



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

**RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA DEI TUMORI DEL POLMONE E DELLA PLEURA**

**RACCOMANDAZIONI** sull'impiego della chemioterapia nel carcinoma del polmone non a piccole cellule, localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente trattamento chemioterapico

Prima edizione  
ottobre 2007

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
---

**Membri del panel e del Gruppo di coordinamento**

**pag. 2**

**Raccomandazioni**

**pag. 3**

**Bibliografia**

**pag. 15**

## **Membri del panel**

**Regione Emilia-Romagna:** Andrea Ardizzoni, Giancarlo Bisagni, Maurizio Boaron, Davide Bruschi, Luciano Busutti, Cesare Calandri, Quinto Cuzzoni, Franco Falcone, Angelo Gambi, Iva Manghi, Maurizio Marangolo, Alceste Masina, Piero Mazzetti Gaito, Martina Minguzzi, Enzo Pasquini, Venerino Poletti, Rolando Polico, Alfredo Potena, Giulio Rossi, Carlo Vanzo

**Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta:** Sergio Bretti

## **Gruppo di coordinamento metodologico**

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

## **Contributi e ringraziamenti**

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

### **Redazione a cura di**

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

e-mail [rdepalma@regione.emilia-romagna.it](mailto:rdepalma@regione.emilia-romagna.it)

### **Impaginazione a cura di**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.



## PROGRAMMA PRI E-R

### Progetto Appropriately Farmaci Oncologici

La chemioterapia nel carcinoma del polmone non a piccole cellule, localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente trattamento chemioterapico

#### Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con neoplasia del polmone non a piccole cellule, localmente avanzata o metastatica, dopo fallimento di almeno un precedente trattamento chemioterapico contenente platino, quale chemioterapia è indicata?

#### Alternative terapeutiche considerate

- Solo terapia di supporto ottimale (*best supportive care*, BSC)
- Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane o 33-36 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana)
- Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane + acido folico e vitamina B12)
- Erlotinib (150 mg/*die*)

#### Raccomandazione

Nei pazienti con PS 0-1 candidabili a una 2<sup>a</sup> linea di CT una monochemioterapia con docetaxel (alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane o, preferibilmente, alla dose settimanale di 33-36 mg/m<sup>2</sup>) **dovrebbe essere considerata** come trattamento di prima scelta.

#### **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

Nei pazienti con PS 0-1 candidabili a una 2<sup>a</sup> linea di CT, un trattamento con pemetrexed (alla dose di 500 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, con supplemento di acido folico e vitamina B12) **potrebbe essere considerato** come possibile alternativa al trattamento con docetaxel.

#### **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

Nei pazienti con PS 0-1 in progressione dopo trattamento di 1<sup>a</sup> linea, non candidabili a ulteriori chemioterapie infusionali o selezionati per specifiche caratteristiche cliniche e biologiche, e nei pazienti in progressione dopo trattamento di 2<sup>a</sup> linea, **potrebbe essere considerato** un trattamento per OS con ERLOTINIB (alla dose di 150-mg/*die*).

