



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **69** DEL **- 8 LUG. 2019**

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 27 su nuovi farmaci oncologici.

## NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.27, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 16 maggio 2019, relativa ai medicinali per il trattamento del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) – linee successive alla prima: Atezolizumab (Tecentriq - Registered); Nivolumab (Opdivo - Registered); Pembrolizumab (Keytruda - Registered); Nintedanib (Vergatef - Registered).

---

## IL DIRETTORE GENERALE AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTA** la D.G.R. 21.1.2019, n. 36 “Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali” laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l’*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l’adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all’Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;
- VISTI** i propri decreti n. 28 del 15.2.2018 e n. 2 del 8.1.2019 relativi al Gruppo di Lavoro sui farmaci oncologici” nell’ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) istituito per la predisposizione e l’aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci oncologici da sottoporsi alla valutazione finale della suddetta CTRF;
- VISTO** il proprio decreto n. 86 del 31.8.2016 recante “Commissione Tecnica Regionali Farmaci: recepimento delle Raccomandazioni *evidence-based* n. 21 e 22 su nuovi farmaci oncologici”, in particolare l’Allegato A “Raccomandazioni Evidence Based - Nivolumab (Opdivo- Registered) - Indicazioni in esame: carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti”;
- ESAMINATA** la Raccomandazione *evidence-based* n.27, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 16.5.2019.

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 27, su nuovi farmaci oncologici per il trattamento del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) – linee successive alla prima: Atezolizumab (Tecentriq - Registered); Nivolumab (Opdivo - Registered); Pembrolizumab (Keytruda - Registered); Nintedanib (Vergatef - Registered), licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di precisare che la Raccomandazione *evidence-based* n. 21 riferita al farmaco oncologico Nivolumab (Opdivo - Registered) già recepita con proprio decreto 86 del 31.8.2016, Allegato A deve intendersi superata dalla Raccomandazione *evidence-based* n. 27 oggetto del presente atto;
3. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



to Dr. Domenico Mantoan



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

**RACCOMANDAZIONE**

***Tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) – linee successive alla prima***

**ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)**

Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con atezolizumab, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore EGFR o con tumori positivi per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare

**NIVOLUMAB (OPDIVO®)**

Trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti

**PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)**

Trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS  $\geq 1$  % e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere Keytruda®

**NINTEDANIB (VERGATEF®)**

Trattamento, in associazione con docetaxel, di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea

**Raccomandazione n. 27**

Data redazione: maggio 2019

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici**

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex D.G.R. n. 36/2019,  
nella seduta del 16 maggio 2019



**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici  
Membri (votanti)**

APRILE GIUSEPPE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BASSAN FRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 7 Pedemontana
BELLOMETTI SIMONA AURELIA	Direttore Sanitario Azienda Zero
CAVASIN FRANCESCO	Medico di Medicina Generale - SIMG
CONTE PIERFRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova-(Coordinatore)
COSTA ENRICO	UOC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DEL GIUDICE AUGUSTA	Rappresentante Associazione Noi e il cancro - Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESE ANNALISA	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
FIGOLI FRANCO	Cure palliative e Governo Clinico dell'assistenza primaria - Azienda ULSS 7 Pedemontana
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto FederAnziani
GORI STEFANIA	Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
GRION ANNAMARIA	Direttore Dipartimento Interaziendale Politiche del Farmaco - Azienda ULSS 6 Euganea - Padova
LEONE ROBERTO	Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MILELLA MICHELE	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MORANDI PAOLO	Direttore UOC Oncologia Medica Azienda ULSS 3 Serenissima - Ospedale Dell'Angelo - Mestre - Venezia
PALOZZO ANGELO CLAUDIO	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera IOV IRCCS Padova
PASINI FELICE	Responsabile Oncologia Medica - Ospedale Pederzoli - Peschiera del Garda (VR)
PERTILE PAOLO	Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche Università degli Studi di Verona
SAVA TEODORO	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 6 Euganea - Cittadella - Camposampiero (PD)
SCROCCARO GIOVANNA	Direttore Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
VICARIO GIOVANNI	Direttore UOC Oncologia Medica – Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Ospedale di Castelfranco (TV)
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZORZI MANUEL	Dirigente medico - Registro Tumori del Veneto - Padova

**Segreteria Scientifica**

Alberto Bortolami – Rete Oncologica del Veneto-Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)  
Roberta Rampazzo – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

**Supporto Metodologico**

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero  
Chiara Poggiani– UOC HTA, Azienda Zero  
Antonella Giorgia Becchetti – UOC HTA, Azienda Zero

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

- Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto  
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> - email: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)
- Rete Oncologica del Veneto  
<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/farmaci-innovativi> - email: [rov@iov.veneto.it](mailto:rov@iov.veneto.it)
- UOC HTA, Azienda Zero - Regione Veneto  
[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) - email: [hta@azero.veneto.it](mailto:hta@azero.veneto.it)



## INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente – la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

## METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- A. una raccomandazione che terrà conto di:
  - A.1. criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
  - A.2. valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
  - A.3. *place in therapy*;
- B. la stima del numero dei pazienti.

## A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

- (i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);
- (ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.



### A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

### A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della Determina n. 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

**A.2.1. bisogno terapeutico**, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

**A.2.2. valore terapeutico aggiunto**, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

**A.2.3. qualità delle evidenze**, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*). Agli studi randomizzati è attribuito per

definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.

Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.

Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

### A.3 Place in therapy

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

### A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.

L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento,



compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

- indicazione rimborsata AIFA;
- tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;
- principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

### A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m<sup>2</sup> (1,7 m<sup>2</sup> per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti sono presentati in tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti.

Le tabelle dei costi saranno aggiornate se necessario e gli aggiornamenti saranno pubblicati sui seguenti siti:

- <http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based>
- <https://www.cruf.veneto.it/>

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

**Monitoraggio:** La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione, attraverso la collaborazione della Rete Oncologica Veneta.

### B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

**Monitoraggio:** la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

#### Referenze

- [1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA n. 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)
- [2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018
- [3].GRADE Series; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>
- [4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009



<b>INDICE</b>	
<b>INDICE</b> .....	<b>6</b>
<b>SCHEMA DEL FARMACO</b> .....	<b>7</b>
Immunoterapie .....	7
Nintedanib .....	8
<b>SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI</b> .....	<b>9</b>
<b>LE IMMUNOTERAPIE</b> .....	<b>9</b>
Immunoterapia: Atezolizumab (Tecentriq®) .....	10
Immunoterapia: Nivolumab (Opdivo®) .....	11
Immunoterapia: Pembrolizumab (Keytruda®).....	13
<b>NINTEDANIB (Vargatef®)</b> .....	<b>15</b>
<b>1. ANALISI DELLE EVIDENZE</b> .....	<b>17</b>
1.1 Inquadramento della patologia.....	17
1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione .....	17
1.2.1 Le immunoterapie.....	17
<b>ATEZOLIZUMAB</b> .....	17
<b>NIVOLUMAB</b> .....	18
<b>PEMBROLIZUMAB</b> .....	19
1.2.2 <b>NINTEDANIB</b> .....	20
<b>2. PLACE IN THERAPY</b> .....	<b>21</b>
2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano .....	21
2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano .....	24
<b>3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI</b> .....	<b>25</b>
<b>METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI</b> .....	<b>27</b>
1. Criteri PICOM di ricerca: .....	27
2. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere: .....	27
3. Banche dati interrogate:.....	27
4. Strategia di ricerca ed esiti: .....	27
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>30</b>



