



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

## ***Crizotinib***

**Tumore del polmone  
Non Small Cell Lung Cancer,  
localmente avanzato o metastatico, ALK positivo**

**Raccomandazioni evidence-based**

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n. 49  
luglio 2015

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**



**Regione Emilia-Romagna**

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

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

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO* - Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER*

### Area Farmaco e Dispositivi Medici, Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

.....

© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

#### Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Crizotinib - Tumore del polmone, Non Small Cell Lung Cancer, localmente avanzato o metastatico, ALK positivo. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali*, luglio 2015

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

XALKORI è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti con **carcinoma polmonare non a piccole cellule** (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, positivo per ALK, in progressione dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino, è raccomandabile l'utilizzo in monoterapia di **crizotinib**?

### Raccomandazione

#### Positiva forte

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, positivo per ALK, in progressione dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino, **crizotinib deve essere** utilizzato (nella maggior parte dei pazienti)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: favorevole** 😊

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di crizotinib in monoterapia nel **70-80%** dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per ALK, in progressione dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino.

Nota: La proteina di fusione EML4-ALK è presente approssimativamente nel **3-5% dei NSCLC**, a seconda della popolazione studiata e della metodica utilizzata. Soprattutto nell' adenocarcinoma.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### *Quesito clinico*

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, positivo per ALK, in progressione dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino, è raccomandabile l'utilizzo in monoterapia di crizotinib?

### Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

#### **Shaw AT et Al. NEJM 2013.**

Studio RCT multicentrico di fase III in aperto in cui 347 pazienti, PS 0-2, affetti da NSCLC positivo per ALK stadio IIIB-IV, già precedentemente sottoposti ad un **trattamento con un derivato del platino**, sono stati randomizzati 1:1 a ricevere crizotinib (250 mg 2volte al dì per os) o chemioterapia ev (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>) ogni 21 gg. Ai pazienti che in corso di chemioterapia fossero andati in progressione, era permesso il cross over. Obiettivo principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un panel indipendente. Secondari la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta (RR), valutato dal panel indipendente, la tossicità e i patient-reported outcomes. Dopo un follow-up mediano di 12.2 mesi la **PFS mediana** rivalutata in modo indipendente era di **7.7 mesi** per crizotinib e di **3.0 mesi** per i pazienti trattati con chemioterapia (HR 0.49; 95%CI 0.37-0.64; P<0.001). Nell'analisi per sottogruppi, il vantaggio di crizotinib era significativo sia rispetto pemetrexed (HR 0.59; 95%CI 0.43-0.80; P<0.001) che rispetto docetaxel (HR 0.30; 95%CI 0.21-0.43; P<0.001). Nella popolazione ITT, il tasso di risposta è stato significativamente migliore per crizotinib (65%) rispetto la chemioterapia (20%). L'interim analisi della sopravvivenza non ha mostrato una differenza significativa tra crizotinib e chemioterapia (HR 1.02; 95%CI 0.68-1.54; P=0.54) verosimilmente a causa del cross over concesso, che ha interessato il 64% dei pazienti sottoposti alla chemioterapia.

La tossicità più frequente nel braccio con crizotinib è stata rappresentata da alterazioni della vista, seguita poi da diarrea, nausea, vomito, stipsi, incremento degli enzimi epatici. L'incidenza degli eventi avversi di grado 3 o 4 è stata simile nei due gruppi: 33% con crizotinib e 32% con la chemioterapia. Le morti attribuite al trattamento sono state 3 nel gruppo sottoposto a crizotinib e 1 in quello trattato con chemioterapia.

**Validità interna:** niente da rilevare

**Coerenza tra studi:** unico studio di fase III disponibile

**Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

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

## Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

*Bilancio  
Benefici rischi*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**. (votazione: 10 favorevole)

*Forza della  
raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. (votazione: 9 positiva forte, 1 positiva debole).

## Raccomandazione

**Positiva  
forte**

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, positivo per ALK, in progressione dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino, **crizotinib deve essere** utilizzato (nella maggior parte dei pazienti)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: favorevole** 😊

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di crizotinib in monoterapia nel **70-80%** dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in stadio avanzato, positivo per ALK, in progressione dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino.

Nota: La proteina di fusione EML4-ALK è presente approssimativamente nel **3-5% dei NSCLC**, a seconda della popolazione studiata e della metodica utilizzata. Soprattutto nell' adenocarcinoma.

## Bibliografia

EMA. EPAR Assessment Report for Crizotinib, XALKORI® 20 EMA/342496/2014. March 2014

Shaw A.T. Et Al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.

### 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](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di crizotinib in monoterapia
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione