiettiva** ha mostrato una differenza fra temsirolimus (75 mg) e controllo del 20% (ORR: 22% vs 2%; $p=0.0019$), il confronto fra braccio temsirolimus da 25 mg e controllo non ha mostrato differenze significative. Anche per quanto riguarda **il tempo alla risposta e la durata della risposta** non sono state osservate differenze statisticamente significative. Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo temsirolimus sono stati trombocitopenia, astenia, anemia, diarrea e febbre. In particolare la trombocitopenia, l'astenia e la diarrea si sono presentati con maggiore frequenza nel gruppo temsirolimus che in quello a scelta dello sperimentatore ($p \leq 0.041$), mentre la leucopenia si è riscontrata con maggiore frequenza nel gruppo con la terapia a scelta dello sperimentatore ($p \leq 0.036$). Gli eventi avversi, di ogni tipo, di grado III o IV si sono verificati con maggiore frequenza nel braccio trattamento rispetto al controllo (89% vs 68%). Fra questi solo la trombocitopenia si è verificata con un'incidenza maggiore nel gruppo temsirolimus rispetto al controllo ($p=0.02$), mentre la leucopenia si è verificata con maggior frequenza nel gruppo di controllo rispetto a quello di trattamento ($p=0.014$).

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

Studio di Hess (JCO 2009) → MODERATA

- ⇒ **Validità interna:** lo studio è stato condotto in aperto, modalità che potrebbe influenzare l'esito principale: la PFS. Lo studio riporta, però, oltre alla valutazione degli sperimentatori, la valutazione di una commissione indipendente, in cieco rispetto al trattamento assegnato, che ha utilizzato un livello di confidenza più conservativo (97.5%CI) rispetto all'analisi degli sperimentatori (95%CI); pertanto il Panel non ha ritenuto opportuno abbassare la qualità delle evidenze per la conduzione dello studio in aperto.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** non applicabile, i due studi disponibili non sono completamente sovrapponibili, hanno comparator diversi
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
Comparator: Lo studio confronta il nuovo trattamento nelle successive linee di terapia rispetto ad un singolo agente chemioterapico; sebbene uno standard terapeutico non sia chiaramente definito in questo setting, l'utilizzo di un solo agente chemioterapico non corrisponde propriamente a quanto avviene nella pratica clinica, che generalmente prevede l'uso di due farmaci chemioterapici in associazione. Per questo motivo il Panel ha abbassato la qualità delle evidenze di un punto (**downgrade -1**)
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Studio di Dreyling M., et al. Lancet 2015 → MODERATA

- ⇒ **Validità interna:** RCT in aperto su un esito principale, la PFS, che potrebbe risentire della conoscenza del trattamento assegnato, ma l'analisi sulla PFS è stata effettuata anche da una commissione indipendente che era in cieco rispetto al trattamento assegnato.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** è disponibile un solo studio di fase III di confronto verso un trattamento di provata efficacia (**Downgrade -1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** temsirolimus era l'unico disponibile con indicazione terapeutica approvata dopo una linea di terapia.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze:

La qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto) per limiti legati alla trasferibilità dei risultati alla popolazione reale in relazione al comparator utilizzati negli studi.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di temsirolimus nel linfoma mantellare refrattario o recidivato dopo una linea di terapia

Bilancio Benefici/ rischi **SFAVOREVOLE**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato "sfavorevole". In particolare 7 membri hanno espresso un parere "sfavorevole", 5 di incerto e 2 "favorevole".

Raccomanda- zione

La raccomandazione è stata definita come **Negativa Forte**. In particolare 11 componenti si sono espressi con un giudizio di "negativa forte", 2 di "negativa debole" e 1 di "positiva debole".

Raccomandazione

Negativa Forte

Nei pazienti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo 1 linea di terapia, **temsirolimus NON deve** essere utilizzato (se non in casi eccezionali opportunamente documentati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: MODERATA ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: sfavorevole ☹️

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate pazienti con linfoma mantellare (MCL), refrattario o recidivato, dopo una linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare è di circa **40 trattamenti/anno con ibrutinib**.

Mentre per temsirolimus non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare dal trattamento se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Bibliografia

- **Cheah CY1** et al. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(11):1256-69. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5904. Epub 2016 Jan 11.
- **Vose JM1**. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1082-8. doi: 10.1002/ajh.23615.
- **EMA**. Assessment report for Ibrutinib (Imbruvica®). Procedure No.: EMEA/H/C/003791/0000. Luglio 2014. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf
- **EMA**. Assessment report for temsirolimus (Torisel®) Doc. Ref: EMEA/595129/2009. Agosto 2009. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000799/WC500039918.pdf
- NCCN guidelines. Non-Hodgkin's Lymphomas. Versione 2.2016
- Kyle F et Al. Non Hodgkin's lymphoma (Diffuse Large B-cell lymphoma). Clinical evidence 2010; 11:2401.
- Kluin-Nelemans H C et Al. Treatment of Elderly Patients With Mantle Cell Lymphoma. *Seminars in Hematology*. 2011; 48(3): 208-213
- **Wang et al.** Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2013; 369(6)
- **Wang et al.** Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739-745)
- **Dreyling M.** et Al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2015
- **Cheson BD et Al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–86
- **Hoster E et al.** A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–65
- **Hess et al.** Phase III Study to Evaluate Temsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27 :3822-29

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

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 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

Appendice 2.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di ibrutinib e temsirolimus nel linfoma mantellare

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' / RISCHIO FARMACO SPECIFICI e NON	media
Mortalità correlabile al trattamento	8
Tossicità di grado III o IV	8
Interruzione in assenza di progressione	7
Dispnea di grado III-IV	7
Insufficienza renale	6
Astenia di grado IV	6
neutropenia grado IV	6
trombocitopenia di grado IV	6
Anemia di grado IV	5
Iperglicemia di grado III-IV	5

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)

Eventi avversi ematologici classificati secondo i criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL).

