



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **70** DEL **-8 LUG. 2019**

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 28 su nuovi farmaci oncologici.

## NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.28, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 16 maggio 2019, relativa ai medicinali per il trattamento del Carcinoma della mammella positivo ai recettori ormonali (HR+) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2-): Palbociclib (Ibrance - Registered) e Ribociclib (Kisqali- 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;
- ESAMINATA** la Raccomandazione *evidence-based* n.28, 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. 28, su nuovi farmaci oncologici per il trattamento del per il trattamento del carcinoma della mammella positivo ai recettori ormonali (HR+) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2-): Palbociclib (Ibrance - Registered) e Ribociclib (Kisqali-

Registered), licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;

2. 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;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
5. 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**

***Carcinoma della mammella positivo ai recettori ormonali (HR+) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2-)***

**PALBOCICLIB (IBRANCE®) – farmaco in valutazione**

Trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-:

(1) in associazione ad un inibitore dell'aromatasi;

(2) in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente.

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)

**RIBOCICLIB (KISQALI®) – farmaco in valutazione**

Trattamento, in combinazione con un inibitore dell'aromatasi, come terapia iniziale a base endocrina, delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-

**Raccomandazione n.28**

Data di 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 Decreto Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 28/2018**  
**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 del 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 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



**INDICE**

<b>SCHEDA DEL FARMACO</b> .....	<b>7</b>
<b>SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI</b> .....	<b>8</b>
Farmaco: Palbociclib (Ibrance®).....	8
Farmaco: Palbociclib (Ibrance®).....	11
Farmaco: Ribociclib (Kisqali®) .....	13
<b>1. ANALISI DELLE EVIDENZE</b> .....	<b>15</b>
1.1 Inquadramento della patologia.....	15
1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione .....	15
PALBOCICLIB .....	15
RIBOCICLIB .....	17
<b>2. PLACE IN THERAPY</b> .....	<b>18</b>
2.1 Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano .....	18
2.1 Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano .....	18
<b>3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI</b> .....	<b>22</b>
<b>METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI</b> .....	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>26</b>





**SCHEMA DEL FARMACO**

Principio Attivo	<b>PALBOCICLIB</b>	<b>RIBOCICLIB</b>
Nome Commerciale	<b>IBRANCE®[1]</b>	<b>KISQALI® [2]</b>
Ditta Produttrice	Pfizer Limited	Novartis
ATC	L01XE33	L01XE42
Formulazione	Capsule rigide	Compreste rivestite
Dosaggio	75-100-125 mg	200 mg
Categoria Terapeutica	Farmaci antineoplastici – inibitori delle proteinchinasi	Farmaci antineoplastici – inibitori delle proteinchinasi
Indicazione oggetto di valutazione	trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-: (1).in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente; (2).in associazione ad un inibitore dell'aromatasi (IA); In donne in pre/peri-menopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)	trattamento, in combinazione con un inibitore dell'aromatasi, come terapia iniziale a base endocrina, delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-
Posologia	125 mg/die, gg 1-21 (cicli di 28 gg), fino a beneficio del paziente o tossicità inaccettabile	600 mg/die x 21 gg, cicli da 28 gg, fino a che ci sia beneficio o fino a tossicità inaccettabile
Innovazione terapeutica	Indicazione (1) NON INNOVATIVA Indicazione (2) INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA
Farmaco orfano	No	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H – Centri individuati dalla Regione	Classe H – Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo (RNRL)	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-oncologo (RNRL)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	75 mg, 21 capsule – € 3.988,92 100 mg, 21 capsule – € 3.988,92 125 mg, 21 capsule – € 3.988,92	200 mg, 42 cpr - € 3.199,23 200 mg, 63 cpr - € 4.798,84
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio su prezzo ex factory alle strutture pubbliche, ivi comprese le strutture private accreditate sanitarie	Sconto obbligatorio su prezzo ex factory alle strutture pubbliche, ivi comprese le strutture private accreditate sanitarie
Registro AIFA	<b>Criteri di inclusione:</b> • Et� ≥ 18 anni; ECOG PS 0-2; • Carcinoma mammario HR (+)/HER2(-) <u>in pazienti pre- o peri-menopausa:</u> • in associazione a fulvestrant, in: I linea: se progressione in corso/entro 12 mesi da fine terapia adiuvante con tamoxifene; ≥II linea: in corso/entro 1 mese da fine terapia endocrina per malattia metastatica; <u>in post-menopausa:</u> • in associazione a fulvestrant, in: I linea: se progressione in corso/entro 12 mesi da fine terapia adiuvante con IA; ≥II linea: se progressione in corso/entro 1 mese da inibitore di aromatasi per malattia metastatica; • in associazione a IA se I linea, dopo >12 mesi dalla fine del trattamento adiuvante con un IA;  <b>Criteri di esclusione:</b> • presenza di metastasi cerebrali stabili da meno di 4 settimane; • presenza di crisi viscerale sintomatica; • precedente trattamento con inibitori CDK 4/6 (es. ribociclib); • compromissione epatica grave, se previsto uso in associazione a fulvestrant	<b>Criteri di eleggibilit�</b> • et� ≥18 anni; • carcinoma mammario HR+/HER2-, post menopausa; • prima linea; • se presenti metastasi cerebrali, devono essere clinicamente stabili da almeno 4 settimane; • assenza di crisi viscerale; • utilizzo di ribociclib in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; • intervallo libero da malattia dalla fine del trattamento con un inibitore dell'aromatasi in (neo) adiuvante >12 mesi; • ECOG PS 0-2  <b>Criteri di esclusione:</b> • precedente linea di terapia con inibitori CDK 4/6 (es. palbociclib); • sindrome del QT lungo; • malattia cardiaca non controllata o significativa e/o presenta significative alterazioni elettrolitiche

[1] GU n.298 del 22-12-2017 [2] GU n.222 del 24-9-2018



## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### **PALBOCICLIB associato a FULVESTRANT**

Palbociclib (PALBO) associato a fulvestrant è indicato e rimborsato in pre/peri/post-menopausa, secondo le modalità di utilizzo illustrate in Figura 1 e 2. A tale terapia, il Gruppo di Lavoro ha attribuito livello di raccomandazione POSITIVO DEBOLE, ritenendo che possa essere preferita in prima linea in pazienti che presentino recidive precoci, ovvero entro 5 anni dalla chirurgia iniziale. Per le altre pazienti, la nuova associazione può essere riservata alle linee successive di trattamento. La nuova terapia offre il vantaggio di essere più maneggevole, in termini di sicurezza, dell'associazione everolimus+exemestane.