#### **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

## Motivazioni principali

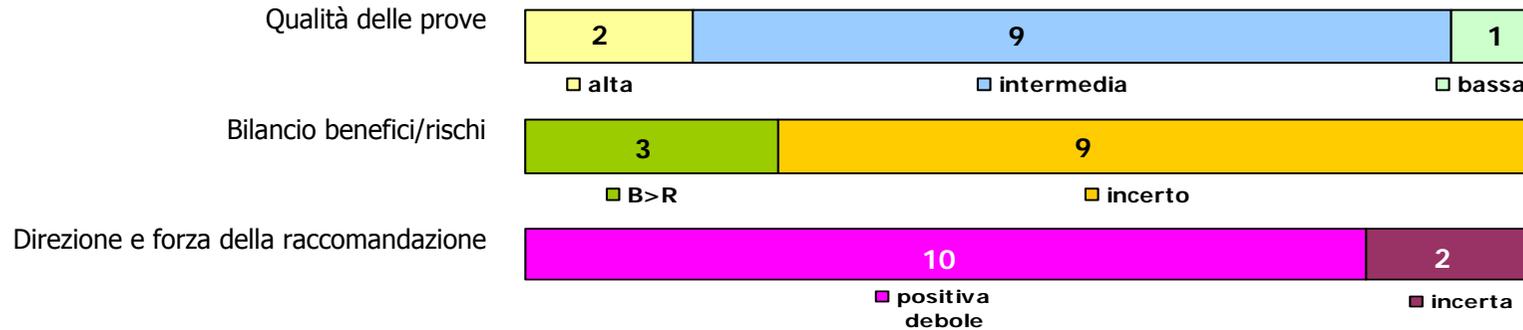
- Le prove a favore dell'utilizzo di una chemioterapia di 2<sup>a</sup> linea con uno dei trattamenti considerati rispetto alla BSC derivano principalmente da 2 RCT: uno ha confrontato un trattamento con docetaxel vs BCS (Shepherd et al., 2000; Dancey et al., 2004); l'altro ha confrontato erlotinib vs placebo (Shepherd et al., 2005; Bezzak et al., 2006). In entrambi gli studi i pazienti trattati hanno avuto un beneficio in termini di sopravvivenza, di intervallo libero di malattia e un miglioramento della qualità di vita rispetto ai pazienti assegnati a BSC o placebo. In entrambi gli studi i pazienti sottoposti a trattamento hanno avuto una frequenza di tossicità piuttosto elevata (ematologica per docetaxel, cutanea e gastroenterica per erlotinib) che ha richiesto una riduzione del dosaggio dei farmaci.
- In 3 RCT docetaxel è stato confrontato con altri trattamenti di monochemioterapia. I risultati di questi *trial* hanno dimostrato che sul versante dell'efficacia docetaxel è superiore a trattamenti con vinorelbina o ifosfamide (Fossella et al., 2000), migliore del trattamento con topotecan in termini di qualità della vita (Ramlau et al., 2006) ed equivalente a pemetrexed per sopravvivenza globale (OS) e libera da progressione (PFS) (Hanna et al., 2004). In questi *trial* i pazienti trattati con docetaxel (prevalentemente con lo schema 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane) hanno presentato maggiore incidenza di tossicità ematologica rispetto ai trattamenti di confronto.
- Nell'unico studio disponibile di confronto diretto tra 2 dei farmaci considerati (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vs pemetrexed), i risultati sono compatibili con una efficacia equivalente, il trattamento con pemetrexed è risultato non inferiore in termini di OS, PFS e qualità della vita, ma con un profilo migliore sul versante della tossicità (in particolare ematologica).
- Una metanalisi di 5 RCT, basata su dati individuali ha dimostrato che lo schema con docetaxel settimanale (alla dose di 33-36 mg/m<sup>2</sup>) confrontato con lo schema trisettimanale (alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup>) è equivalente in termini di efficacia ma con un rischio nettamente ridotto di neutropenia di grado 3-4 e di neutropenia febbrile (Di Maio et al., 2007).
- Le analisi di sottogruppo dello studio di confronto tra erlotinib e placebo hanno suggerito diverse condizioni come possibili modificatori di efficacia del trattamento (mai fumatori, donne, istologia di adenocarcinoma, origine asiatica, positività per EGFR); tuttavia l'unico fattore identificato con una formale analisi statistica dell'interazione con il trattamento sperimentale è risultato il non aver mai fumato. La positività per EGFR come possibile modificatore di efficacia è stata analizzata estesamente, sia utilizzando diversi indicatori di positività, sia esplorando diversi valori soglia. I risultati però non hanno fornito alcuna prova convincente dell'esistenza di un maggiore beneficio del trattamento in nessuna delle condizioni valutate (Clark et al., 2006).

## Studi disponibili

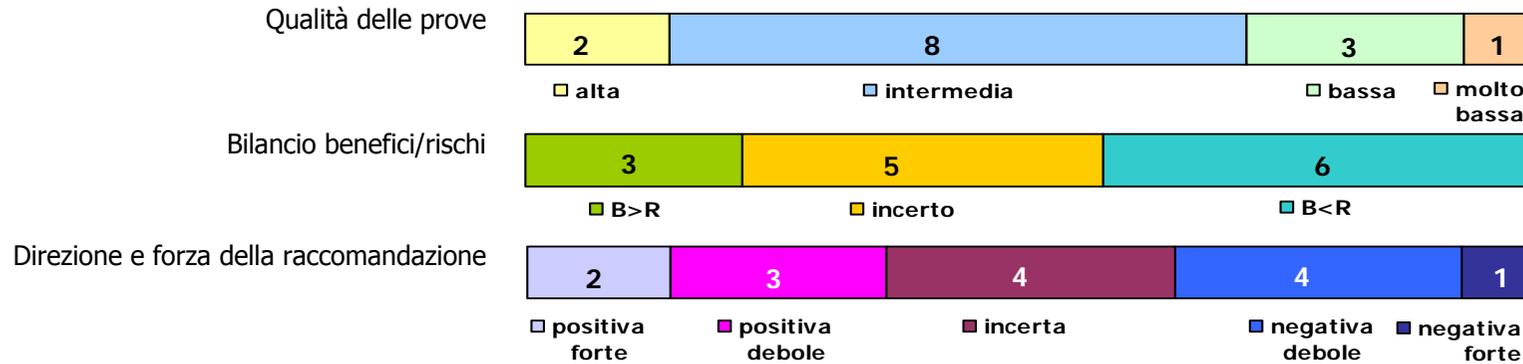
- Due RCT di confronto tra monochemioterapie in confronto a:
  1. BSC (Shepherd *et al.*, 2000; Dancey *et al.*, 2004; n. di pazienti randomizzati = 204)
  2. placebo (Shepherd *et al.*, 2005; Bezzak *et al.*, 2006; Clark *et al.*, 2006; n. pazienti randomizzati = 731)
- Tre RCT di confronto tra docetaxel e altre monochemioterapie:
  1. vinorelbina o ifosfamide (Fossella *et al.*, 2000; n. pazienti randomizzati = 373)
  2. pemetrexed (Hanna *et al.*, 2004; Weiss *et al.*, 2006; studio di non inferiorità con 571 pazienti randomizzati)
  3. topotecan (Ramlau *et al.*, 2006; studio di non inferiorità con 829 pazienti randomizzati)
- Una metanalisi basata su dati individuali di 5 studi randomizzati, per un totale di 865 pazienti, di confronto tra lo schema con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane) e schemi alternativi su base settimanale a dosaggio ridotto a 33-36 mg/m<sup>2</sup> (Di Maio et al., 2007).