**SCHEDA DEL FARMACO**

**Immunoterapie**

Nome Commerciale	TECENTRIQ®[1]	KEYTRUDA® [2]	OPDIVO® [3]
Principio Attivo	Atezolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab
Ditta Produttrice	Roche	Merck Sharp & Dohme Limited	Bristol-Myers Squibb
ATC	L01XC32	L01XC18	L01XC17
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione endovenosa	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1.200 mg	100 mg	40 e 100 mg
Categoria Terapeutica	Farmaci antineoplastici – anticorpi monoclonali	Anticorpi monoclonali	Anticorpi monoclonali
Innovazione terapeutica	Si - Fondo (scadenza 24.03.2019)	Si - Fondo (scadenza il 10.05.2019)	Si - Fondo (scadenza 24.03.2019)
Farmaco orfano	No	No	No
Indicazioni oggetto di valutazione	NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente trattato con chemioterapia. Prima di essere trattati con atezolizumab, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore EGFR o con tumori positivi per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una specifica terapia a bersaglio molecolare	NSCLC localmente avanzato o metastatico, in presenza di PD-L1 con TPS≥1%, dopo almeno un trattamento chemioterapico, in adulti. I pazienti con mutazioni attivanti il recettore EGFR o con tumori positivi per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una specifica terapia a bersaglio molecolare	NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia, in adulti
Posologia	1.200 mg q3w, ev, fino a perdita di beneficio clinico o a tossicità inaccettabile	200 mg q3w, ev, fino a progressione o a tossicità inaccettabile	240 mg q2w, ev, fino a perdita di beneficio clinico o a tossicità inaccettabile
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Centri individuati dalla Regione	H – Centri individuati dalla Regione	H – Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Prezzo ex Factory al netto IVA	1.200 mg, 1 fl 20 mL € 5.100,00	100 mg, 1 fl 4 mL = €3.798,34	40 mg, 1 fl 4 mL = €596,13; 100 mg, 1 fl 10 mL = €1.489,20
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN diretto, alle Strutture	Sconto SSN diretto, alle Strutture Sconto <i>payback</i> alle Regioni	Sconto SSN diretto, alle Strutture Sconto <i>payback</i> alle Regioni
Registro AIFA	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-età ≥18 anni;</li> <li>-performance status ECOG: 0-2;</li> <li>-utilizzo dopo precedente linea di chemioterapia a base di platino, salvo controindicazioni al platino;</li> <li>-utilizzo nelle seguenti linee di trattamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in pazienti con mutazione attivante di EGFR-TK o riarrangiamento del gene ALK, in III o IV linea, dopo 1 o 2 linee di chemioterapia dopo trattamento con anti-EGFR/anti-ALK se interrotti per progressione o intolleranza);</li> <li>• in paziente con stato mutazionale negativo o non accertato, in II o III linea, dopo 1 o 2 linee di chemioterapia;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-precedente terapia con CD137 agonisti, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4;</li> <li>-malattia autoimmune (salvo eccezione elencate nel Registro AIFA);</li> <li>-trattamento nelle 2 settimane precedenti all'inizio della terapia o in trattamento con immunosoppressore sistemico (salvo eccezione elencate nel Registro AIFA);</li> <li>- terapia a base di immunostimolante sistemico o vaccino a base di virus attenuato nelle 4 settimane precedenti all'inizio della terapia, una;</li> <li>-anamnesi positiva per polmonite;</li> <li>-il clinico non ha preso visione delle precauzioni d'impiego riportate in RCP (cfr. par. 4.4-4.5-4.6-4.7);</li> <li>-atezolizumab non sarà somministrato in monoterapia.</li> </ul>	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Età≥18;</li> <li>-performance status ECOG: 0-2;</li> <li>-dopo chemioterapia a base di platino;</li> <li>-utilizzo nelle seguenti linee di trattamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in pazienti con mutazione attivante di EGFR-TK o riarrangiamento del gene ALK, in ≥ III linea, dopo trattamento con anti-EGFR/anti-ALK se interrotti per progressione o intolleranza);</li> <li>• in pazienti con stato mutazionale negativo o non accertato, in ≥ II linea;</li> </ul> </li> <li>-progressione e sospensione di trattamento con Anti-EGFR/Anti-ALK per intolleranza;</li> <li>-PD-L1≥1%;</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-precedente terapia con anti-PD-1, anti-PD-L1;</li> <li>-malattia autoimmune (salvo eccezione elencate nel Registro AIFA);</li> <li>-trattamento con immunosoppressore sistemico (salvo eccezione elencate nel Registro AIFA);</li> <li>-anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale;</li> <li>-il clinico non ha preso visione delle precauzioni d'impiego riportate in RCP (cfr. par. 4.4-4.5-4.6-4.7-4.8)</li> <li>-pembrolizumab non sarà somministrato in monoterapia.</li> </ul>	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-età ≥18;</li> <li>-ECOG PS 0 o 1;</li> <li>- progressione post chemio a base di platino;</li> <li>-II o III linea per istologia non squamosa;</li> <li>≥II linea per istologia squamosa;</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-precedente trattamento con agenti anti PD-1, anti-PDL-1 o anti-PDL-2;</li> <li>-malattia autoimmune;</li> <li>-trattamento con immunosoppressore sistemico;</li> <li>-anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale.</li> </ul>

[1].GU n. 162 del 14/07/2018. [2].GU n. 145 del 24/06/2017 e n. 66 del 19/03/2019. [3].GU n.70 del 24/03/2016, n. 43 del 21/02/2017 e n.224 del 26/09/2018



**Nintedanib**

Nome Commerciale	VARGATEF® [4]
Principio Attivo	Nintedanib
Ditta Produttrice	Boehringer Ingelheim
ATC	L01XE31
Formulazione	Capsule molli
Dosaggio	100 e 150 mg
Categoria Terapeutica	Inibitori della protein chinasi
Innovazione terapeutica	No
Farmaco orfano	No
Indicazioni oggetto di valutazione	NSCLC (adenocarcinoma) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente dopo chemioterapia di prima linea, in adulti (+docetaxel)
Posologia	200 mg due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza, dal giorno 2 al giorno 21 di un ciclo standard di trattamento con docetaxel di 21 giorni.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta; prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo (RNRL).
Prezzo ex Factory al netto IVA	100 mg, 120 cps= €2.719,29 150 mg, 60 cps 150 = €2.719,29
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN diretto, alle Strutture. <i>Payment by results</i>
Registro AIFA	<p><b>Criteri di inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- età ≥18;</li> <li>- istologia adenocarcinoma;</li> <li>-II linea;</li> <li>- ECOG PS 0 o 1;</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-precedente trattamento con docetaxel per malattia metastatica;</li> <li>-ipersensibilità ad arachidi o soia;</li> <li>-sanguinamenti polmonari recenti;</li> <li>-tumore localizzato centralmente con evidenza radiografica di invasione locale di vasi sanguigni maggiori, di tumori delle cavità o di tumori necrotici;</li> <li>-metastasi cerebrali attive;</li> <li>-compromissione renale severa;</li> <li>-compromissione epatica moderata (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C).</li> </ul>

[4].GU n. 47 del 25/02/2017



## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### LE IMMUNOTERAPIE

A ciascuna immunoterapia, atezolizumab (ATEZO), nivolumab (NIVO) e pembrolizumab (PEMBRO), è stato attribuito il medesimo livello di raccomandazione, ovvero "POSITIVO DEBOLE".

Le tre immunoterapie hanno dimostrato di aumentare la sopravvivenza globale (OS) vs docetaxel in pazienti con NSCLC avanzato dopo precedente chemioterapia, a prescindere dai livelli di espressione di PD-L1, mentre la superiorità di PEMBRO è stata dimostrata in pazienti positivi per espressione di PD-L1, ovvero con *tumor proportion score* (TPS<sup>i</sup>) ≥ 1%.

Il Gruppo di Lavoro ritiene che le evidenze non permettano di definire differenze sostanziali in termini di efficacia e sicurezza tra le diverse immunoterapie (Tabella 1). Pertanto, nel rispetto dei criteri di eleggibilità AIFA, laddove ci siano sovrapposizioni di indicazione (vedi *place in therapy* in Figura 1), è raccomandato di privilegiare l'utilizzo dell'immunoterapia a più basso costo.

Tutti i nuovi farmaci sono stati studiati in pazienti selezionati a prescindere dallo stato mutazionale e i risultati disponibili non permettono di stabilire il rapporto benefici-rischi in pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamento ALK. Si ritiene che in tali categorie di pazienti l'utilizzo sarà molto limitato.

I costi attuali sono illustrati in Tabella 2. Tuttavia, considerando che nel tempo i prezzi dei farmaci potrebbero subire variazioni, si raccomanda alle Farmacie Ospedaliere di monitorare i costi, al fine di aggiornare tempestivamente i Clinici delle rispettive strutture sui prezzi reali dei farmaci.

La posologia (vedi Scheda Farmaci a pag. 7) di ATEZO e PEMBRO prevede una somministrazione ogni 3 settimane, mentre quella di NIVO prevede una somministrazione ogni 2 settimane. Ciò comporta un aumento della frequenza di accessi ambulatoriali per i pazienti in trattamento con NIVO, nonché una maggiorazione dei costi di somministrazione associati a NIVO rispetto ad ATEZO e PEMBRO (Tabella 2).

**Stima del numero di pazienti:** si stima che in Regione Veneto, ogni anno, circa 709 nuovi pazienti con NSCLC avanzato e pretrattato siano candidabili a ricevere una immunoterapia. Di questi, circa 445 potrebbero essere positivi per PD-L1 ed essere pertanto candidabili a ricevere atezolizumab, nivolumab o pembrolizumab. I restanti 264 pazienti, in quanto caratterizzati da livelli di PD-L1 non determinabile/non determinato, saranno candidabili a ricevere solo atezolizumab o nivolumab (Figura 1).

Di seguito sono esplicitate le valutazioni sintetiche di ciascuna immunoterapia.

<sup>i</sup> TPS: *Tumor Proportion Score*. Il punteggio TPS rappresenta la percentuale di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana parziale o totale (≥1+). Il campione deve essere considerato PD-L1 positivo se TPS ≥ 1%.



**Immunoterapia: Atezolizumab (Tecentriq®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (NSCLC) precedentemente sottoposti a chemioterapia.

Prima di essere trattati con atezolizumab, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore EGFR o con tumori positivi per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017:  
PRESENTE

**A. RACCOMANDAZIONE**

*Votazione del Gruppo di Lavoro:* **POSITIVA DEBOLE**

**Commento**

ATEZO è una nuova immunoterapia superiore a docetaxel (DOCE) in termini di sopravvivenza globale (OS) in pazienti con NSCLC avanzato precedentemente trattato con chemioterapia, a prescindere dai livelli di espressione di PD-L1. Il vantaggio di OS si massimizza nei pazienti con alti livelli di espressione di PD-L1. Le evidenze di efficacia non sono trasferibili ai pazienti con mutazione EGFR o riarrangiamento ALK. Relativamente incerto è anche il risultato di efficacia ottenuto in pazienti con NSCLC ad istologia squamosa. ATEZO è l'immunoterapia dal costo di acquisto diretto più basso per le Aziende Sanitarie.

La Raccomandazione è stata espressa sulla base dei seguenti parametri di valutazione:

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**

ATEZO può essere utilizzato in pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con performance status ECOG 0-2, che abbiano ricevuto precedente chemioterapia (1 o 2 linee) a base di platino (salvo controindicazioni al platino).

Nei casi di stato mutazionale positivo per mutazione attivante di EGFR-TK o riarrangiamento del gene ALK, oltre alla chemioterapia, i pazienti devono aver ricevuto anche un trattamento con *target therapy* specifica (anti-EGFR o anti-ALK), interrotto per progressione o intolleranza.

Ulteriori dettagli sui criteri di esclusione/inclusione sono illustrati nella Scheda del farmaco a pag. 7.

**A.2 Valore clinico del farmaco**

**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione contenuta nel Report AIFA)**

*Nonostante la disponibilità di nuovi trattamenti per i pazienti affetti da NSCLC, la prognosi di questa patologia nel setting metastatico a progressione da una terapia a base di platino rimane severa.*

**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione contenuta nel Report AIFA)**

*Il valore terapeutico aggiunto rispetto alla chemioterapia sistemica è da considerarsi moderato in quanto il farmaco, pur mostrando un vantaggio statisticamente significativo in OS nella popolazione globale, ha incrementato la sopravvivenza in maniera clinicamente rilevante solo in alcune sottopopolazioni.*

**A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione contenuta nel Report AIFA)**

*I risultati derivano da un trial di Fase III randomizzato senza criteri di downgrading.*

**A.3 Place in therapy**

Tra i trattamenti ad oggi disponibili per il NSCLC avanzato e in progressione dopo chemioterapia, sono incluse tre immunoterapie: ATEZO e NIVO, indicate a prescindere dal livello di espressione di PD-L1, e PEMBRO, indicato solo in pazienti con livelli di PD-L1  $\geq$  1%. Sono altresì presenti NIN, nuovo inibitore



tirosin-chinasico indicato in associazione a DOCE in pazienti con adenocarcinoma; pemetrexed, indicato nel NSCLC ad eccezione di quello con prevalenza di cellule squamose; e DOCE, antico standard di trattamento.

### **A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)**

Tutti i nuovi farmaci considerati sono stati studiati in studi randomizzati e controllati (RCT) di fase III, condotti in aperto vs DOCE. Negli studi clinici di ATEZO e NIVO, i pazienti sono stati inclusi indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1; in quello di PEMBRO, i pazienti sono stati inclusi qualora presentassero livelli di espressione di PD-L1 con TPS<sup>ii</sup> ≥ 1%.

Al confronto indiretto tra le immunoterapie, ATEZO presenta il più alto incremento assoluto di OS vs DOCE (+10,8 mesi) in pazienti con più alti livelli di PD-L1, con una più alta riduzione del rischio di morte (55%).

Come per gli altri farmaci, anche per ATEZO non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza esaustivi in pazienti con mutazione EGFR o riarrangiamento ALK. Inoltre, nei pazienti ad istologia squamosa, l'analisi per sottogruppo di efficacia non mostra significatività statistica per ATEZO.

Il profilo di sicurezza di ATEZO è stato migliore rispetto a DOCE, avendo ridotto la frequenza di eventi avversi di grado 3 o 4 e di quelli che hanno causato interruzione del trattamento.

### **A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)**

ATEZO è l'immunoterapia dal costo diretto di acquisto per le Aziende Sanitarie più basso, in quanto l'intero sconto negoziato è applicato direttamente in fattura.

ATEZO mostra un ICER vs DOCE più vantaggioso di NIVO nella popolazione non selezionata per livelli di PD-L1. Il vantaggio maggiore della terapia con ATEZO si ha nella popolazione con livelli positivi di PD-L1.  
Immunoterapia: Nivolumab (Opdivo®)

#### **Immunoterapia: Nivolumab (Opdivo®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia, in adulti.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017:  
NON PRESENTE

#### **A. RACCOMANDAZIONE**

*Votazione del Gruppo di Lavoro:* **POSITIVA DEBOLE**

#### **Commento**

NIVO è una nuova immunoterapia superiore a DOCE in termini di OS in pazienti con NSCLC avanzato precedentemente trattato con chemioterapia, non selezionati per livelli di espressione di PD-L1. Le evidenze di efficacia non sono trasferibili ai pazienti con mutazione EGFR o riarrangiamento ALK.

L'efficacia di NIVO sembra indipendente dai livelli di PD-L1 nel NSCLC ad istologia squamosa, mentre nel NSCLC ad istologia non squamosa mostra un'efficacia tendenzialmente migliore in pazienti con livelli di PD-L1 ≥ 1%, in cui l'ICER vs DOCE diventa più favorevole rispetto alle altre popolazioni.

I costi di NIVO per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti di quelli totali calcolati, in quanto parte dello sconto applicato è restituito come *payback* alle Regioni.

<sup>ii</sup> TPS: *Tumor Proportion Score*. Il punteggio TPS rappresenta la percentuale di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana parziale o totale (≥1+). Il campione deve essere considerato PD-L1 positivo se TPS ≥ 1%.



La Raccomandazione è stata espressa sulla base dei seguenti parametri di valutazione:

### **A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**

In presenza di istologia squamosa, NIVO può essere utilizzato in pazienti con performance status-ECOG 0-2, in II o successive linee di trattamento. In pazienti adulti con tumore ad istologia non squamosa può essere utilizzato in presenza di performance status-ECOG 0-1 e solo in II o III linea. In ogni caso, il paziente deve avere ricevuto precedente chemioterapia a base di platino (salvo controindicazioni a quest'ultimo).

NIVO non può essere utilizzato se il paziente ha ricevuto una precedente terapia con anti-PD1 o anti-PD-L1. Ulteriori dettagli sui criteri di esclusione/inclusione sono illustrati nella Scheda del farmaco a pag. 7.

### **A.2 Valore clinico del farmaco**

#### **A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

*Nonostante la disponibilità di nuovi trattamenti per i pazienti affetti da NSCLC, la prognosi di questa patologia nel setting metastatico a progressione da una terapia a base di platino rimane severa.*

#### **A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

NIVO ha dimostrato di aumentare la OS vs DOCE nel NSCLC sia ad istologia squamosa (Studio Checkmate 017), con aumento di OS di +3,2 mesi e riduzione del rischio di morte del 41% ( $p=0,002$ ), sia ad istologia non squamosa (Studio CheckMate 057), con un aumento di OS di +2,8 mesi e riduzione del rischio di morte del 27% ( $p=0,002$ ).

#### **A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

In entrambi gli studi di fase III su NIVO, l'analisi primaria finale è stata fatta coincidere con l'analisi ad interim pre-pianificata, il che può essere causa di sovrastima dell'effetto (rischio di distorsione in entrambi gli studi).

### **A.3 Place in therapy**

Tra i trattamenti ad oggi disponibili per il NSCLC avanzato e in progressione dopo chemioterapia, sono incluse tre immunoterapie: ATEZO e NIVO, indicate a prescindere dal livello di espressione di PD-L1, e PEMBRO, indicato solo in pazienti con livelli di PD-L1  $\geq$ %. Sono altresì presenti NIN, nuovo inibitore tirosin-chinasico indicato in associazione a DOCE in pazienti con adenocarcinoma; pemetrexed, indicato nel NSCLC ad eccezione di quello con prevalenza di cellule squamose; e DOCE, antico standard di trattamento.

#### **A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)**

Tutti i nuovi farmaci considerati sono stati studiati in studi randomizzati e controllati (RCT) di fase III, condotti in aperto vs DOCE. Negli studi clinici di ATEZO e NIVO, i pazienti sono stati inclusi indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1; in quello di PEMBRO, i pazienti sono stati inclusi qualora presentassero livelli di espressione di PD-L1 con TPS<sup>iii</sup>  $\geq$ 1%.

NIVO, nel tumore ad istologia non squamosa, ha mostrato un'efficacia potenzialmente migliore in presenza di stato PD-L1-positivo, ovvero  $\geq$ 1% (risultato di analisi retrospettiva), mentre nell'istologia squamosa il profilo di efficacia sembra indipendente dal livello di espressione di PD-L1 (risultato di analisi retrospettiva). Come per gli altri farmaci, i risultati di NIVO non sono trasferibili ai pazienti con mutazione EGFR o riarrangiamento ALK.

#### **A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)**

<sup>iii</sup> TPS: *Tumor Proportion Score*. Il punteggio TPS rappresenta la percentuale di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana parziale o totale ( $\geq$ 1+). Il campione deve essere considerato PD-L1 positivo se TPS  $\geq$  1%.



NIVO, nella popolazione non selezionata per PD-L1, presenta un ICER leggermente meno vantaggioso di ATEZO. Tale parametro è invece migliore per NIVO nei pazienti non squamosi che esprimono PD-L1. I costi di NIVO per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti di quelli calcolati, in quanto parte dello sconto applicato è restituito come *payback* alle Regioni.

### **Immunoterapia: Pembrolizumab (Keytruda®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico, positivo per PD-L1, dopo almeno un trattamento chemioterapico, in adulti.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017:  
NON PRESENTE

## **A. RACCOMANDAZIONE**

*Votazione del Gruppo di Lavoro:* **POSITIVA DEBOLE**

### **Commento**

PEMBRO è una nuova immunoterapia superiore a DOCE in termini di OS in pazienti con NSCLC avanzato precedentemente trattato con chemioterapia e con livelli di PD-L1 con TPS<sup>iv</sup> ≥ 1%. Le evidenze di efficacia non sono trasferibili ai pazienti con mutazione EGFR o riarrangiamento ALK.

PEMBRO è la terapia più costosa. L'ICER vs DOCE diventa più favorevole nella sottopopolazione con PD-L1 ≥ 50%.

La Raccomandazione è stata espressa sulla base dei seguenti parametri di valutazione:

### **A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**

PEMBRO può essere utilizzato in pazienti adulti, con performance status-ECOG 0-2 e livelli di PD-L1 ≥ 1%. In presenza di mutazione attivante di EGFR-TK o riarrangiamento del gene ALK, oltre alla chemioterapia a base di platino, i pazienti devono aver ricevuto anche un trattamento con *target therapy* specifica (anti-EGFR o anti-ALK), interrotto per progressione o intolleranza.

In assenza di mutazione attivante di EGFR-TK o riarrangiamento del gene ALK, o in caso di stato mutazionale non accertato, PEMBRO può essere utilizzato dalla II linea di trattamento, dopo chemioterapia a base di platino.

PEMBRO non può essere utilizzato se il paziente ha ricevuto una precedente terapia con anti-PD1 o anti-PD-L1.

Ulteriori dettagli sui criteri di esclusione/inclusione sono illustrati nella Scheda del farmaco a pag. 7.

### **A.2 Valore clinico del farmaco**

#### **A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

Nonostante la disponibilità di nuovi trattamenti per i pazienti affetti da NSCLC, la prognosi di questa patologia nel *setting* metastatico a progressione da una terapia a base di platino rimane severa.

#### **A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

PEMBRO ha dimostrato di aumentare la OS vs DOCE in pazienti adulti con NSCLC avanzato in progressione dopo due o più cicli di chemioterapia a base di platino, sia con TPS per PD-L1 ≥ 1% (+1,9

<sup>iv</sup> TPS: *Tumor Proportion Score*. Il punteggio TPS rappresenta la percentuale di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana parziale o totale (≥1+). Il campione deve essere considerato PD-L1 positivo se TPS ≥ 1%.



mesi; riduzione del rischio di morte del 29%;  $p=0,008$ ) che con TPS<sup>v</sup> per PD-L1  $\geq 50\%$  (+6,7 mesi; riduzione del rischio di morte del 46%;  $p=0,0002$ ). Il profilo di sicurezza si è mostrato vantaggioso vs DOCE, con una frequenza di eventi avversi di grado 3-5 del 13% vs 35% e quella di interruzione per eventi avversi pari a 4% vs 10%.

### **A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

La principale criticità dello studio deriva dal fatto di essere dimensionato per misurare l'efficacia solo nei pazienti con PD-L1  $\geq 50\%$ .

### **A.3 Place in therapy**

Tra i trattamenti ad oggi disponibili per il NSCLC avanzato e in progressione dopo chemioterapia, sono incluse tre immunoterapie: ATEZO e NIVO, indicate a prescindere dal livello di espressione di PD-L1, e PEMBRO, indicato solo in pazienti con livelli di PD-L1 con TPS<sup>v</sup>  $\geq 1\%$ . Sono altresì presenti NIN, nuovo inibitore tirosin-chinasico indicato in associazione a DOCE in pazienti con adenocarcinoma; pemetrexed, indicato nel NSCLC ad eccezione di quello con prevalenza di cellule squamose; e DOCE, antico standard di trattamento.

#### **A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)**

PEMBRO massimizza la sua efficacia nei pazienti con i più alti livelli di espressione di PD-L1 (TPS<sup>v</sup>  $\geq 50\%$ ), che non in quelli con livelli di PD-L1 più bassi.

#### **A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)**

I costi di PEMBRO per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti, in quanto parte dello sconto applicato è restituito come *payback* alle Regioni.

Nella sottopopolazione di pazienti con TPS<sup>v</sup>  $\geq 50\%$ , l'ICER vs DOCE è più basso rispetto ai pazienti con livelli di TPS<sup>v</sup>  $\geq 1\%$ .

<sup>v</sup> TPS: *Tumor Proportion Score*. Il punteggio TPS rappresenta la percentuale di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana parziale o totale ( $\geq 1+$ ). Il campione deve essere considerato PD-L1 positivo se TPS  $\geq 1\%$ .



**NINTEDANIB (Vargatef®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017:  
NON PRESENTE

**A. RACCOMANDAZIONE**

*Votazione del Gruppo di Lavoro:* **NEGATIVA DEBOLE**

**Commento**

Nintedanib (NIN) è un inibitore tirosin-chinasico che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (PFS), comportando un vantaggio di OS nei soli pazienti con NSCLC ad istologia adenocarcinoma e in particolare in quelli con adenocarcinoma in progressione di malattia entro i 9 mesi dall'inizio della prima linea, ma non nella popolazione generale.

L'incremento dei costi rispetto all'utilizzo del solo DOCE non è giustificato dalle blande evidenze di efficacia disponibili.

La Raccomandazione è stata espressa sulla base dei seguenti parametri di valutazione:

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**

NIN può essere utilizzato in associazione a DOCE in pazienti adulti con ECOG PS 0 o 1, solamente dopo chemioterapia di I linea.

Ulteriori dettagli sui criteri di esclusione/inclusione sono illustrati nella Scheda del farmaco a pag. 8.

**A.2 Valore clinico del farmaco**

**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

Nonostante la disponibilità di nuovi trattamenti per i pazienti affetti da NSCLC, la prognosi di questa patologia nel *setting* metastatico a progressione da una terapia a base di platino rimane severa.

**A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

NIN+DOCE ha dimostrato di aumentare la PFS vs DOCE+PLACEBO, con un vantaggio di OS (endpoint secondario) solo nella sottopopolazione con adenocarcinoma (mediana 12,6 vs 10,3 mesi; HR 0,83,  $p=0,0359$ ), e con adenocarcinoma in progressione di malattia entro i 9 mesi dall'inizio della prima linea (mediana 10,9 vs 7,9; HR 0,75,  $p=0,0073$ ), ma non nella popolazione generale.

**A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)**

Lo studio è stato disegnato per dimostrare la superiorità di NIN vs placebo, entrambi in aggiunta a DOCE, in pazienti con NSCLC di tutte le istologie e non in pazienti con adenocarcinoma (popolazione in cui è indicato). Le valutazioni relative alla popolazione oggetto dell'indicazione si basano su analisi per sottogruppi (rischio di distorsione).

**A.3 Place in therapy**

Tra i trattamenti ad oggi disponibili per il NSCLC avanzato e in progressione dopo chemioterapia, sono incluse tre immunoterapie: ATEZO e NIVO, indicate a prescindere dal livello di espressione di PD-L1, e PEMBRO, indicato solo in pazienti con livelli di PD-L1 $\geq$ %. Sono altresì presenti NIN, nuovo inibitore tirosin-chinasico indicato in associazione a DOCE in pazienti con adenocarcinoma; pemetrexed, indicato nel NSCLC ad eccezione di quello con prevalenza di cellule squamose; DOCE, antico standard di trattamento.



**A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)**

NIN ha dimostrato di aumentare la PFS vs placebo, entrambi in aggiunta a DOCE, nella popolazione generale, apportando un vantaggio solo nella sottopopolazione con adenocarcinoma (mediana 12,6 vs 10,3 mesi; HR 0,83,  $p=0,0359$ ) e con adenocarcinoma in progressione di malattia entro i 9 mesi dall'inizio della prima linea (mediana 10,9 vs 7,9; HR 0,75,  $p=0,0073$ ), ma non in quella popolazione generale. NIN non ha migliorato in maniera statisticamente significativa la qualità di vita dei pazienti.

**A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)**

NIN+DOCE ha un impatto economico nettamente inferiore rispetto alle immunoterapie, sebbene comporti un incremento dei costi rispetto al solo DOCE. Inoltre, NIN ha un costo/mese inferiore a pemetrexed (PMTX), altro farmaco utilizzabile solo in pazienti ad istologia non squamosa.

**B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI**

Si stima che ogni anno in Regione Veneto, circa 137 nuovi pazienti siano candidabili a ricevere nintedanib associato a docetaxel (Figura 1).



## 1. ANALISI DELLE EVIDENZE

### 1.1 Inquadramento della patologia

Il carcinoma polmonare rappresenta ad oggi la prima causa di morte per neoplasia negli uomini e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon retto. L'incidenza stimata è di 41.500 nuovi casi/anno di cui 30% nelle femmine<sup>1</sup> e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta complessivamente l'85-90%<sup>2</sup> dei casi. Circa il 70% dei pazienti presenta, alla diagnosi, malattia in stadio localmente avanzato o metastatico<sup>3</sup>.

La caratterizzazione molecolare del tumore ha permesso di individuare alcuni target terapeutici specifici, quali EGFR, ALK e ROS1. La mutazione di EGFR (10-15% degli adenocarcinomi), il riarrangiamento ALK (3-7% degli adenocarcinomi) o il riarrangiamento di ROS1 sono fattori predittivi di risposta alla terapia e pertanto dovrebbero sempre essere ricercate al fine di selezionare, in caso di positività, la *target therapy* più adatta<sup>1</sup>.

Di recente, è emerso che la progressione di malattia può essere correlata ad un meccanismo di resistenza immunitaria, sostenuta dalla via inibitoria del recettore PD-1 (*Programmed Death-1*) espresso sulle cellule T e che inibisce la risposta immunitaria mediata da queste stesse cellule<sup>1,4</sup>. Il recettore PD-1 agisce attraverso l'interazione con due ligandi, PD-L1 e PD-L2. Le recenti immunoterapie immesse sul mercato agiscono inibendo la via inibitoria del recettore PD-1, bloccandone l'interazione con i propri ligandi.

### 1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione

#### 1.2.1 Le immunoterapie

##### ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il ligando PD-L1, inibendone l'interazione con il proprio recettore PD-1<sup>5</sup>.

**Efficacia.** L'efficacia di ATEZO in linee successive alla prima è stata valutata nell'RCT di fase III in aperto OAK<sup>6,7,8</sup>, in cui sono stati arruolati pazienti adulti con NSCLC ad istologia squamosa (circa 26%) o non squamosa (circa 74%), allo stadio IIIb/IV e con performance status ECOG 0-1. I soggetti sono stati inclusi indipendentemente dal grado di espressione di PD-L1. I pazienti arruolati dovevano aver ricevuto almeno due precedenti linee di chemioterapia (di cui almeno una a base di platino). I pazienti con mutazione EGFR o riarrangiamento ALK, dovevano aver ricevuto anche una *target therapy* specifica. Gli endpoint co-primari erano la OS nella popolazione ITT e la OS nella sottopopolazione con livelli di PD-L1  $\geq 1\%$  in cellule tumorali o in cellule immunitarie infiltranti il tumore (popolazione "TC1/2/3 o IC1/2/3").

I pazienti arruolati inizialmente dovevano essere 850 (popolazione primaria di efficacia, ITT850). A seguito di un emendamento, il numero totale di pazienti arruolati è stato portato a 1.225 (popolazione secondaria di efficacia, ITT1225), al fine di permettere un'analisi di confronto nei pazienti con alti livelli di espressione di PD-L1. Qualora fosse stata riscontrata significatività statistica in una delle popolazioni principali (ITT850 o ITT1225), sarebbe stata testata in sequenza l'efficacia di ATEZO nei sottogruppi della popolazione ITT1225 con alti livelli di PD-L1, ovvero in quelli con PDL-1 espresso in  $\geq 5\%$  delle cellule tumorali o in quelle immunitarie infiltranti e in quelli con PDL-1 espresso in  $\geq 50\%$  delle cellule tumorali o  $\geq 10\%$  in quelle immunitarie infiltranti. I risultati sono illustrati in Tabella 1.