### **PALBOCICLIB o RIBOCICLIB, associati a INIBITORI DELL'AROMATASI.**

PALBO e ribociclib (RIBO) sono indicati e rimborsati in associazione a inibitori dell'aromatasi come terapie di prima linea nel setting post-menopausa, secondo quanto illustrato in Figura 1 e 2. Le evidenze (Tabella 1) non permettono di stabilire differenze sostanziali in termini di efficacia e sicurezza tra i due farmaci, a ciascuno dei quali è stato attribuito il medesimo livello di raccomandazione, ovvero "POSITIVO DEBOLE". La scelta dei due farmaci dovrebbe tenere conto anche delle comorbidità (secondo registro AIFA ribociclib non può essere utilizzato in caso di sindrome del QT lungo e di malattia cardiaca non controllata o significativa e/o presenta significative alterazioni elettrolitiche). Pertanto, nel rispetto dei criteri di eleggibilità AIFA, laddove ci siano sovrapposizioni di indicazione e in assenza di problemi di sicurezza, è raccomandato di privilegiare l'utilizzo della terapia a più basso costo. I costi attuali sono illustrati in Tabella 2. Tuttavia, considerando che nel tempo i prezzi dei farmaci potrebbero subire variazioni, è raccomandato alle Farmacie Ospedaliere di monitorare i prezzi, al fine di aggiornare tempestivamente i Clinici delle rispettive Strutture su eventuali variazioni di costo.

La posologia (vedi Scheda Farmaci a pag. 7) di PALBO e RIBO prevede una somministrazione giornaliera, per via orale, per 21 giorni con cicli di 28 giorni fino a beneficio o tossicità inaccettabile.

**Stima del numero di pazienti:** si stima che nei primi anni di commercializzazione in Regione Veneto, tra le pazienti post-menopausa, circa 748 pazienti siano candidabili a ricevere palbociclib o ribociclib in prima linea e circa 1.144 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in linee successive alla prima; mentre tra le pazienti pre/peri-menopausa, circa 180 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in prima linea e circa 275 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in linee successive alla prima.

Di seguito sono esplicitate le valutazioni sintetiche di ciascun farmaco.

### **Farmaco: Palbociclib (Ibrance®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-, in associazione a fulvestrant, in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente.

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

### **A. RACCOMANDAZIONE:**

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

### **Commento**



L'aggiunta di palbociclib a fulvestrant ha portato ad un vantaggio di PFS (endpoint primario) di 4,9 mesi vs solo fulvestrant in donne pre/peri/post-menopausa con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-, che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. Non sono disponibili dati maturi di OS e all'analisi ad interim (60% eventi attesi) è stata riscontrata una differenza di circa 7 mesi di OS tra palbociclib e placebo, sebbene non statisticamente significativa (34,9 vs 28,0 mesi; HR 0.81;  $p=0,09$ ). Tuttavia, non essendo endpoint primario, lo studio non aveva potenza statistica sufficiente per misurare differenze di OS.

I dati disponibili non permettono inoltre di stabilire l'effettivo vantaggio rispetto a tutte le altre terapie utilizzabili nei diversi *setting* di utilizzo.

Sulla base del giudizio clinico, si ritiene che l'utilizzo in prima linea di palbociclib associato a fulvestrant debba essere preferito in pazienti che presentano recidive precoci, ovvero entro 5 anni dalla chirurgia iniziale. Per le altre pazienti, la nuova associazione può essere riservata alle linee successive di trattamento. Rispetto all'associazione everolimus+exemestane, la nuova associazione è considerata più maneggevole in termini di sicurezza.

La modalità di utilizzo del nuovo farmaco è rappresentata nelle Figure 1 e 2.

La raccomandazione è stata espressa sulla base dei parametri riportati di seguito:

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

Palbociclib+fulvestrant può essere utilizzato in post-menopausa in prima linea avanzata in caso di progressione durante/entro 12 mesi dal completamento di una precedente terapia adiuvante a base di inibitori dell'aromatasi, oppure in linee successive alla prima in caso di progressione durante/entro un mese dal completamento di una precedente terapia con inibitori dell'aromatasi. Palbociclib+fulvestrant può essere utilizzato anche in donne in pre/peri-menopausa in prima linea avanzata in caso di progressione durante/entro 12 mesi dal completamento di una precedente terapia adiuvante a base di tamoxifene, oppure in linee successive alla prima in caso di progressione durante/entro un mese dal completamento di una precedente terapia endocrina. Questo trattamento non può essere utilizzato in presenza di metastasi viscerali sintomatiche che compromettono la vita a breve termine o in caso di compromissione epatica grave o qualora il paziente sia già stato trattato con un inibitore di CDK 4 e 6 (Ulteriori dettagli in Scheda farmaci a pag. 7).

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

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

*Nel setting in oggetto esistono alternative terapeutiche in indicazione che, tuttavia, hanno dimostrato solo benefici in termini di PFS. Il bisogno terapeutico viene quindi definito importante in quanto sono tuttora necessarie opzioni con effetto clinicamente rilevante sull'OS.*

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

*Dal momento che nel setting in oggetto non esiste un accordo della Comunità Scientifica in merito alla predittività della PFS rispetto alla sopravvivenza globale, la valutazione del valore terapeutico tiene conto della mancanza di dati di OS. Sebbene venga riconosciuto al farmaco un valore terapeutico in senso assoluto, tanto è vero che è stato espresso un parere favorevole sulla sua rimborsabilità, ai fini della valutazione dell'innovatività, il valore terapeutico aggiunto viene considerato scarso limitatamente al confronto con le alternative disponibili. Nel trial clinico, Ibrance in associazione a fulvestrant, ha ottenuto una PFS mediana di 9.5 mesi (95%CI 9.2-11.0) vs 4.6 mesi del braccio placebo e fulvestrant (HR 0.46, 95%CI 0.36-0.59,  $p < 0.0001$ ). Pur considerando i limiti dovuti ad un confronto indiretto, il trattamento non ha dimostrato una superiorità rispetto ad altre alternative terapeutiche disponibili in questo setting. Si rileva infine che i dati di Overall Survival sono immaturi e che il trattamento è stato associato ad un aumento importante della tossicità (neutropenia di Grado 3-4).*

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



*Non è disponibile il dato di OS, ma solo la PFS. Poichè l'OS è prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo è stata considerata criterio di downgrading.*

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

Palbociclib+fulvestrant si affianca alle altre terapie oggi utilizzate nel setting avanzato post-menopausa ovvero inibitori delle aromatasi (cui è possibile aggiungere in prima linea palbociclib o ribociclib), everolimus+exemestane, e il solo fulvestrant, utilizzati secondo quanto indicato in Figura 1 e 2, che rappresentano il place in therapy dei farmaci sulla base dei criteri di eleggibilità imposti dal Registro AIFA.

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

Palbociclib associato a fulvestrant si è dimostrato superiore a placebo, entrambi associati a fulvestrant, e ha prodotto un vantaggio di PFS di quasi 5 mesi. Non sono disponibili dati maturi di OS e all'analisi ad interim (60% eventi attesi) non è stata riscontrata differenza statisticamente significativa in termini di OS tra palbociclib e placebo (34,9 vs 28,0 mesi; HR 0.81; p=0,09). Tuttavia, non essendo endpoint primario, lo studio non aveva potenza statistica sufficiente per misurare differenze di OS.

Everolimus è un altro farmaco che aggiunto ad una terapia endocrina di base (exemestane) ha apportato un vantaggio di PFS simile nel contesto post-menopausa. Rispetto a everolimus+exemestane, palbociclib+fulvestrant è considerata una terapia più maneggevole per la possibilità di gestire al meglio gli eventi avversi. Tuttavia, l'unico studio di riferimento ha arruolato, per la maggior parte, pazienti in post-menopausa trattate in linee successive alla prima. Data l'assenza di studi specifici su palbociclib+fulvestrant nei diversi setting (post-menopausa, pre/peri-menopausa) e nelle diverse linee di trattamento (prima linea e successive) e l'assenza di studi di confronto diretto con altre strategie di trattamento utilizzabili, non è possibile effettuare confronti esaustivi, diretti o indiretti, né di stabilire il *place in therapy* ottimale (Tabella 1).

#### **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 palbociclib+fulvestrant sono leggermente più alti di quelli dell'associazione everolimus+exemestane, Tuttavia il confronto è limitato per l'assenza di studi specifici nei diversi setting come sopra evidenziato (Tabella 2).

## **B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI**

Si stima che nel 2019, in Regione del Veneto:

-tra le pazienti post-menopausa, circa 748 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib o ribociclib in prima linea e circa 1.144 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in linee successive alla prima;

-tra le pazienti pre/peri-menopausa, circa 180 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in prima linea e circa 275 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in linee successive alla prima.

Le stime sono da intendersi di massima, in quanto l'utilizzo del farmaco deve essere effettuati secondo i criteri del Registro AIFA, non del tutto quantificabili, e di quanto illustrato in Figura 1 e 2.



**Farmaco: Palbociclib (Ibrance®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento, in combinazione con un inibitore dell'aromatasi, come terapia iniziale a base endocrina, delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-

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

**A. RACCOMANDAZIONE**

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

**Commento**

Palbociclib aggiunto a letrozolo ha dimostrato un vantaggio di PFS vs solo letrozolo simile a quello dimostrato da ribociclib. Considerando i criteri di eleggibilità dei rispettivi Registri AIFA, la scelta dei due farmaci dovrebbe tenere conto anche delle comorbidità (ribociclib non può essere utilizzato in caso di comorbidità cardiovascolari, vedi sotto raccomandazione ribociclib).

Sulla base del giudizio clinico, considerando l'assenza di evidenze che permettano di stabilire differenze di efficacia tra palbociclib e ribociclib, si ritiene che, qualora non siano presenti specifiche comorbidità vincolanti, possa essere privilegiato il farmaco a minor costo.

La modalità di utilizzo del nuovo farmaco è rappresentata nelle Figure 1 e 2.

La raccomandazione è stata espressa sulla base dei seguenti parametri riportati di seguito:

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

Palbociclib+inibitore di aromatasi può essere utilizzato in prima linea avanzata nel setting post-menopausale, qualora non ci sia stata progressione in corso/entro 12 mesi dal termine di una precedente terapia adiuvante a base di inibitori di aromatasi. Questo trattamento non può essere utilizzato in presenza di metastasi viscerali sintomatiche che compromettono la vita a breve termine o qualora il paziente sia già stato trattato con un inibitore di CDK 4 e 6. (Ulteriori dettagli in Scheda farmaci a pag. 7).

**A.2 Valore clinico del farmaco**

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

*Nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- in prima linea esistono alternative terapeutiche in indicazione (inibitori dell'aromatasi) che, tuttavia, hanno dimostrato benefici limitati in termini di PFS e di OS. Residua quindi un bisogno terapeutico in quanto sono tuttora necessarie opzioni con effetto clinicamente rilevante sull'OS.*

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

*Dal momento che nel setting in oggetto non esiste un accordo della Comunità Scientifica in merito alla predittività della PFS rispetto alla sopravvivenza globale, la valutazione del valore terapeutico tiene conto della mancanza di dati di OS. Il farmaco ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la PFS ottenendo una mediana di 24,8 mesi rispetto ai 14,5 del braccio di controllo (HR=0.58 [0.46-0.72], P<0.000001). L'ORR è risultato di 42.1% vs 34.7% (P=0.031). Per tale ragione il valore terapeutico aggiunto può ritenersi moderato. Poiché i risultati in termini di OS (end point secondario) sono ancora immaturi, attualmente il valore terapeutico aggiunto non può essere considerato importante. Si sottolinea inoltre il significativo aumento di tossicità (soprattutto neutropenia di grado severo) associato al trattamento in oggetto.*



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

*PALOMA-2 è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading (scelta di esito che non risponde alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio) in quanto non è disponibile il dato di OS, ma solo la PFS. La CTS ritiene che essendo l'OS prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo debba essere considerata criterio di downgrading.*

**A.3 Place in therapy**

Palbociclib si affianca all'analogo ribociclib, entrambi come terapie add-on a un inibitore di aromatasi per il trattamento di prima linea avanzata nel setting post-menopausale. Altre terapie utilizzabili in questo contesto sono everolimus+exemestane e fulvestrant (Figura 1).

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

Palbociclib aggiunto all'inibitore dell'aromatasi letrozolo in prima linea post-menopausa, determina un vantaggio di PFS vs placebo associato a letrozolo (+10,3 mesi) sovrapponibile a quello prodotto da ribociclib associato a letrozolo (+9,3 mesi). I valori assoluti di PFS sono comunque migliori al confronto indiretto, rispetto a quelli delle altre terapie (Tabella 1).

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

Il costo/mese di palbociclib+inibitore delle aromatasi è attualmente sovrapponibile a quello di ribociclib+inibitore delle aromatasi (Tabella 2).

**B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI**

Si stima che nel 2019, in Regione del Veneto:

-tra le pazienti post-menopausa, circa 748 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib o ribociclib in prima linea.

Le stime sono da intendersi di massima, in quanto l'utilizzo del farmaco deve essere effettuato secondo i criteri del Registro AIFA, non del tutto quantificabili, e di quanto illustrato in Figura 1 e 2.



**Farmaco: Ribociclib (Kisqali®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento, in combinazione con un inibitore dell'aromatasi, come terapia iniziale a base endocrina, delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-

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

**A. RACCOMANDAZIONE:**

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

**Commento**

Ribociclib aggiunto a letrozolo ha dimostrato un vantaggio di PFS vs solo letrozolo simile a quello dimostrato da palbociclib. Considerando i criteri di eleggibilità dei rispettivi Registri AIFA, la scelta dei due farmaci dovrebbe tenere conto anche delle comorbidità.

Sulla base del giudizio clinico, considerando l'assenza di evidenze che permettano di stabilire differenze di efficacia tra palbociclib e ribociclib, si ritiene che, qualora non siano presenti specifiche comorbidità vincolanti, possa essere privilegiato il farmaco a minor costo.

La modalità di utilizzo del nuovo farmaco è rappresentata in Figura 1.

La raccomandazione è stata espressa sulla base dei seguenti parametri riportati di seguito:

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

Ribociclib+inibitore di aromatasi può essere utilizzato in prima linea avanzata nel setting post-menopausale, qualora non ci sia stata progressione in corso/entro 12 mesi dal termine di una precedente terapia adiuvante a base di inibitori di aromatasi.

Questo trattamento non può essere utilizzato in presenza di metastasi viscerali sintomatiche che compromettono la vita a breve termine o qualora il paziente sia già stato trattato con un inibitore di CDK 4 e 6. Non sono eleggibili pazienti con sindrome del QT lungo o con malattia cardiaca non controllata o significativa e/o che presenta significative alterazioni elettrolitiche. (Ulteriori dettagli in Scheda farmaci a pag. 7).

**A.2 Valore clinico del farmaco**

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

*Nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- in prima linea esistono alternative terapeutiche in indicazione (inibitori dell'aromatasi) che, tuttavia, hanno dimostrato benefici limitati in termini di PFS e di OS. Residua quindi un bisogno terapeutico in quanto sono tuttora necessarie opzioni con effetto clinicamente rilevante sull'OS. Si segnala che, coerentemente con quanto stabilito nella determina sull'innovatività, il farmaco viene valutato rispetto alle opzioni disponibili prima dell'introduzione del "first in class". Per tali ragioni il bisogno terapeutico in questo setting risulta "moderato".*

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

*Dal momento che nel setting in oggetto non esiste un accordo della Comunità Scientifica in merito alla predittività della PFS rispetto alla sopravvivenza globale, la valutazione del valore terapeutico tiene conto della mancanza di dati di OS. Il farmaco ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la PFS ottenendo una mediana di 25,3 mesi rispetto ai 16 mesi del braccio di controllo. L'ORR è risultato di 42,5% vs 28,7%. Per tale ragione il valore terapeutico aggiunto può ritenersi moderato. Poiché i risultati in termini di OS (endpoint secondario) sono ancora immaturi, attualmente il valore*



*terapeutico aggiunto non può essere considerato importante. Si sottolinea inoltre il significativo aumento di tossicità (soprattutto neutropenia di grado severo) associato al trattamento in oggetto. Si segnala che tale valore terapeutico aggiunto è stato valutato rispetto al comparator del trial e non rispetto al palbociclib, di cui ribociclib può essere considerato follower.*

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

*MONALEESA-2 è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading (scelta di esito che non risponde alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio) in quanto non è disponibile il dato di OS, ma solo la PFS. Essendo l'OS prevista nello studio come esito secondario, la mancanza del dato maturo deve essere considerata criterio di downgrading.*

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

Ribociclib si affianca all'analogo palbociclib, entrambi come terapie add-on a un inibitore di aromatasi per il trattamento di prima linea avanzata nel setting post-menopausale. Altre terapie utilizzabili in questo contesto sono everolimus+exemestane e fulvestrant (Figura 1).

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

Ribociclib, aggiunto all'inibitore dell'aromatasi letrozolo in prima linea post-menopausa, determina un vantaggio di PFS vs placebo aggiunto a letrozolo (+9,3 mesi) sovrapponibile a quello prodotto da ribociclib (+10,3 mesi) aggiunto a letrozolo. I valori assoluti di PFS sono comunque migliori al confronto indiretto, rispetto a quelli delle altre terapie (Tabella 1).

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

Il costo/mese di ribociclib+inibitore delle aromatasi è attualmente sovrapponibile a quello di palbociclib+inibitore delle aromatasi (Tabella 2).

#### **B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI**

Si stima che nel 2019, in Regione del Veneto:

-tra le pazienti post-menopausa, circa 748 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib o ribociclib in prima linea.

Le stime sono da intendersi di massima, in quanto l'utilizzo del farmaco deve essere effettuati secondo i criteri del Registro AIFA, non del tutto quantificabili, e di quanto illustrato in Figura 1 e 2.





## 1. ANALISI DELLE EVIDENZE

### 1.1 Inquadramento della patologia

Il carcinoma mammario, escludendo i carcinomi cutanei, è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne (29%) in generale e rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia di età 0-49 anni (41%), sia in quella 50-69 anni (35%), sia nella fascia più avanzata, oltre 70 anni (22%). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-0,8%) per anno. Nel 2015 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne<sup>1</sup>.

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87% e la sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Lo stato di espressione recettoriale del tumore è un importante fattore prognostico e predittivo di risposta alla terapia, che deve essere scelta di conseguenza. Il tumore con stato recettoriale HR+/HER2-, sia in fase post-menopausa che in quella pre/peri-menopausa, risponde alla terapia endocrina, che può includere nelle diverse linee di trattamento, antiestrogeni (tamossifene e fulvestrant; quest'ultimo trova indicazione solo nelle donne in post-menopausa) e inibitori delle aromatasi (non steroidei: anastrozolo, letrozolo; steroidei: exemestane). In fase pre/peri-menopausa, la soppressione ovarica con analogo LRRH deve essere aggiunta alla terapia endocrina.

Il bisogno terapeutico in questa patologia nasce dalla necessità di introdurre trattamenti che garantiscano un sempre maggior controllo della patologia, allo scopo di prevenire sempre più le recidive col fine ultimo di prolungare quanto più possibile la sopravvivenza.

### 1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione

#### PALBOCICLIB

Palbociclib è un inibitore reversibile, altamente selettivo, delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4 e 6, in grado di ridurre la proliferazione cellulare.

- **Efficacia di palbociclib**

L'efficacia di palbociclib è stata studiata in due RCT, in doppio cieco, PALOMA-2<sup>2</sup> (n=666) e PALOMA-3<sup>3</sup> (n=521), condotti in donne con carcinoma della mammella HR+/HER2- allo stadio avanzato, escludendo quelle con crisi viscerale (presenza di metastasi viscerali sintomatiche che compromettono la sopravvivenza nel breve termine). In entrambi gli studi l'endpoint primario era la PFS determinata dallo sperimentatore nella popolazione *intention to treat* e in entrambi è stata dimostrata la superiorità di palbociclib vs placebo come trattamento *add-on* alla terapia endocrina di base.

Nello studio PALOMA-2<sup>2</sup> è stata investigata l'efficacia di palbociclib associato all'inibitore dell'aromatasi letrozolo (vs placebo+letrozolo, randomizzazione 2:1), per il trattamento di prima linea di pazienti in post-menopausa. All'analisi finale (96% degli eventi attesi) è stata riscontrata la superiorità di palbociclib vs placebo, con una PFS di 24,8 mesi vs 14,5 mesi (HR 0,58; p<0,001). Le analisi per sottogruppi hanno confermato quanto dimostrato nell'analisi primaria.