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

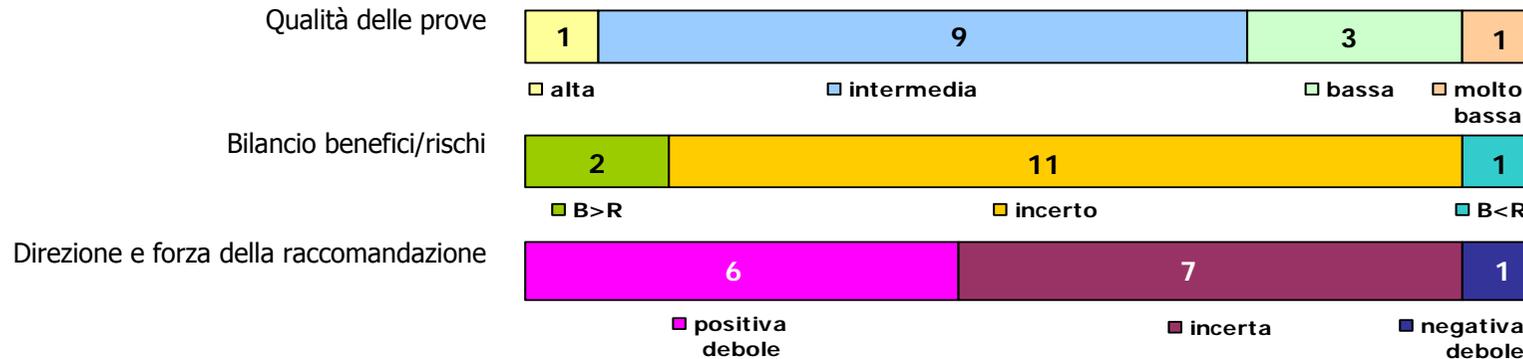
### 1. studi su DOCETAXEL



### 2. studi su PEMETREXED



### 3. studi su ERLOTINIB



## Elementi da considerare nell'applicazione delle raccomandazioni

- In pazienti con neoplasia del polmone non a piccole cellule, localmente avanzata o metastatica, dopo fallimento di almeno un precedente trattamento chemioterapico contenente platino, **una successiva linea di chemioterapia** dovrebbe essere proposta solo dopo approfondita valutazione delle condizioni oncologiche e generali del paziente, ponendo attenzione in particolare al tipo di risposta e tossicità presentata durante precedenti trattamenti, al PS (selezionando preferibilmente pazienti con PS 0-1), alle riserve funzionali (in particolare identificando pazienti fragili) e all'aspettativa di vita.
- I benefici dimostrati negli studi randomizzati di confronto tra trattamenti attivi e BSC su pazienti selezionati sono relativamente modesti in termini di prolungamento della sopravvivenza (intorno a 2-3 mesi) e di qualità della vita, a costo di un incremento della tossicità: l'estensione di questi trattamenti a pazienti meno selezionati potrebbe ridurre ulteriormente il bilancio rischi/benefici.
- Indipendentemente dal tipo di trattamento scelto, attraverso il coordinamento tra le strutture ospedaliere e quelle territoriali al paziente deve essere garantita una completa ed efficace terapia di supporto e palliativa, in grado di controllare al meglio il dolore e i sintomi legati alla progressione della malattia e a consentire una qualità di vita accettabile.
- Nei pazienti candidabili a una 2<sup>a</sup> linea di terapia, la scelta del tipo di trattamento dovrebbe tenere conto, oltre a quanto indicato nelle raccomandazioni, di ulteriori fattori di tipo clinico, economico e sociale.
  
- In particolare si segnalano come criteri aggiuntivi a favore del **docetaxel** come trattamento di prima scelta:
  - la maggiore solidità delle prove di efficacia disponibili, basate su 4 studi randomizzati pubblicati di confronto con BSC o altri trattamenti (per un totale di 1.810 pazienti) e di una metanalisi di 5 studi di confronto tra diversi schemi di somministrazione (per un totale di 865 pazienti);
  - la dimostrazione di una ridotta tossicità ematologica dello schema di docetaxel settimanale rispetto allo schema ogni 3 settimane, senza differenze di efficacia;
  - un profilo di costo-efficacia nettamente più favorevole rispetto agli altri due farmaci valutati (criterio non utilizzato dal *panel* come motivazione principale, ma comunque ritenuto degno di nota).
  
- L'impiego del **pemetrexed** come alternativa al docetaxel potrebbe essere considerato in particolare:
  - in pazienti con importanti controindicazioni all'uso di docetaxel (allergia, precedenti episodi gravi di tossicità midollare);
  - in pazienti che considerino particolarmente indesiderato l'effetto alopecizzante del docetaxel (criterio rivalutato dal panel in sede di discussione).
- Ulteriori elementi che dovrebbero essere considerati prima di decidere un trattamento con pemetrexed sono:
  - la disponibilità di un unico studio randomizzato di non inferiorità rispetto al docetaxel;
  - i rischi elevati del trattamento somministrato senza un'adeguata terapia di supporto con acido folico e vitamina B12;
  - il rischio di alcune tossicità (epatica, con aumento di ALT);
  - un profilo di costo-efficacia particolarmente elevato rispetto al docetaxel (secondo un'analisi pubblicata dal NICE, il costo per QALY oscillerebbe tra 450.000 e 1.500.000 sterline) (NICE, 2007a).

- L'impiego di **erlotinib** potrebbe essere considerato in particolare:
  - in pazienti che, pur essendo ancora in condizioni generali discrete, non siano candidabili ad ulteriori chemioterapie infusionali di 2<sup>a</sup> linea;
  - in pazienti mai fumatori o che presentino più caratteristiche possibilmente in grado di aumentarne l'efficacia (ad esempio donne, istologia di adenocarcinoma, presenza di mutazioni o alta polisomia del gene EGFR);
  - in pazienti in condizioni sociali che pregiudichino l'accesso alle strutture per sottoporsi a terapie infusionali, ma che potrebbero essere gestiti con un trattamento per OS.
- Altri elementi che dovrebbero essere considerati prima di decidere un trattamento con erlotinib sono:
  - la disponibilità di un unico studio randomizzato di confronto con placebo;
  - i rischi di tossicità cutanea e gastroenterica;
  - un profilo di costo-efficacia particolarmente elevato rispetto al docetaxel (secondo un'analisi pubblicata dal NICE, il costo per QALY oscillerebbe tra 31.000 e 70.000 sterline, ma i pochi dati disponibili, basati su confronti indiretti, potrebbero essere compatibili con una situazione di maggiore efficacia e minore costo del docetaxel) (NICE, 2007b).

### Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole

- Il paziente dovrebbe ricevere adeguate informazioni sulla sua malattia, sulla prognosi e, se richiesto, una valutazione ponderata dell'aspettativa e della qualità di vita, tenendo conto del livello di comprensione del paziente e dell'impatto psicologico.
- La proposta di una 2<sup>a</sup> linea di terapia deve essere accompagnata da una chiara e completa informazione sulle alternative terapeutiche disponibili (incluse le terapie di supporto), sull'entità dei possibili benefici, sul rischio e sulla gravità degli eventi avversi, e sulle implicazioni che tutto ciò potrà avere sulla qualità di vita.
- Indipendentemente dalla scelta terapeutica, al paziente e ai familiari devono essere fornite assicurazioni sulla continuità assistenziale e garanzie sui trattamenti palliativi e di supporto, e tutte le informazioni utili alla gestione della malattia (tipo di servizi disponibili a livello territoriale e modalità di accesso).

### Ulteriori considerazioni proposte dal panel multidisciplinare

- Lo schema di docetaxel proposto (33-36 mg/m<sup>2</sup> settimanale) non è attualmente indicato in scheda tecnica sebbene siano stati pubblicati diversi studi e una metanalisi che indicano una efficacia equivalente e una ridotta tossicità rispetto allo schema standard (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane).
- Considerato l'incerto bilancio tra i benefici e i rischi e i costi dei trattamenti di 2<sup>a</sup> linea attualmente disponibili, il panel ritiene che questi pazienti dovrebbero essere invitati a partecipare a studi clinici, preferibilmente di tipo pragmatico e indipendente, centrati su quesiti considerati di particolare rilievo per il SSN, includendo anche valutazioni di costo efficacia e di qualità della vita.

**Tabella Studi DOCETAXEL vs BSC**

Autore (rivista, anno)	a) Trattam. sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Sopravvivenza N. eventi/totale HR (IC 95%)	PFS HR (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) e durata risposta	Qualità della vita	Tossicità (grado III-V) Interruzione tratt. Mortalità x tratt.
Shepherd <i>et al.</i> JCO, 2000	a) Docetaxel (D, n = 104): - 100 mg/m <sup>2</sup> (D100, n = 49) - 75 mg/m <sup>2</sup> , (D75, n = 55), infusione IV in 1 h, ogni 3 settimane (n = 104)  b) <i>Best supportive care</i> (BSC) (n = 100)	Età mediana = 61 anni ( <i>range</i> : 37-76)  Sesso (M): 69%  PS 0-1: 76%  Stadio IV: 77%  N. precedenti chemioterapie: 1 solo trattamento: 74%  Precedente risposta: completa o parziale: 33.7%	<i>Endpoint primario</i> sopravvivenza globale  <i>Endpoint secondari</i> sopravvivenza libera da progressione risposta globale e durata risposta (solo nel braccio D) tossicità qualità della vita: LCSS (USA) EORTC (Europa)	<i>Sopravv. mediana:</i> a) 7 mesi D100 = 5.9 m. D75 = 7.5 m. b) 4.6 mesi  <i>Sopravv. 1 anno:</i> a) 29% D100 = 19% D75 = 37%  p (logrank) = 0.047 D100 vs b) = 0.78 D75 vs b) = 0.01	PFS mediana: a) 10.6 sett. b) 6.7 sett.  p = 0.001 (no differenza tra D100 e D75)	a) Docetaxel: - risp. complete: 0% - risposte parziali: 7.1% (su 84 pz valutabili) 5.8% (su 103 pz. <i>intention to treat</i> ) no differenze tra D100 e D75 - durata risposta (settimane): totale: 26.1 D100 = 23.9 D75 = 26.1	(vedi Dancey <i>et al.</i> , 2004)	(solo x D) <i>Tossicità midollare</i> Neutropenia D100 = 86% D75 = 67%  Anemia D100 = 16% D75 = 5.5% Neutropenia febbrile D100 = 22.4% D75 = 1.8%  Stomatite D100 = 4.1% D75 = 1.8% <i>Interruz. trattamento (n. cicli mediano)</i> D100 = 2 cicli D75 = 4 cicli <i>Mortalità x trattamento</i> D = 6 (5.8%) D100 = 5/49 D75 = 1/55