ATEZO ha aumentato in modo statisticamente significativo la OS sia nella popolazione ITT850 (+4,2 mesi), ovvero a prescindere dai livelli di espressione di PD-L1, che nella popolazione con livelli di PD-L1  $\geq 1\%$  (+5,4 mesi), riducendo il rischio di morte, rispettivamente, del 25% e del 26%<sup>7</sup>. In queste analisi, non si è ottenuto vantaggio di PFS.

Le analisi per sottogruppi pre-definite in base ai livelli di espressione di PD-L1 mostrano che l'efficacia di ATEZO è particolarmente più alta nel sottogruppo composto di pazienti che esprimono i più alti livelli di



PD-L1. In tali pazienti il guadagno assoluto di OS è stato di 10,8 mesi con una riduzione del rischio di morte del 55%<sup>7</sup>. In questi pazienti il vantaggio di PFS è stato molto debole.

In merito ai pazienti con mutazione EGFR o con riarrangiamento ALK non possono essere tratte conclusioni sull'efficacia dei ATEZO. Nei pazienti con mutazione EGFR i risultati sembrano a sfavore di ATEZO (HR>1 per OS). Tuttavia è da notare che tali pazienti erano solo una minoranza (circa 10%). I pazienti con rifrangimento noto di ALK erano invece solo 2 in tutto lo studio<sup>7</sup>.

Nel sottogruppo di pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, la differenza di OS tra trattamento e controllo perde significatività statistica<sup>7</sup>.

L'analisi della qualità della vita ha mostrato che ATEZO ritarda il deterioramento delle funzionalità fisiche e delle funzioni di ruolo, migliorando la qualità della vita rispetto a docetaxel<sup>9</sup>.

I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1.

**Sicurezza.** ATEZO ha mostrato una frequenza di eventi avversi simile a quella di DOCE (94% vs 96%) e una frequenza simile di eventi avversi seri (32% vs 31%). Il profilo di sicurezza è stato migliore, considerando la minor frequenza di eventi avversi di grado 3 o 4 (37% vs 54%) e di quelli che hanno causato interruzione del trattamento (8% vs 19%).

### **NIVOLUMAB**

Nivolumab è un anticorpo monoclonale umano, che si lega al recettore (PD-1), bloccando la sua interazione con il PD-L1 e con il PD-L2<sup>10</sup>.

**Efficacia.** L'efficacia di NIVO è stata valutata in due RCT, condotti in aperto, che hanno confrontato NIVO vs DOCE in pazienti adulti con NSCLC allo stadio IIIb/IV, con istologia squamosa (studio CheckMate 017) o non squamosa (studio CheckMate 057), progrediti durante o dopo chemioterapia a base di platino e con ECOG PS 0-1. In entrambi gli studi, i soggetti sono stati inclusi indipendentemente dal grado di espressione di PD-L1.

Negli studi CheckMate 017<sup>11</sup> (n=272; età mediana 62 anni) e CheckMate 057<sup>12</sup> (N=582; età mediana 63 anni) la maggior parte dei pazienti era allo stadio IV (>80% in entrambi) e avevano ECOG PS 1 (76% e 69%, rispettivamente). Solo una quota minoritaria dei soggetti arruolati aveva età  $\geq 75$  anni (11% e 7%, rispettivamente) e presentava metastasi cerebrali (6% e 12%, rispettivamente). Nello studio CheckMate 017 sull'istologia squamosa non sono stati inclusi pazienti con più di un precedente trattamento sistemico per malattia metastatica, mentre nello studio CheckMate 057 sull'istologia non squamosa erano inclusi, pur costituendo una minoranza del campione (12%). La determinazione dello stato mutazionale per i geni EGFR, ALK e KRAS è stata effettuata solo nello studio CheckMate 057 (pazienti con istologia non squamosa), con positività confermata rispettivamente nel 14%, 4% e 11% dei casi.

In entrambi gli studi i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere NIVO (3 mg/Kg ogni due settimane) o DOCE (75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane), fino a tossicità inaccettabile o progressione.

Entrambi gli studi hanno previsto la determinazione retrospettiva dei livelli di PD-L1 in tutti i pazienti con espressione di PD-L1 quantificabile, al fine di valutare l'eventuale correlazione tra i livelli di PD-L1 e l'efficacia del trattamento, in termini di OS. I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1.

NIVO ha aumentato in modo statisticamente significativo la OS vs DOCE sia nei pazienti con NSCLC ad istologia squamosa (+3,2 mesi) sia in quelli con istologia non squamosa (+2,8 mesi), con riduzione del rischio di morte, rispettivamente del 41% e 27%<sup>11,12</sup>. I risultati di efficacia sono stati confermati ad un successivo follow-up di due anni<sup>13</sup>.

L'efficacia del farmaco non sembra essere influenzata dai livelli di espressione di PD-L1 nei pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, mentre, in quelli con NSCLC non squamoso, sembra essere più evidente in presenza di elevati livelli di PD-L1<sup>11,12,13</sup>.

L'analisi della qualità della vita ha mostrato che NIVO ha migliorato i sintomi correlati alla malattia e lo stato di salute generale rispetto a docetaxel per la seconda linea trattamento di NSCLC avanzato non



squamoso<sup>14</sup>. Nei pazienti con istologia squamosa, NIVO allevia il carico dei sintomi e migliora lo stato di salute rispetto a docetaxel<sup>15</sup>.

I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1.

**Sicurezza.** Nello studio CheckMate 017 (istologia squamosa), la frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (NIVO vs DOCE) è stata pari al 58% vs 86%. Gli eventi avversi insorti con frequenza >5% sono stati: fatigue (16% vs 33%), riduzione dell'appetito (11% vs 19%), astenia (10% vs 14%), nausea (9% vs 23%), diarrea (8% vs 20%), artralgia (5% vs 7%), piressia (5% vs 8%), polmonite (5% vs 0%). La frequenza di eventi avversi di grado 3 o 4 è stata del 7% vs 55% e quella di interruzione per eventi avversi pari a 3% vs 10%<sup>11</sup>. Nello studio CheckMate 057 (istologia non squamosa), la frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (NIVO vs DOCE) è stata pari al 69% vs 88%. Gli eventi avversi insorti con frequenza > 10% con NIVO sono stati: fatigue (16% vs 29%), nausea (12% vs 26%), riduzione dell'appetito (10% vs 16%) e astenia (10% vs 18%). La frequenza di eventi avversi di grado 3 o 4 è stata pari al 10% vs 54% e quella di interruzione per eventi avversi pari a 5% vs 15%<sup>12</sup>.

**Qualità delle evidenze di nivolumab.** In entrambi gli studi di fase III su NIVO, l'analisi primaria finale è stata fatta coincidere con l'analisi ad interim pre-pianificata, il che può essere causa di sovrastima dell'effetto (rischio di distorsione in entrambi gli studi).

### PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, che si lega al recettore PD-1, bloccando la sua interazione con il PD-L1 e con il PD-L2<sup>16</sup>.

**Efficacia.** Nell'RCT di fase II/III in aperto, KEYNOTE 010<sup>17</sup>, sono stati arruolati 1.034 pazienti adulti con malattia localmente avanzata o metastatica, ECOG PS compreso tra 0-1, TPS<sup>vi</sup> ≥1%, in progressione dopo due o più cicli di chemioterapia a base di platino. I pazienti con mutazione EGFR dovevano avere ricevuto anche farmaci inibitori della tirosinchinasi (TKI).

La maggior parte dei pazienti arruolati aveva ricevuto un solo precedente trattamento sistemico per malattia metastatica (71%), principalmente con chemioterapia a base di platino (97%) e non presentava metastasi cerebrali (~85%). La positività per le mutazioni a carico dei geni EGFR e ALK è stata riscontrata rispettivamente nell'8% e nell'1% dei casi.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) con stratificazione per ECOG PS (0 vs 1), provenienza (est Asia vs altro) e TPS (≥50% vs 1-49%) a ricevere PEMBRO (2 mg/kg o 10 mg/Kg ogni tre settimane) o DOCE (75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane), per un massimo di 24 mesi o fino a progressione o tossicità inaccettabile. Non era consentito il cross over a PEMBRO.

Gli endpoint primari dello studio erano la OS e la PFS, valutate nella popolazione *intention-to-treat* (ITT), sia nei pazienti con TPS≥50% che nella popolazione generale (pazienti con TPS≥1%). I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1.

PEMBRO ha aumentato in modo statisticamente significativo vs DOCE la OS, mostrando un vantaggio maggiore nel sottogruppo di pazienti con TPS≥50% vs l'intera popolazione con TPS≥1% (+6,7 mesi vs +1,9 mesi), con una riduzione del rischio di morte, rispettivamente, del 46% vs 29%.

Il farmaco ha avuto un impatto molto limitato sulla PFS mediana (aumento statisticamente significativo di 0,9 mesi solo nei pazienti con TPS≥50%), come usualmente riscontrato con le immunoterapie<sup>18</sup>.

I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1.

• **Sicurezza.** Nello studio Keynote 010 la frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (PEMBRO vs DOCE) è stata pari al 63% vs 81%. Gli eventi avversi insorti con frequenza ≥ 10% con PEMBRO sono stati: riduzione dell'appetito (14% vs 16%), fatigue (14% vs 25%), nausea (11% vs 15%), rash (9% vs 5%), diarrea (7% vs 18%), astenia (6% vs 11%), stomatiti (4% vs 14%), anemia (3% vs 13%), alopecia (1% vs

<sup>vi</sup> TPS: *Tumor Proportion Score*. Il punteggio TPS rappresenta la percentuale di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana parziale o totale (≥1+). Il campione deve essere considerato PD-L1 positivo se TPS ≥ 1%.



33%) e neutropenia (<1% vs 14%). Si segnala un aumento della frequenza di ipotiroidismo (8% vs <1%), polmoniti (5% vs 2%) e ipertiroidismo (4% vs 1%) con PEMBRO vs DOCE<sup>16</sup>. La frequenza di eventi avversi di grado 3-5 è stata del 13% vs 35% e quella di interruzione per eventi avversi pari a 4% vs 10%.