Alla valutazione dei *patient-reported outcomes*, è stato rilevato un minor punteggio del dolore nel braccio palbociclib più letrozolo (p=0,01883)<sup>4</sup>.

Nello studio PALOMA-3<sup>3</sup> è stata investigata l'efficacia di palbociclib associato all'antiestrogeno fulvestrant (vs placebo+fulvestrant, randomizzazione 2:1), per il trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2-, in pazienti sia in post-menopausa (79,3%) che in pre-/peri-menopausa (20,7%), con malattia recidivata o in progressione dopo precedente terapia endocrina (circa 25% in prima linea metastatica e il resto in linee



successive)<sup>a</sup>. Lo studio è stato interrotto precocemente dopo aver incontrato l'*endpoint* primario all'analisi ad interim pre-definita (60% degli eventi attesi), riscontrando una PFS di 9,2 mesi con palbociclib vs 3,8 mesi con placebo (HR 0,42; p<0,001). All'analisi finale successiva la PFS è stata di 9,5 mesi vs 4,6 mesi (HR 0,46; p<0,0001). Le analisi per sottogruppi hanno confermato quanto dimostrato nell'analisi primaria. Non è stata riscontrata una differenza di efficacia in funzione dello stato menopausale.

Nello studio PALOMA-3, non sono disponibili dati maturi di OS e all'analisi ad interim (60% eventi attesi) non è stata riscontrata differenza statisticamente significativa in termini di OS tra palbociclib e placebo (34,9 vs 28,0 mesi; HR 0.81; p=0,09)<sup>5</sup>.

Palbociclib è stato associato ad una migliore qualità della vita rispetto a placebo (p=0,003). Nel braccio palbociclib il tempo mediano al peggioramento del dolore è stato maggiore (8,0 vs 2,8 mesi; p< 0.001)<sup>6</sup>.

I principali risultati sono sintetizzati in Tabella 1.

#### • **Sicurezza di palbociclib**

Nello studio PALOMA-2<sup>2</sup>, la frequenza di eventi avversi (palbociclib vs placebo) è stata pari a 98,9% vs 95,5% e quelli con incidenza  $\geq 20\%$  sono stati: neutropenia (79,5% vs 6,3%); leucopenia (39,0% vs 2,3%); fatigue (37,4% vs 27,5%); nausea (35,1% vs 26,1%); artralgia (33,3% vs 33,8%); alopecia (32,9% vs 15,8%); diarrea (26,1% vs 19,4%); tosse (25,0% vs 18,9%); anemia (24,1% vs 9,0%); dolore lombare (21,6% vs 21,6%); mal di testa (21,4% vs 26,1%); vampate (20,9% vs 30,6%).

La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata pari a 62,2% vs 22,1% e quella di eventi di grado 4 è stata pari a 3,5% vs 2,3% e i più frequenti con palbociclib sono stati neutropenia, leucopenia e anemia.

Gli eventi avversi sono stati gestiti con opportuni aggiustamenti di dosaggio. La dose mediana ricevuta di palbociclib è stata pari al 93% vs 100% per letrozolo.

La frequenza di interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata pari a 9,7% vs 5,9%.

Nello studio PALOMA-3<sup>3,7</sup> la frequenza di eventi avversi (palbociclib vs placebo) è stata pari a 97,7% vs 58,6% e quelli con incidenza  $\geq 20\%$  sono stati: neutropenia (78,8% vs 3,5%); leucopenia (45,5% vs 4,1%); fatigue (38,0% vs 1,2%); nausea (29,0% vs 0,6%); anemia (26,1% vs 1,7%); mal di testa (21,2% vs 0). Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è stato pari a 2,6% nel braccio palbociclib vs 1,7% in quello placebo. E' stato riscontrato un aumento (>10%) statisticamente significativo, a sfavore di palbociclib, dell'incidenza dei seguenti eventi avversi correlati al trattamento: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, stomatiti, alopecia, rash (p=0,005 per ciascuno), infection e fatigue (p=0,02 per ciascuno).

La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata pari a 58,6% vs 16,3% e i più frequenti sono stati neutropenia (53,3% vs 0) e leucopenia (24,6% vs 0%).

La neutropenia insorgeva dopo un tempo mediano dall'inizio del trattamento di 15 giorni, ed è stata controllata attraverso opportuni aggiustamenti del dosaggio.

La dose mediana di farmaco ricevuta è stata pari a 86% nel braccio palbociclib vs 98% in quello placebo.

#### • **Qualità delle evidenze di palbociclib**

Si evidenziano i seguenti limiti di trasferibilità dello studio PALOMA-3: (i) le donne in pre/perimenopausa rappresentavano solo il 21% circa del campione; (ii) la scelta del controllo, ovvero placebo aggiunto a fulvestrant, in quanto fulvestrant è specificatamente indicato solo nelle donne in post-menopausa; (iii) lo studio arruolava pazienti nelle diverse linee di trattamento, non permettendo di stabilire il vantaggio nelle diverse linee possibili.

Si segnala inoltre lo scarso follow-up, che non permette di stabilire efficacia e sicurezza lungo termine, né di avere risultati maturi di OS.

<sup>a</sup> Le donne erano eleggibili indipendentemente dallo stato della menopausa; quelle con carcinoma mammario in postmenopausa devono aver avuto la progressione della malattia durante la precedente terapia con inibitori dell'aromatasi, definita come progressione durante o entro 1 mese dopo la fine della terapia nel contesto della malattia o della progressione metastatica durante o entro 12 mesi dopo il completamento o l'interruzione della terapia adiuvante. Le donne con carcinoma mammario in premenopausa o perimenopausale devono aver avuto progressione della malattia durante una precedente terapia endocrina, definita come progressione durante o entro 1 mese dalla fine della precedente terapia endocrina nel contesto della malattia o della progressione metastatica durante o entro 12 mesi dopo la sospensione del tamoxifene adiuvante.



**RIBOCICLIB**

Ribociclib è un inibitore reversibile, altamente selettivo, delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4 e 6, in grado di ridurre la proliferazione cellulare.

**• Efficacia di ribociclib**

Nell'RCT, in doppio cieco, MONALEESA-2<sup>8</sup> (n=668), è stata investigata l'efficacia di ribociclib associato all'inibitore dell'aromatasi letrozolo (vs placebo+letrozolo, randomizzazione 2:1), per il trattamento di prima linea di pazienti in post-menopausa con carcinoma della mammella HR+/HER2- allo stadio avanzato. Sono state escluse pazienti con carcinoma della mammella infiammatorio, metastasi nel sistema nervoso centrale, anamnesi di cardiopatia o disfunzione cardiaca (compreso un intervallo QT corretto per frequenza cardiaca secondo la formula di Fridericia [QTcF] > 450 msec allo screening), o alterata funzione gastrointestinale che potesse alterare l'assorbimento del farmaco.

L'endpoint primario era la PFS determinata dallo sperimentatore nella popolazione *intention to treat*.