**Tabella Studi DOCETAXEL vs BSC (continua)**

Autore (rivista, anno)	a) Trattam. sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Qualità della vita
Dancey <i>et al.</i> Lung Cancer, 2004	vedi Shepherd <i>et al.</i> , 2000	vedi Shepherd <i>et al.</i> , 2000	vedi Shepherd <i>et al.</i> , 2000 + qualità della vita  <i>Scala primaria:</i> LCSS scala paziente (6 sintomi) scala osservatore (6 sintomi)  <i>Scala secondaria:</i> EORTC QLQ-C30 + LC13	<p><i>Analisi principale con mixed effect model</i> (tutti i pazienti con misurazione basale e almeno una misurazione successiva), standardizzata per un set di covariate</p> <p>Scala paziente per:                      - dolore riferito: D &lt; BSC (p &lt; 0.005); D100 &lt; BSC (p &lt; 0.003); D75 vs BSC (p = n.s.)                      - <i>Total LCSS score</i>: D100 migliore di BSC (p = 0.09)                      - LCSS <i>score</i> per appetito: D100 migliore di BSC (p = 0.10)                      - LCSS <i>score</i> per <i>fatigue</i>: D100 migliore di BSC (p = 0.09)</p> <p>Scala osservatore per:                      - <i>fatigue</i>: D migliore di BSC (p = 0.07)                      - dolore: D migliore di BSC (p = 0.08)</p> <p><i>Analisi di sensibilità con ANCOVA</i> (solo su pazienti con misurazioni basale e di fine osservazione), standardizzata per un set di covariate: confermato minore dolore con scala paziente nel gruppo D e nel gruppo D100 vs BSC  <i>Score</i> migliore per <i>QoL today</i> nel gruppo D100 vs BSC</p> <p><i>Analisi con mixture model</i>, che includevano anche i pazienti con dati mancanti: conferma dei risultati principali</p> <p>Numerosi <i>endpoint</i> e confronti eseguiti. Nessun vantaggio significativo per alcun confronto tra D75 e BSC (gli autori ipotizzano che nel gruppo D100, che ha avuto una mortalità simile a quella del BSC e maggiore rispetto a D75, potrebbero essere stati persi per l'analisi di QoL i pazienti più fragili e compromessi. Ciò potrebbe aver comportato un possibile effetto di selezione positiva sui pazienti inclusi nell'analisi di QoL per il gruppo D100).</p>

**Tabella Studi DOCETAXEL vs PEMETREXED**

Autore (rivista, anno)	a) Trattam. sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Sopravvivenza N. eventi/totale HR (IC 95%)	PFS HR (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) e durata risposta	Qualità della vita	Tossicità (grado III-V) Interruzione tratt. Mortalità x tratt.
Hanna <i>et al.</i> JCO, 2004)	<p>a) Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> x IV (in 10 minuti) ogni 21 gg + acido folico (350-1.000 µg x OS, 1-2 settimane prima della chemioterapia) + vitamina B12 (1.000 µg x IM, 1-2 settimane prima della chemioterapia) + desametasone (4 mg x 2 al gg x OS nei 3 gg intorno alla terapia)</p> <p>b) Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> x IV (in 1 h) ogni 21 gg + desametasone (8 mg x 2 al gg x OS nei 3 gg intorno alla terapia)</p>	<p>Età mediana: 58 anni (<i>range</i>: 22-87)</p> <p>PS 0-1: 88%</p> <p>Stadio IV: 75%</p> <p>Precedenti chemioterapie: - platino: 91% - docetaxel: 27%</p> <p>Precedente risposta: completa o parziale: 36%</p>	<p><i>Endpoint primario</i> sopravvivenza globale</p> <p><i>Endpoint secondari</i> sopravvivenza libera da progressione tempo alla progressione tempo al fallimento del trattamento risposta globale durata risposta tossicità qualità della vita: riferita (ASBI) osservata (LCCS)</p>	<p>Decessi: a) ?/283 b) ?/288</p> <p>Mediana sopravvivenza: a) 8.3 mesi b) 7.9 mesi</p> <p>Sopravvivenza 1anno: a) 29.7% b) 29.7%</p> <p>HR = 0.99 (0.82-1.20)</p>	<p>Progressioni: a) ?/283 b) ?/288</p> <p>PFS mediana: a) 2.9 mesi b) 2.9 mesi</p> <p>HR = 0.97 (0.82-1.16)</p>	<p>a) Risposta globale: 9.1% miglioramento stabile: 45.8% durata mediana: 4.6 mesi</p> <p>b) Risposta globale: 8.8% miglioramento stabile: 46.4% durata mediana: 5.3 mesi</p>	<p>Dati disponibili x: a) 227/283 (80.2%) b) 247/288 (85.8%)</p> <p>Valutazione riferita (ASBI): a) migliorati = 21.2% peggiorati = 33.0% b) migliorati = 21.5% peggiorati = 27.9% (p = 0.145)</p> <p>Valutazione osservata (LCCS): a) miglioramento/stabilizzazione x: - anoressia (55.6%) - <i>fatigue</i> (54.8%) - dispnea (63.6%) b) miglioramento/stabilizzazione x: - anoressia (60.9%) - <i>fatigue</i> (56.7%) - dispnea (59.9%) (p = ns)</p>	<p>Neutropenia: a) 5.3% b) 40.2% p = 0.001</p> <p>Anemia: a) 4.2% b) 4.3% p = 0.99</p> <p>Trombocitopenia: a) 1.9% b) 0.4% p = 0.116</p> <p>Neutropenia febbrile: a) 1.9% b) 12.7% p = 0.001</p> <p>Stomatite: a) 1.1% b) 1.1% p = 0.99</p> <p>Dose ricevuta/prevista: a) 96.6% b) 94.4%</p> <p>Mortalità x trattam. a) n = 3 b) n = 5</p>