• **Qualità delle evidenze di pembrolizumab.** Lo studio è stato dimensionato per dimostrare la superiorità di PEMBRO vs DOCE nel sottogruppo di pazienti con livelli di espressione di PD-L1 con TPS  $\geq 50\%$ , sebbene l'analisi primaria fosse prevista sia nella popolazione con TPS  $\geq 50\%$  sia con TPS  $\geq 1\%$ . La popolazione dell'indicazione è rappresentata da tutti i pazienti con TPS  $\geq 1\%$  (rischio di distorsione).

### 1.2.2 NINTEDANIB

Nintedanib è un inibitore protein-chinasico dei recettori dei fattori di crescita endoteliali vascolari (VEGFR 1-3), dei recettori dei fattori di crescita derivati da piastrine (PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ ) e dei recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR 1-3). Nintedanib inibisce, inoltre, la proteina-tirosin chinasi tipo Fms (Flt)-3, la proteina tirosin-chinasi specifica dei linfociti (Lck) e la proteina tirosin-chinasi proto-oncogene Src (Src)<sup>19</sup>.

**Efficacia.** Nell'RCT LUME-Lung 1<sup>20</sup> di fase III sono stati arruolati 1.314 pazienti adulti con NSCLC allo stadio IIIb/IV, ricorrente dopo precedente regime chemioterapico di prima linea ed ECOG PS compreso tra 0-1. Lo studio ha arruolato 1.314 pazienti, di cui il 50% circa con istologia adenocarcinoma, il 42% con istologia squamosa e il restante 8% con altre istologie. La quasi totalità dei soggetti coinvolti aveva ricevuto una precedente chemioterapia a base di platino (~97%), il 18,9% in combinazione con pemetrexed. Il 5,8% presentava metastasi cerebrali.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere NIN (200 mg per os due volte al giorno, gg 2-21) +DOCE (75 mg/m<sup>2</sup> ev ogni tre settimane) o PBO+DOCE (medesima schedula) fino a progressione o tossicità inaccettabile, con stratificazione basata su ECOG PS (0 vs 1), precedente trattamento con bevacizumab (sì vs no), istologia (squamosa vs non squamosa) e presenza di metastasi cerebrali (sì vs no). Non era consentito il *cross over*, ma in caso di eventi avversi correlati al trattamento era ammessa la riduzione del dosaggio di NIN o DOCE.

L'endpoint primario era la PFS e la OS era endpoint secondario. L'analisi di OS è stata pianificata per step gerarchici dopo solo dopo il completamento dell'analisi finale di PFS, prevedendo la seguente gerarchia di analisi: nel sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma a rapida progressione (entro 9 mesi dalla precedente terapia), seguita dal sottogruppo con adenocarcinoma e infine nella popolazione generale.

Dopo un follow up mediano di 7,1 mesi, l'associazione NIN+DOCE ha aumentato in maniera statisticamente significativa la PFS nella popolazione generale (endpoint primario) e nella sottopopolazione di pazienti con istologia adenocarcinoma, in particolare se progrediti entro nove mesi dall'inizio della chemioterapia di prima linea. Relativamente all'OS, endpoint secondario dello studio, il vantaggio dell'associazione è stato confermato solo nella popolazione di vantaggio di OS (endpoint secondario) solo nella sottopopolazione con adenocarcinoma (mediana 12,6 vs 10,3 mesi; HR 0.83, p=0,0359), e con adenocarcinoma in progressione di malattia entro i 9 mesi dall'inizio della prima linea (mediana 10,9 vs 7,9; HR 0,75, p=0,0073) ma non nella popolazione generale. NIN non ha migliorato in maniera statisticamente significativa la qualità di vita dei pazienti<sup>21</sup>.

I principali risultati di efficacia relativi allo studio LUME-Lung 1 sono illustrati in Tabella 1.

**Sicurezza.** La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (NIN+DOCE vs PBO+DOCE) è stata simile tra i bracci dello studio (93,6% vs 93%). Gli eventi avversi insorti con frequenza > 10% con NIN+DOCE sono stati: diarrea (42,3% vs 21,8%), riduzione neutrofili (37,1% vs 35,9%), fatigue (30,4% vs 26,9%), aumento ALT (28,5% vs 8,4%), riduzione della conta dei globuli bianchi (24,5% vs 24,4%), nausea (24,2% vs 18%), aumento AST (22,5% vs 6,6%), riduzione appetito (22,2% vs 15,6%), dispnea (19% vs 16,8%), vomito (16,9% vs 9,3%), alopecia (16,4% vs 18,2%), tosse (15,2% vs 16,8%), neutropenia (13,8% vs 14,4%), piressia (12,7% vs 15,0%), riduzione emoglobina (11,2% vs 12,1%), costipazione (5,4% vs 11,6%) e astenia (8,9% vs 9,8%). La frequenza di eventi avversi di grado 3, 4 e 5 è stata pari rispettivamente



al 21,2% vs 21,2%, 33,7% vs 31,3% e 16,4% vs 11,8%, mentre quella di interruzione per eventi avversi pari a 22,7% vs 21,7%.

### **Qualità delle evidenze di nintedanib**

L'analisi di OS è stata pianificata per step gerarchici dopo solo dopo il completamento dell'analisi finale di PFS, prevedendo la seguente gerarchia di analisi: nel sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma a rapida progressione (entro 9 mesi dalla precedente terapia), seguita dal sottogruppo con adenocarcinoma e infine nella popolazione generale. Tuttavia, lo studio era disegnato per dimostrare la superiorità di NIN vs placebo, entrambi in aggiunta a DOCE, in pazienti con NSCLC di tutte le istologie e non in pazienti con adenocarcinoma (popolazione in cui è indicato). Tutte le valutazioni relative alla popolazione oggetto dell'indicazione si basano su analisi per sottogruppi (rischio di distorsione).

## **2. PLACE IN THERAPY**

Le nuove immunoterapie rappresentano il nuovo standard di trattamento in pazienti con NSCLC avanzato che abbiano ricevuto una precedente chemioterapia a base di platino.

I pazienti con NSCLC avanzato e con mutazione EGFR o riarrangiamento ALK possono essere trattati con le immunoterapie solo dopo aver ricevuto nelle linee precedenti, oltre a chemioterapia a base di platino, anche una *target therapy* specifica (anti-EGFR o antiALK). Tuttavia, si ritiene che tali pazienti nella reale pratica clinica rappresentino una netta minoranza.

L'ingresso sul mercato di PEMBRO ha reso necessaria la determinazione dei livelli di PD-L1, al fine di poter individuare i pazienti eleggibili a tale farmaco.

Nella pratica clinica attuale, sulla base dei livelli di PD-L1 rilevati alla biopsia, è possibile definire due categorie di pazienti: (i) pazienti con PD-L1 non testato o negativo (TPS<1%), in cui trovano indicazione NIVO, ATEZO, NIN (solo adenocarcinoma), Pemetrexed (solo istologia non squamosa); (ii) pazienti con PD-L1 positivo (TPS ≥1%), in cui trovano indicazione PEMBRO e gli altri farmaci, in quanto indicati a prescindere dallo stato di espressione di PDL-1, ovvero NIVO, ATEZO, NIN (solo adenocarcinoma), Pemetrexed (solo istologia non squamosa).

Il *place in therapy* dei farmaci citati è illustrato in Figura 1.

### **2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano**

Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico e precedentemente trattato con chemioterapia, tutte le immunoterapie hanno dimostrato di aumentare la OS rispetto a docetaxel, trattamento standard prima dell'arrivo dei nuovi farmaci. Negli studi di ATEZO e NIVO i pazienti sono stati inclusi a prescindere dal livello di espressione di PD-L1, mentre in quello di PEMBRO sono stati inclusi solo pazienti positivi per livelli di espressione di PD-L1.

I risultati ottenuti con le immunoterapie non sono trasferibili ai pazienti con EGFR mutato o con riarrangiamento ALK, dal momento che erano scarsamente o per nulla rappresentati negli studi clinici condotti.

Le analisi per sottogruppo indicano che l'efficacia di ATEZO è particolarmente elevata in pazienti con alti livelli di PD-L1, mostrando sia un incremento assoluto di OS che una riduzione del rischio di morte maggiore rispetto a quelli mostrati dalle altre immunoterapie nella stessa sottopopolazione. Inoltre, nei pazienti ad istologia squamosa l'analisi per sottogruppo di efficacia non mostra significatività statistica per ATEZO.

NIVO, nel tumore ad istologia non squamosa, ha mostrato un'efficacia potenzialmente migliore in presenza di stato PD-L1-positivo, ovvero ≥1% (risultato di analisi retrospettiva), mentre nell'istologia squamosa il profilo di efficacia sembra indipendente dal livello di espressione di PD-L1 (risultato di analisi retrospettiva).



PEMBRO massimizza la sua efficacia nei pazienti con i più alti livelli di espressione di PD-L1 ( $\geq 50\%$ ), rispetto che in quelli con livelli di PD-L1 più bassi.

NIN ha dimostrato, in associazione a DOCE, di aumentare la PFS in pazienti con NSCLC ad istologia adenocarcinoma rispetto a solo DOCE.

Tutti i nuovi farmaci sono stati studiati in pazienti selezionati a prescindere dallo stato mutazionale e i risultati disponibili non permettono di stabilire il rapporto benefici-rischi in pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamento ALK.

Le evidenze sono sintetizzate in Tabella 1.