All'analisi ad interim (durata mediana del follow-up era di 15,3 mesi: risultato riferito ad un *cut off* leggermente posticipato rispetto quello esatto dell'analisi ad interim) è stata incontrata la superiorità di ribociclib vs placebo, entrambi *add-on* a letrozolo (HR 0,56; p=3,29 × 10<sup>-6</sup>). A questo *cut off* di analisi, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio ribociclib ed è stata pari a 14,7 mesi in quello placebo. Le analisi per sottogruppi hanno confermato l'efficacia dimostrata nell'analisi primaria.

Ad un successivo follow-up mediano di 26,4 mesi<sup>9</sup>, la PFS mediana aggiornata è stata di 25,3 mesi nel braccio ribociclib vs 16,0 in quello placebo (HR 0,568; p=9,63x10<sup>-8</sup>).

I dati di OS sono ancora immaturi.

**• Efficacia di ribociclib**

Nello studio MONALEESA-2, la frequenza di eventi avversi (ribociclib vs placebo) è stata pari a 98,5% vs 97,0% e quelli con frequenza ≥20% sono stati: neutropenia (74,3% vs 5,2%); nausea (51,5% vs 28,5%); infezioni (50,3% vs 42,4%); fatigue (36,5% vs 30,0%); diarrea (35,0% vs 22,1%); alopecia (33,2% vs 15,5%); leucopenia (32,9% vs 3,9%); neutropenia febbrile (74,3% vs 5,2%); vomito (29,3% vs 15,5%); artralgia (27,2% vs 28,8%); costipazione (24,9% vs 19,1%); mal di testa (22,2% vs 19,1%); vampate (21,0% vs 23,6%);

Gli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 (≥5% dei pazienti in entrambi i gruppi) sono stati neutropenia (59,3% vs 0,9%), leucopenia (21,0% vs 0,6%), ipertensione (9,9% vs 10,9%), aumento del livello di alanina aminotransferasi (9,3% vs 1,2%), linfopenia (6,9% vs 0,9%) e aumento del livello di aspartato aminotransferasi (5,7% vs 1,2%). La neutropenia febbrile si è verificata in 5 pazienti (1,5%) nel gruppo ribociclib e in nessuno nel gruppo placebo.

Ribociclib ha causato il prolungamento del tratto QT in 9 pazienti. Questo evento non si è verificato nel braccio placebo.

La frequenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata pari a 7,5% vs 2,1%

**• Qualità delle evidenze di ribociclib**

Si segnala lo scarso follow-up, che non permette di stabilire efficacia e sicurezza lungo termine, né di avere risultati maturi di OS (*endpoint* secondario dello studio).



## 2. PLACE IN THERAPY

Il *place in therapy* di palbociclib e ribociclib, tenendo conto delle attuali linee guida AIOM e dei limiti imposti dai Registri AIFA dei diversi farmaci, è rappresentato in Figura 1 (*setting* post-menopausa) e in Figura 2 (*setting* pre/peri-menopausa).

Palbociclib e ribociclib, in associazione ad un inibitore dell'aromatasi, sono tra loro competitor solo come trattamento di prima linea nel *setting* post-menopausa.

Considerando il *place in therapy*, l'utilizzo di palbociclib associato a fulvestrant si colloca in diverse linee di trattamento, diventando una potenziale opzione di trattamento per tutte le pazienti, in fase più o meno avanzata.

### 2.1 Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Dall'analisi delle evidenze, al confronto indiretto, emerge quanto segue (Tabella 1):

-palbociclib e ribociclib, aggiunti all'inibitore dell'aromatasi in prima linea post-menopausa, determinano vantaggi di efficacia tra loro sovrapponibili. Considerando il profilo di sicurezza, e i blocchi del registro AIFA, la scelta dei due farmaci dovrebbe tenere conto anche delle comorbidità. Ribociclib deve essere evitato in pazienti con sindrome QT lungo e malattia cardiaca non controllata o significativa e/o presenta significative alterazioni elettrolitiche; entrambi i trattamenti inducono una PFS migliore, al confronto indiretto, rispetto alle altre strategie. Ogni confronto indiretto è inficiato dall'assenza di studi specifici di confronto con altre strategie di trattamento utilizzabili in prima linea;

-palbociclib associato a fulvestrant si è dimostrato superiore a solo fulvestrant e ha prodotto un vantaggio di PFS di quasi 5 mesi. Everolimus è un altro farmaco che aggiunto ad una terapia endocrina di base (exemestane) ha apportato un vantaggio di PFS simile nel contesto post-menopausa, sebbene sia stato associato ad una più alta frequenza di interruzione per eventi avversi (19% vs 7%, everolimus vs placebo)<sup>10</sup>. L'assenza di studi specifici su palbociclib+fulvestrant nei diversi *setting* (post-menopausa e pre/peri-menopausa) e nelle diverse linee (prima linea vs successive e l'assenza di studi di confronto diretto con le altre strategie di trattamento non consente di effettuare confronti esaustivi, né di stabilire il *place in therapy* ottimale.