**Tabella Studi DOCETAXEL vs altre monochemioterapie**

Autore (rivista, anno)	a1) e a2) Trattamento sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Sopravvivenza N. eventi/totale HR (IC 95%)	PFS HR (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) e durata risposta	Qualità della vita	Tossicità (grado III-V) Interruzione tratt. Mortalità x tratt.
Fossella <i>et al.</i> JCO, 2000	a1) Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> , (D100, n = 125) a2) Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , (D75, n = 125) infusione IV in 1 h, ogni 3 settimane b) Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> , (V, n = 89) infusione IV nei gg 1, 8, 15 ogni 3 settimane) o ifosfamide 2 g/m <sup>2</sup> /die (I, n = 34) nei gg 1-3 ogni 3 settimane (V/I, n = 123)	Età mediana = 60 anni Sesso (M): 82% PS 0-1: 83% Stadio IV: 89% Istologia: adenocarcinoma: 50% Precedenti chemioterapie: - ≥2: 30% - paclitaxel: 38% Precedente risposta: completa o parziale o stabile: 70%	Endpoint primario sopravvivenza globale Endpoint secondari sopravvivenza libera da progressione risposta globale e durata risposta tossicità qualità della vita: (LCSS)	Sopravv. mediana su pop. ITT (mesi): a1) 5.5 mesi a2) 5.7 mesi b) 5.6 mesi Non presentato confronto con Logrank test, non stimato HR Presentate analisi secondarie di sopravvivenza, con <i>follow up</i> troncato anche per cambio terapia. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i 3 gruppi	PFS mediana (settimane): a1) 8.4 sett. a2) 8.5 sett. b) 7.9 sett. Confronti (Logrank): D100 vs V/I: p = 0.044 D75 vs V/I: p = 0.093	a1) D100: risposte complete: 0% risposte parziali: 10.8% durata (mediana): 7.5 mesi a2) D75: risposte complete: 0% risposte parziali: 6.7% durata (mediana): 9.1 mesi b) V/I: risposte complete: 0% risposte parziali: 0.8% (1 paziente) durata (mediana): 5.9 mesi Confronti (Fisher test): D100 vs V/I: p = 0.001 D75 vs V/I: p = 0.036	Non riportata in questo articolo (rimanda a un successivo articolo)	Tossicità <i>midollare</i> Neutropenia (IV) D100 = 77% D75 = 54% V/I = 31% Neutropenia febbrile (IV) D100 = 12% D75 = 8% V/I = 1% Interruzione <i>trattamento</i> D100 = 13% D75 = 7% V/I = 4% Mortalità x <i>trattam.</i> D100 = 2% D75 = 0% V/I = 2%

**Tabella Studi DOCETAXEL vs altre monochemioterapie (continua)**

Autore (rivista, anno)	a) Trattam. sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Sopravvivenza N. eventi/tot HR (IC 95%)	PFS HR (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) e durata risposta	Qualità della vita	Tossicità (grado III-V) Interruzione tratt. Mortalità x tratt.
Ramlau <i>et al.</i> JCO, 2006	a) Topotecan 2.3 mg/m <sup>2</sup> , gg 1-5 (n = 414)  b) Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , infusione IV in 1 h, ogni 3 settimane x almeno 4 cicli (a meno di progressione di malattia) (n = 125)	Età mediana = 59 anni ( <i>range</i> = 24-84)  Sesso (M): 75%  PS 0-1: 85%  Stadio IV: 73%  Istologia: adenocarcinoma: 41.5%  Precedente chemioterapia con platino: 96.5%  Tempo alla progressione da precedente CT >90 gg: 43%	<i>Endpoint primario</i> sopravvivenza a 1 anno  <i>Endpoint secondari</i> sopravvivenza globale sopravvivenza libera da progressione risposta globale e durata risposta tempo alla risposta tossicità qualità della vita: (LCSS)	<i>Sopravvivenza mediana (settim.)</i> a) 28 settimane b) 31 settimane Logrank p = 0.057  <i>Sopravvivenza a 1 anno</i> a) 25% b) 29%	PFS mediana (settimane): a) 11 settimane b) 13 settimane Logrank p = 0.02	a) Topotecan: risposte complete: 0% risposte parziali: 5% durata (mediana): 23 settimane  b) Docetaxel 75: risposte complete: 1 pz risposte parziali: 4% durata (mediana): 25 settimane	Confronto basato sull'area sotto la curva (AUC) dello <i>score</i> di qualità della vita misurato durante lo studio  I risultati dimostrano una qualità della vita migliore nel gruppo docetaxel, con AUC mediano: a) 45.6 b) 52.4 P <0.0001	<i>Tossicità midollare</i>  Neutropenia a) 50% b) 60%  Trombocitopenia a) 26% b) 7%  Anemia a) 26% b) 10%  Neutropenia febbrile a) 4% b) 3%  <i>Interruz. trattamento</i> % pazienti con 2, 3, 4 cicli: a) 83, 54, 39 b) 87, 63, 54  <i>Mortalità x trattam.</i> a) 2% b) 2%