Tabella 1. Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Farmaco	Indicazione AIFA	Studio	Endpoint primario	Controllo	Popolazione	Risultati (Farmaco vs Controllo)		Note
						OS, mesi	PFS, mesi	
ATEZOLIZUMAB <sup>6,9</sup>	NSCLC stadio IIIB/IV, dopo almeno 2 chemioterapie (almeno 1 con platino) negli adulti. Per tumori EGFR+ o ALK+ è necessaria terapia target specifica prima di ricevere ATEZO.	OAK RCT fase III, in aperto	OS	DOCETAXEL	Tutti*	+4,2 mesi; HR 0,75; p<0,0006	-1,2 mesi; HR 0,93; p=ns	Assenza di significatività statistica nel sottogruppo con NSCLC squamoso.
					PD-L1 ≥1%*	+5,4 mesi; HR 0,74; p<0,0099	-1,3 mesi; HR 0,89; p=ns	
					PD-L1 in ≥5% di CT o di CI	+5,2; HR 0,64; p=0,0012	+0,6 mesi; HR 0,73; p=0,0086	
					PD-L1 in ≥50% CT o in ≥10% CI	+10,8 mesi; HR 0,45; p<0,0001	+0,8 mesi; HR 0,59; p=0,0028	
NIVOLUMAB <sup>11-15</sup>	NSCLC stadio IIIB/IV, dopo 1 RCT fase III, precedente chemioterapia negli adulti. -II o III linea per NSCLC non squamoso ->II linea per NSCLC squamoso	Checkmate 017 (istologia squamosa) RCT fase III, in aperto	OS	DOCETAXEL	Tutti*	+3,2 mesi; HR 0,59; p<0,001	+0,7 mesi; HR 0,62; p<0,001	Le analisi non sono state considerate, poiché il test di interazione non è statisticamente significativo e pertanto non si ritiene che il livello di espressione di PD-L1 possa influenzare il dato generale.
					PD-L1 <1% o ≥1%	+2,8 mesi; HR 0,73; p=0,002	-1,9 mesi; HR 0,92; p=ns	
					Tutti*	+8,7 mesi; HR 0,58	-0,3 mesi; HR 0,70	
					PD-L1 <1% <sup>^</sup>	+0,4 mesi; HR 0,87; ns	-1,5 mesi; HR 1,19; ns	
PEMBROLIZUMAB <sup>16-18</sup>	NSCLC stadio IIIB/IV, che esprime PD-L1 (TPS≥1%), dopo chemioterapia. Per tumori EGFR+ o ALK+ è necessaria terapia target specifica prima di ricevere PEMBRO.	Keynote-010 RCT fase II/III, in aperto	OS, PFS	DOCETAXEL	PD-L1 ≥1%*	+1,9 mesi; HR 0,71; p=0,0008	-0,1 mesi; HR 0,88; p=ns	
					PD-L1 ≥50%*	+6,7 mesi; HR 0,54; p=0,0002	+0,9 mesi; HR 0,59; p=0,0001	
					PD-L1 1-49% <sup>^^</sup>	9,4 vs 8,6 p=ns	/	
					LUME Lung			
NINTEDANIB +DOCETAXEL <sup>19,21</sup>	NSCLC stadio IIIB/IV ad istologia adenocarcinoma, ricorrente dopo chemioterapia di 1 <sup>a</sup> linea.	RCT fase III, in doppio cieco	PFS	DOCETAXEL +PLACEBO	Sottogruppo adenocarcinoma <sup>^^</sup>	+2,3 mesi; HR 0,83; p=0,0359	+1,4 mesi; HR 0,84; p=0,0485	
					Tutti*	non inferiorità non raggiunta	2,9 vs 2,9 p=ns	
PEMETREXED <sup>22</sup>	NSCLC IIIB/IV ad eccezione JMEI <sup>22</sup> dell'istologia a predominanza di cellule squamose, in II <sup>a</sup> linea.	RCT fase III, non inferiorità	OS (non inferiorità)	DOCETAXEL	Tutti*	8,3 vs 7,9	2,9 vs 2,9 p=ns	

\* Analisi primaria predefinita; ^Analisi retrospettiva; ^^Analisi per sottogruppo predefinita; CT: cellule immunitarie infiltranti; CI: cellule immunitarie infiltranti; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; NSCLC: tumore al polmone non a piccole cellule; OS: sopravvivenza globale.



## **2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano**

L'analisi dei costi (Tabella 2) mostra che, tra le immunoterapie, ATEZO e NIVO hanno un costo per mese di trattamento allineato tra loro e inferiore a quello di PEMBRO. Tuttavia, poiché parte dello sconto applicato per PEMBRO e NIVO è restituito come *payback* alle Regioni, i costi diretti per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti di quanto riportato, rendendo ATEZO l'immunoterapia più conveniente in fase di acquisto diretto.

La posologia di ATEZO e PEMBRO prevede una somministrazione ogni 3 settimane, mentre quella di NIVO prevede una somministrazione ogni 2 settimane. Ciò comporta un aumento della frequenza di accessi ambulatoriali per i pazienti in trattamento con NIVO, nonché una maggiorazione dei costi di somministrazione associati a NIVO rispetto ad ATEZO e PEMBRO (Tabella 2).

Per le analisi farmacoeconomiche è stato calcolato il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) [rapporto tra la differenza di costi (trattamento-controllo) e la differenza di efficacia (trattamento-controllo)]. Considerando tale parametro, emerge quanto segue:

-PEMBRO, l'unica terapia specificatamente indicata in soli pazienti positivi per PD-L1, mostra risultati più favorevoli nella sottopopolazione di pazienti con TPS<sup>1</sup>≥50%.

-NIVO, nella popolazione non selezionata per PD-L1, presenta ICER vs DOCE leggermente meno vantaggioso di ATEZO; nel NSCLC ad istologia non squamosa mostra un'efficacia tendenzialmente migliore in pazienti con livelli di PD-L1≥1%, in cui l'ICER vs DOCE diventa più favorevole rispetto alle altre popolazioni.

-ATEZO mostra un ICER vs DOCE più vantaggioso di NIVO nella popolazione non selezionata per livelli di PD-L1. Anche nel caso di ATEZO, il vantaggio maggiore si ha nella popolazione con livelli positivi di PD-L1.

- NIN ha un impatto nettamente inferiore alle immunoterapie, seppure abbia un costo/mese inferiore a PMTX, altro farmaco utilizzabile solo in pazienti ad istologia non squamosa.

<sup>1</sup> TPS: *Tumor Proportion Score*. Il punteggio TPS rappresenta la percentuale di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana parziale o totale (≥1+). Il campione deve essere considerato PD-L1 positivo se TPS ≥ 1%.



Tabella 2. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Farmaco	Categoria pazienti	Durata trattamento, mesi	OS, mesi	Costo*/mese** farmaco, €	Rapporto incrementale costo-efficacia (ICER)		Costo medio mese di somministrazione§, €	Note
					Controllo	Δ OS, mesi ICER, € [1]		
ATEZO	Tutti		13,8			+4,2	3.546	
	PD-L1≥1%	3,4	15,7	4.395	Docetaxel	+5,4	2.758	480
	PD-L1 in ≥50% CT o in ≥10% CI		20,5			+10,8	1.379	
NIVO	squamosi	3,6	9,2			+3,2	4.737	I costi di NIVO per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti, in quanto parte dello sconto applicato è restituito come <i>payback</i> alle Regioni
	non squamosi		12,2	4.024	Docetaxel	+2,8	4.132	
	non squamosi con PD-L1≥1%	2,8	17,7			+8,7	1.330	
PEMBRO	TPS 1-49%		9,4			Vantaggio di OS non significativo.		I costi di PEMBRO per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti, in quanto parte dello sconto applicato è restituito come <i>payback</i> alle Regioni
	TPS≥1%	3,5	10,4	5.938	Docetaxel	+1,9	10.862	
	TPS≥50%		14,9			+6,7	3.080	
NIN +DOCE	Adeno-carcinoma	3,4	12,6	643	Docetaxel +Placebo	+2,3	924	/
PMTX	Non squamosi	2,8	8,3	2.914	Non calcolabile, ipotesi di non inferiorità non incontrata		480	
DOCE	Tutti	2,8	9,4	23	/		480	Considerato il dato dello studio Checkmate 057

\*I costi dei farmaci sono stati calcolati considerando i prezzi i prezzi ex factory, al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti negoziati e di eventuali sconti derivanti da accordi negoziali (accordi basati su outcome e accordi finanziari), ma al lordo IVA 10%. \*\*La durata del trattamento di un mese è stata normalizzata a 30 giorni. §I costi di somministrazione sono quantificati in caso di terapie infusionali, attraverso il codice prestazione ambulatoriale 99.25.1 "Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche. Include visita oncologica di controllo, esami ematochimici, farmaco" (€343), come da Tariffario regionale (Allegato A al Decreto n. 47 del 22.05.2013). DOCE: docetaxel; NIN: nintedanib; NIVO: nivolumab; OS: sopravvivenza globale; PEMBRO: pembrolizumab; PMTX: pemetrexed.