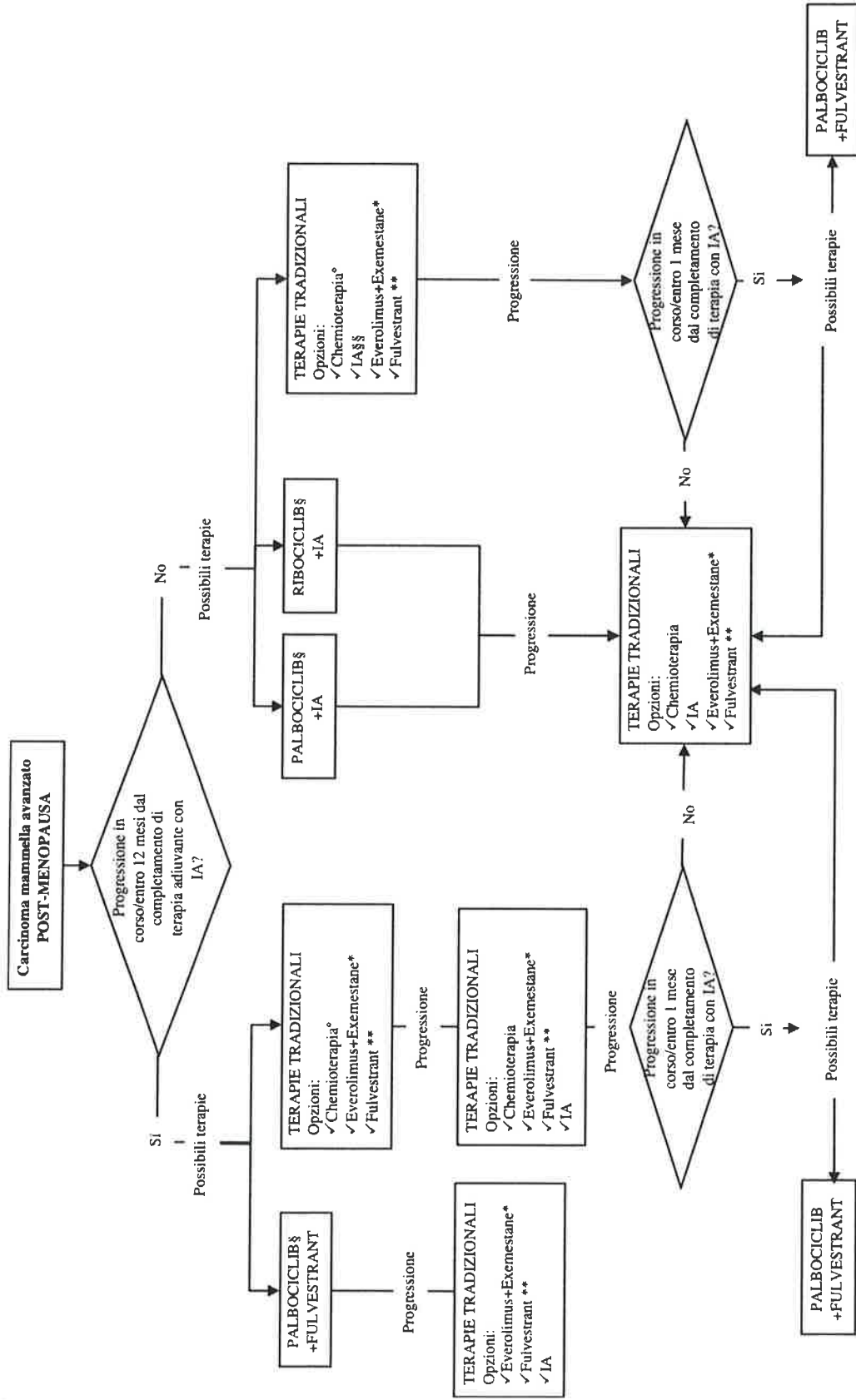
### 2.1 Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

L'analisi dei costi è illustrata in Tabella 2.

I costi delle nuove terapie sono stati confrontati con le analoghe terapie endocrine tutt'ora utilizzabili nei medesimi contesti assistenziali.



Figura 1. Place in therapy dei farmaci nelle donne post-menopausa, secondo i principali criteri di eleggibilità definiti nel Registro AIFA



°Da preferire in caso di crisi viscerale (Linee Guida AIOM 2018)

\*Indicato e rimborsato in I, II, III o IV linea, dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, in assenza di metastasi viscerali sintomatiche

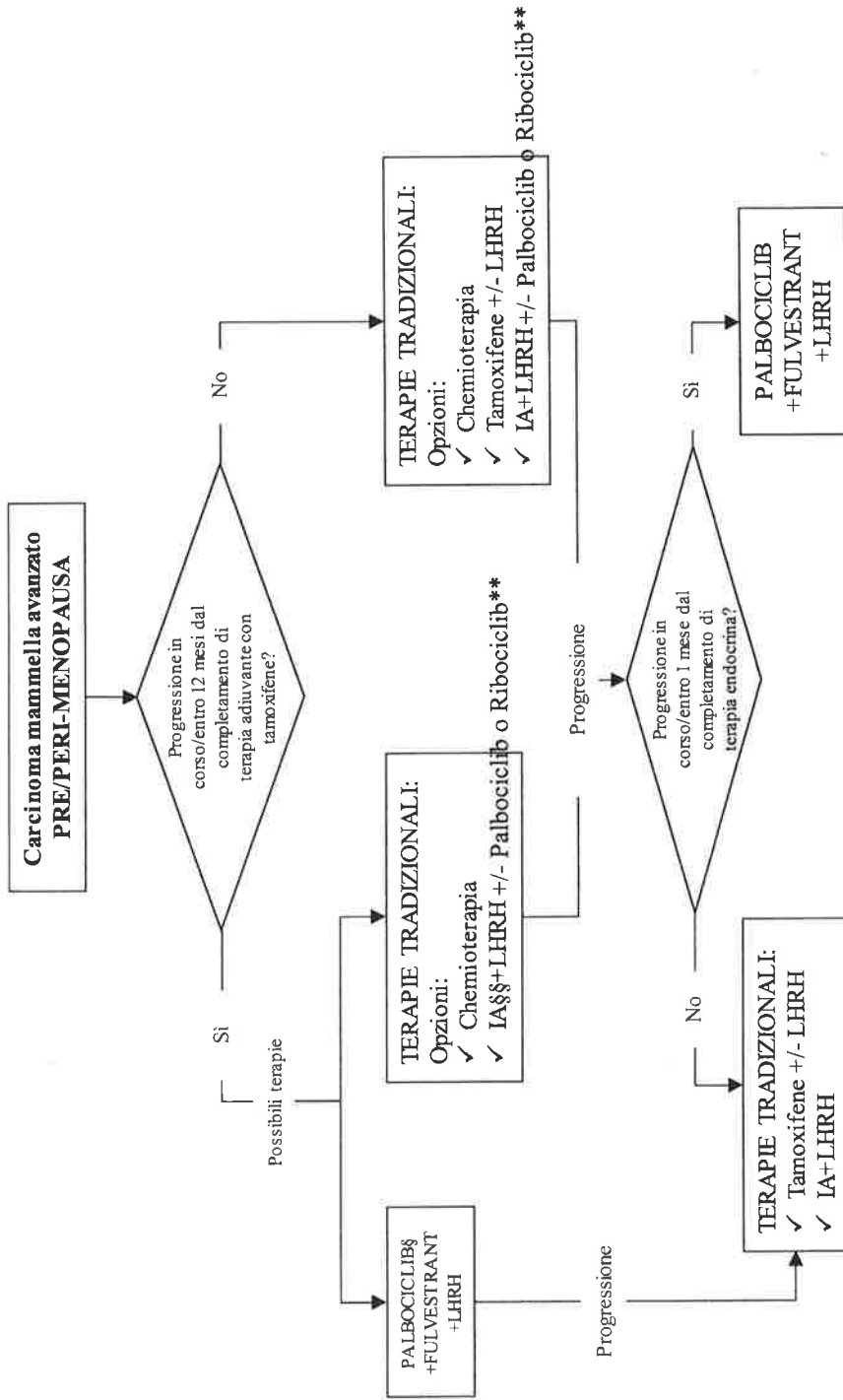
\*\*Indicato e rimborsato dopo progressione durante o dopo terapia antiestrogenica

§Sulla base del giudizio clinico, questa opzione terapeutica è da preferire in pazienti che recidivano precocemente (entro 5 anni dalla chirurgia iniziale)

IA: inibitore dell'aromatasi



Figura 2. Place in therapy dei farmaci nelle donne pre/peri-menopausa, secondo i criteri di eleggibilità definiti nel Registro AIFA