**Tabella Studi ERLOTINIB vs placebo**

Autore (rivista, anno)	a) Trattam. sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Sopravvivenza N. ev/tot HR (IC 95%)	PFS HR (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) e durata risposta	Qualità della vita	Tossicità (grado III-V) Interruzione tratt. Mortalità x tratt.
Shepherd <i>et al.</i> NEJM, 2005	a) Erlotinib 150 mg/die x OS (ridotto a 100 mg/die a seguito di diarrea o rash cutaneo grave) b) Placebo	Età mediana: 61 anni ( <i>range</i> : 32-89) PS 0-1: 66% Mai fumatori: 20% EGRF: + 25% - 19% ? 56% Precedenti chemioterapie: 1 regime: 50.5% 2+ regimi: 49.5% Precedente risposta: completa o parziale: 38%	Endpoint primario sopravvivenza globale Endpoint secondari sopravvivenza libera da progressione risposta globale durata risposta tossicità qualità della vita (EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13)	Decessi: a) 378/488 b) 209/243 Mediana sopravvivenza: a) 6.7 mesi b) 4.7 mesi HR = 0.70 (0.58-0.85) Analisi di sottogruppo: fumatori o ex (HR = 0.9, 0.7-1.0) mai fumatori (HR = 0.4, 0.3-0.6)	Progressioni: a) 450/488 b) 232/243 PFS mediana: a) 2.2 mesi b) 1.8 mesi HR = 0.61 (0.51-0.74)	a) risp. completa: 0.7% risposta parziale: 8.2% mediana: 7.9 mesi b) risposta completa o parziale: <1%	Tempo mediano al deterioramento (>10 punti) per: tosse a) 4.9 mesi b) 3.7 mesi (p = 0.04) dispnea a) 4.7 mesi b) 2.9 mesi (p = 0.03) dolore a) 2.8 mesi b) 1.9 mesi (p = 0.04)	a) Erlotinib rash cutaneo: 76% (9%) diarrea: 55% (6%) tossicità polmonare: 6% (<2%) interruzione del trattamento: 27% mortalità per polmonite: 1 pz b) Placebo rash cutaneo: 17% (0%) diarrea: 19% (<1%) tossicità polmonare: 6% (<1%) interruzione del trattamento: 5% mortalità per polmonite: 1 pz

**Legenda**

**HR:** Hazard Ratio

**OS:** sopravvivenza globale

**PFS:** sopravvivenza libera da malattia

**QoL:** qualità della vita

## Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

## Descrizione analitica dei principali studi considerati

- Un solo **studio di confronto tra docetaxel e terapia di supporto** (BSC) è stato identificato. In questo RCT (Shepherd *et al.*, 2000) 204 pazienti con malattia polmonare avanzata e precedentemente trattati con chemioterapie contenenti platino sono stati randomizzati a ricevere la monochemioterapia (100 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel, poi ridotti a 75 mg/m<sup>2</sup> a causa di un eccesso di morti tossiche) o BSC. La sopravvivenza a un anno del braccio trattato risulta essere aumentata rispetto al gruppo di controllo (29% *vs* 19%, *p* = 0.047), in particolare nel sottogruppo trattato con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, a fronte di una frequenza di tossicità ematologica piuttosto elevata. Inoltre il trattamento con docetaxel dimostrerebbe un *trend* verso un minore deterioramento della qualità della vita (QoL) rispetto alla BSC (Dancey *et al.*, 2004).
- Un ulteriore **studio di valutazione di monochemioterapia** (Shepherd *et al.*, 2005) ha confrontato erlotinib 150 mg/die (*n* = 488) *vs* placebo (*n* = 243) evidenziando un vantaggio di sopravvivenza globale (HR = 0.70; 95% IC 0.58-0.85), di sopravvivenza libera da progressione, risposta globale e qualità della vita (dati in tabella) nel braccio trattato con erlotinib. L'elevata tossicità cutanea e gastrointestinale però hanno richiesto una riduzione del dosaggio del farmaco (a 100mg/die).
- In 3 RCT docetaxel è stato confrontato con altri schemi di chemioterapia. In **uno studio** (Fossella *et al.*, 2000) i 462 pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> (*n* = 125) o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (*n* = 125) o come gruppo di controllo vinorelbina (*n* = 89) o ifosfamide (*n* = 123). La sopravvivenza mediana risulta simile tra i gruppi, anche se il confronto a 1 anno dimostra un miglioramento di sopravvivenza nel gruppo D75 rispetto al controllo (32% *vs* 19%; *p* = 0.25). Nello **studio di confronto docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> con topotecan orale** (Ramlau *et al.*, 2006), la sopravvivenza a 1 anno è stata 25.1% con topotecan e 28.7% con docetaxel. La differenza rientra nei valori predefiniti dallo studio di non inferiorità del topotecan *vs* docetaxel. Benché non significativo (sopravvivenza mediana 28 *vs* 31 settimane; *p* = 0.057) il tasso di sopravvivenza risulta essere più elevato con docetaxel durante l'intero *follow up*. Inoltre la qualità della vita risulta migliore nel gruppo con docetaxel. La neutropenia è più frequente nel gruppo docetaxel (60% *vs* 50%), mentre anemia e trombocitemia in quello topotecan (26% *vs* 10% e 26% *vs* 7%, rispettivamente). Nel **terzo studio** (Hanna *et al.*, 2004) è stata dimostrata la non inferiorità del pemetrexed rispetto al docetaxel con sopravvivenza a 1 anno del 30% in entrambi i gruppi (HR = 0.99; 95% IC 0.82-1.20). Il trattamento con pemetrexed determina però una frequenza significativamente più bassa di tossicità midollare nel trattamento di 2<sup>a</sup> linea.