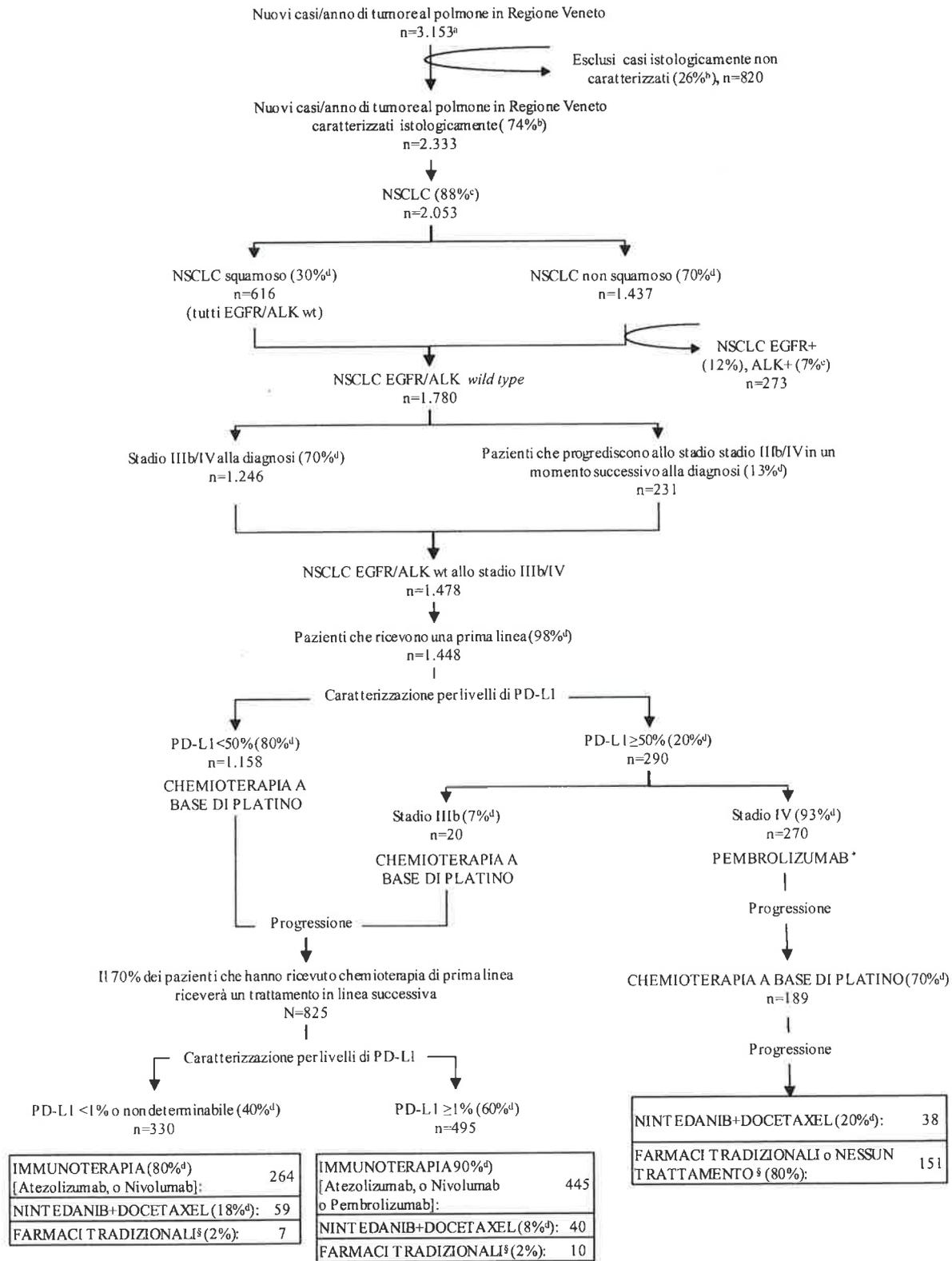
[1]. ICER=rapporto tra la differenza di costi (trattamento-controllo) e la differenza di efficacia (trattamento-controllo)

### 3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima del numero di pazienti potenzialmente eleggibili a regime ogni anno, in Regione Veneto, ai farmaci indicati nel trattamento del NSCLC avanzato in progressione dopo chemioterapia è illustrata in Figura 1.



*Figura 1. Place in therapy dei farmaci per il NSCLC avanzato e stima del numero dei nuovi pazienti potenzialmente eleggibili ogni anno in Regione Veneto*



a. Numero di nuovi casi di tumore del polmone stimati in Veneto nel 2018. La stima è stata calcolata applicando i tassi di incidenza osservati nel 2013 alla popolazione 2018. b. Stima del Registro Tumori Veneto. Tuttavia i Clinici ritengono che la percentuale reale possa essere molto più bassa. c. I numeri del cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2018. d. Stima dei Clinici. e. Linee guida AIOM 2018. §. Docetaxel o pemetrexed (quest'ultimo solo in non squamosi). \* Vedere documento a parte per la raccomandazione relativa a pembrolizumab in prima linea.



**METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI**

**1. Criteri PICOM di ricerca:**

	<b>Atezolizumab</b>	<b>Nivolumab</b>	<b>Pembrolizumab</b>	<b>Nintedanib</b>	<b>Pemetrexed</b>
<b>P (popolazione)</b>	Pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia.		Pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con espressione PD-L1 o TPS $\geq$ 1% precedentemente sottoposti a chemioterapia.	Pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma precedentemente sottoposti a chemioterapia di prima linea.	Pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico, ad eccezione del carcinoma con istologia a predominanza di cellule squamose, precedentemente sottoposti a chemioterapia a base di platino in prima linea.
<b>I (intervento)</b>	Atezolizumab in monoterapia	Nivolumab in monoterapia	Pembrolizumab in monoterapia	Nintedanib+docetaxel	Pemetrexed in monoterapia
<b>C (trattamento di controllo)</b>	Docetaxel, altri trattamenti con indicazione nella popolazione in analisi				
<b>O (outcome)</b>	Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita				
<b>M (metodo)</b>	Studio randomizzato e controllato (RCT)				

**2. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere:**

Per ciascun farmaco, sono stati selezionati gli studi di cui fossero disponibili risultati pubblicati, ritenendo eleggibili solo pubblicazioni *in extenso* redatte in lingua inglese.

**3. Banche dati interrogate:**

- Per la revisione degli studi clinici registrati:  
ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>);  
EU Clinical Trials Register - EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>);
- Per la revisione della letteratura:  
MEDLINE via PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);  
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>);

**4. Strategia di ricerca ed esiti:**

La ricerca è stata condotta come ricerca libera, considerando, per i farmaci più nuovi oggetto dell'analisi, il nome del principio attivo e, in alternativa, tutti gli eventuali codici o sigle reperibili nell'elenco degli *entry terms* reperibili nel dizionario Medical Subject Headings.

I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 3.

Data ultimo aggiornamento: 18 aprile 2019.



Tabella 3. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in estenso da Medline o Cochrane CENTRAL	Studi selezionati (n)	Note
<b>Atezolizumab</b>					
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: atezolizumab OR MPDL3280A OR Tecentiq OR RG7446 OR lung cancer Intervention/Treatment: atezolizumab OR MPDL3280A OR Tecentiq OR RG7446 OR RG-7446	83			
EudraCT	Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	16	4	OAK (NCT02008227, 2013-003331-30, GO28915) <sup>6-9</sup>	
MEDLINE	((atezolizumab OR MPDL3280A OR Tecentiq OR RG7446 OR RG-7446) AND (non small cell lung cancer OR NSCLC) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR random*))	54			
Cochrane CENTRAL		114			
<b>Nivolumab</b>					
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR lung cancer Intervention/Treatment: nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558	181		CheckMate-017 (NCT01642004, 2011-004792-36, CA209-017) <sup>11,13,15</sup>	
EudraCT	Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	25	5	CheckMate-057 (NCT01673867, 2012-002472-14, CA209-057) <sup>12,13,14</sup>	
MEDLINE	((nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558) AND (non small cell lung cancer OR NSCLC) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR random*))	85			
Cochrane CENTRAL		185			
<b>Pembrolizumab</b>					
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 Intervention/Treatment: pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475	209			
EudraCT	Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	22	1	Keynote-010 (NCT01905657, 2012-004391-19, MK-3475-010) <sup>17</sup>	
MEDLINE	((pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475) AND (non small cell lung cancer OR NSCLC) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR random*))	81			
Cochrane CENTRAL		193			



Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in esteso da Medline o Cochrane CENTRAL	Studi selezionati (n)	Note
	Condition or disease: Intervention/Treatment: nintedanib OR Nintedanib esylate OR Ofev OR vargatef cancer OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR BIBF-1120 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	26			
EudraCT		4		LUME-Lung 1 (NCT00805194, 2007-004803-36, 1199.13) <sup>20,21</sup>	
MEDLINE	((nintedanib OR Nintedanib esylate OR Ofev OR vargatef OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR BIBF-1120) AND (non small cell lung cancer OR NSCLC) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR randomised OR random*))	21	2		
Cochrane CENTRAL		46			
	Condition or disease: Intervention/Treatment: Pemretrexed OR MTA OR "LY 231514" OR "231514, LY" OR "LY-231,514" OR LY231514 OR "LY 231,514" OR "231,514, LY" OR LY- 231514 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	533			*Lo studio JMEI è stato ioidenticato in quanto pubblicato su rivista scientifica, reperita a seguito dell'analisi della letteratura, mediante la stringa di ricerca menzionata, all'interno delle Banche dati "MEDLINE e Cochrane CENTRAL". Lo studio non è stato reperito all'interno dei database dei trial clinici.
EudraCT		112	1	JMEI*22	
MEDLINE	((Pemretrexed OR MTA OR "LY 231514" OR "231514, LY" OR "LY-231,514" OR LY231514 OR "LY 231,514" OR "231,514, LY" OR LY-231514 OR Alimta) AND (non small cell lung cancer OR NSCLC) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR randomised OR random*))	376			
Cochrane CENTRAL		822			



**BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Neoplasie del polmone. Linee Guida AIOM 2018
- <sup>2</sup> S. Novello et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27:v1-v27
- <sup>3</sup> Molina J R et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594
- <sup>4</sup> Assi HI et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2018;124:248-61.
- <sup>5</sup> Atezolizumab (Tecentriq®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- <sup>6</sup> Rittmeyer A et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265
- <sup>7</sup> Fehrenbacher L et al. Updated efficacy analysis including secondary population results for OAK: a randomized phase III study of atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(8):1156-1170
- <sup>8</sup> von Pawel J et al. Long-term survival in patients with advanced non small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *European Journal of Cancer* 2019;107:124-132
- <sup>9</sup> Bordoni R et al. Patient-reported outcomes in OAK: a phase III study of atezolizumab versus docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2018;19:441-449
- <sup>10</sup> Nivolumab (Opdivo®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- <sup>11</sup> Brahmer J et al. Nivolumab vs docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35
- <sup>12</sup> Borghaei H et al. Nivolumab vs docetaxel in advanced Nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39
- <sup>13</sup> Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017;35:3924-3933
- <sup>14</sup> Reck M. et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eu J Cancer* 2018; 102: 23-30
- <sup>15</sup> Reck M. et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol.* 2018 Feb;13(2):194-204
- <sup>16</sup> Pembrolizumab (Keytruda®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- <sup>17</sup> Herbst R S et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;0:0-50
- <sup>18</sup> EPAR Pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0007
- <sup>19</sup> Nintedanib (Vargatef®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- <sup>20</sup> Reck M et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55.
- <sup>21</sup> Novello S et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUMELung 1 trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 51 (2015) 317-326
- <sup>22</sup> Hanna N. et al. Randomized Phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. of Clinical Oncology* 2004;22:1589-1597