## Bibliografia

- Bezzak A., Tu D., Seymour L., Clark G., Trajkovic A., Zukin M., Ayoub J., Lago S., de Albuquerque Ribeiro R., Gerogianni A., Cyjon A., Noble J., Laberge F., Chan R.T., Fenton D., von Pawel J., Reck M., Shepherd F.A.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*, 24: 3831-3837, 2006.
- Camps C., Massuti B., Jimenez A., Maestu I., Gomez R.G., Isla D., Gonzalez J.L., Almenar D., Blasco A., Rosell R., Carrato A., Vinolas N., Batista N., Giron C.G., Galan A., Lopez M., Blanco R., Provencio M., Diz P., Felip E.; Spanish Lung Cancer Group. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pre-treated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol*, 17: 467-472, 2006.
- Chen Y.M., Shih J.F., Perng R.P., Tsai C.M., Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest*, 129: 1031-1038, 2006.
- Clark G.M., Zborowski D.M., Culbertson J.L., Whitehead M., Savoie M., Seymour L., Shepherd F.A. Clinical utility of epidermal growth factor receptor expression for selecting patients with advanced non-small cell lung cancer for treatment with erlotinib. *J Thorac Oncol*, 1: 837-846, 2006.
- Dancey J., Shepherd F.A., Gralla R.J., Kim Y.S. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*, 43:183-194, 2004.
- Di Maio M., Perrone F., Chiodini P., Gallo C., Camps C., Schuette W., Quoix E., Tsai C.M., Gridelli C. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 25: 1377-1382, 2007.
- Fossella F.V., DeVore R., Kerr R.N., Crawford J., Natale R.R., Dunphy F., Kalman L., Miller V., Lee J.S., Moore M., Gandara D., Karp D., Vokes E., Kris M., Kim Y., Gamza F., Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 18: 2354-2362, 2000.
- Gridelli C., Gallo C., Di Maio M., Barletta E., Illiano A., Maione P., Salvagni S., Piantedosi F.V., Palazzolo G., Caffo O., Ceribelli A., Falcone A., Mazzanti P., Brancaccio L., Capuano M.A., Isa L., Barbera S., Perrone F. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer*, 91: 1996-2004, 2004.
- Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V., Pereira J.R., De Marinis F., von Pawel J., Gatzemeier U., Tsao T.C., Pless M., Muller T., Lim H.L., Desch C., Szondy K., Gervais R., Shaharyar, Manegold C., Paul S., Paoletti P., Einhorn L., Bunn P.A. Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22: 1589-1597, 2004.
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Final Appraisal Determination - Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. February 2007a (su <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=406908> - ultima consultazione il 12/10/2007).
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Final Appraisal Determination - Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. February 2007b (su <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=414794> - ultima consultazione il 12/10/2007).
- Ramlau R., Gervais R., Krzakowski M., von Pawel J., Kaukel E., Abratt R.P., Dharan B., Grotzinger K.M., Ross G., Dane G., Shepherd F.A. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pre-treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 24: 2800-2807, 2006.

- Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R., Mattson K., Gralla R., O'Rourke M., Levitan N., Gressot L., Vincent M., Burkes R., Coughlin S., Kim Y., Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18: 2095-2103, 2000.
- Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maoleekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M., Dediu M., Findlay B., Tu D., Johnston D., Bezjak A., Clark G., Santabarbara P., Seymour L.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353: 123-132, 2005.
- Schuette W., Nagel S., Blankenburg T., Lautenschlaeger C., Hans K., Schmidt E.W., Dittrich I., Schweisfurth H., von Weikersthal L.F., Raghavachar A., Reissig A., Serke M. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol*, 23: 8389-8395, 2005.
- Weiss G.J., Langer C., Rosell R., Hanna N., Shepherd F., Einhorn L.H., Nguyen B., Paul S., McAndrews P., Bunn P.A. Jr, Kelly K. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 24: 4405-4411, 2006. *Oncol*, 21: 2636-2644, 2003.