IA: inibitore dell'aromatasi; LHRH: ormone rilasciante l'ormone luteinizante

§Sulla base del giudizio clinico, questa opzione terapeutica è da preferire in prima linea, in pazienti che recidivano precocemente (entro 5 anni dalla chirurgia iniziale)

\*\*\*Solo in pazienti con menopausa indotta. L'utilizzo di palbociclib+IA o ribociclib+IA è infatti rimborsato solo nel setting post-menopausa, secondo i criteri AIFA esplicitati in Figura 1



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

Farmaco	Setting indicato	Linea di trattamento metastatica	Studio	Endpoint primario	Controllo	Risultati (Farmaco vs Controllo)		Note
						OS, mesi	PFS, mesi	
PALBOCICLIB +IA	Post-menopausa*	I	PALOMA-2 <sup>2,4</sup>	PFS	PLACEBO +IA	NR	24,8 vs 14,5 +10,3 mesi HR=0,58; p<0,001	La neutropenia è il principale evento avverso di grado 3/4
RIBOCICLIB +IA	Post-menopausa*	I	MONALEESA-2 <sup>8,9</sup>	PFS	PLACEBO +IA	NR	25,3 vs 16,0 +9,3 mesi HR=0,568; p=9,63x10 <sup>-8</sup>	La neutropenia è il principale evento avverso di grado 3/4. Prolungamento del tratto QT in 9 pazienti dello studio trattati con ribociclib
PALBOCICLIB +FULVESTRANT	Pre/perimenopausa* Post-menopausa*	Tutte	PALOMA-3 <sup>3,5,6,7</sup>	PFS	PLACEBO +FULVESTRANT	34,9 vs 28,0 HR 0,81; p=ns (analisi interim)	9,5 vs 4,6 +4,9 mesi HR=0,46; p<0,001	La neutropenia è il principale evento avverso di grado 3/4
EVEROLIMUS +EXEMESTANE	Post-menopausa**	Tutte	BOLERO-2 <sup>10</sup>	PFS	PLACEBO +EXEMESTANE	NR	6,9 vs 2,8 +4,1 mesi HR=0,48; p<0,001	Terapia considerata di difficile maneggevolezza a causa del profilo di sicurezza.

\*indicato e rimborsato secondo l'utilizzo di cui in Figura 1. \*\*Indicato e rimborsato in I, II, III o IV linea, dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, in assenza di metastasi viscerali sintomatiche. \*\*\*Indicato e rimborsato dopo progressione durante o dopo terapia antiestrogenica. IA: inibitore di aromatasi; ns: non significativo

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

Farmaco	PFS	Durata trattamento, mesi	Costo*/mese, €	Rapporto incrementale costo-efficacia (ICER)		
				Controllo	ΔPFS, mesi	ICER, € [1]
RIBOCICLIB +IA	25,3	20,2	2.257	PLACEBO +IA	+9,3	4.897
PALBOCICLIB +IA	24,8	19,3	2.399	PLACEBO +IA	+10,3	4.561
PALBOCICLIB +FULVESTRANT	9,5	10,98	2.885 <sup>§</sup>	PLACEBO +FULVESTRANT	+4,9	6.027
EVEROLIMUS +EXEMESTANE	6,9	4,0	3.816	PLACEBO +EXEMESTANE	+4,1	3.162

\*I costi sono stati calcolati considerando 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%. Il mese è considerato un periodo di durata media pari a 30 giorni. <sup>§</sup>Solo in corrispondenza del primo ciclo, in cui deve essere somministrata una dose doppia da carico di fulvestrant, il costo/mese ammonta a €3.374. IA: inibitore di aromatasi

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



**3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI**

Sulla base dei dati epidemiologici regionali e della letteratura, è stato stimato che ogni anno in Regione Veneto si contano circa 748 nuovi casi di carcinoma della mammella HR+/HER2- metastatico in donne post-menopausa e circa 180 casi in donne pre/peri-menopausa (Tabella 3).

Ipotizzando che, nel *setting* metastatico, le pazienti ricevano tre linee di trattamento a distanza di almeno tre anni, e considerando che il 2019 è il secondo anno di commercializzazione di palbociclib e ribociclib, consegue che nel 2019 la stima delle pazienti potenzialmente candidabili ai due nuovi farmaci debba tener conto sia dei nuovi casi metastatici (in prima linea) che di quelli prevalenti, provenienti dagli anni precedenti, candidati a ricevere una seconda o terza linea (Figura 3). Pertanto, nel 2019:

-tra le pazienti post-menopausa, circa 748 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib o ribociclib in prima linea e circa 1.144 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in linee successive alla prima;

-tra le pazienti pre/peri-menopausa, circa 180 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in prima linea e circa 275 potrebbero essere candidabili a ricevere palbociclib in linee successive alla prima.

Le stime sono da intendersi di massima, in quanto l'utilizzo del farmaco deve essere effettuati secondo i criteri del Registro AIFA, non del tutto quantificabili, e di quanto illustrato in Figura 1 e 2.

*Tabella 3. Stima del numero di nuove pazienti/anno con carcinoma della mammella metastatico, HR+/HER2-*

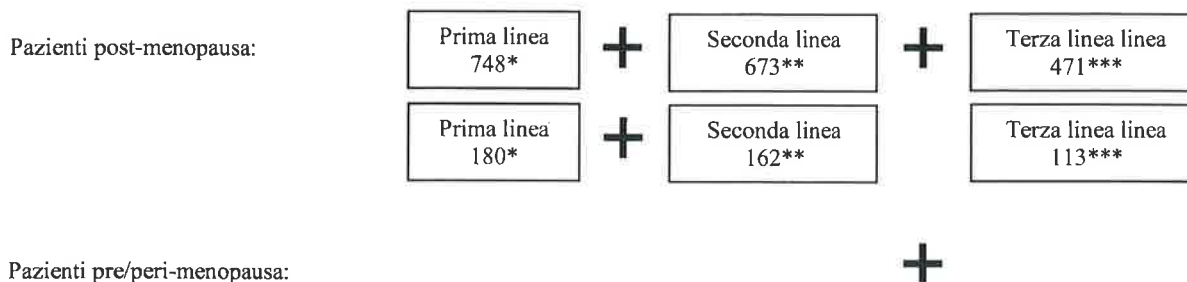
Pazienti con tumore mammella in Regione Veneto (nuovi casi/anno)		4.906	Registro Tumori Veneto*
hr+her2-, n	70%	3.434	Parere dei Clinici
• tumore metastatico alla diagnosi	10%	343	Parere dei Clinici
• progressione a fase metastatica post-diagnosi	20%	687	Parere dei Clinici
pazienti HR+/HER2- metastatiche totali, n		1.030	
pazienti senza compromissione viscerale sintomatica a rischio vita (criterio di candidabilità a palbociclib e a ribociclib, secondo Registro AIFA)	90%	927	Parere dei Clinici
<b>donne post-menopausa (età&gt;50 anni)</b>	<b>80,6%</b>	<b>748</b>	<b>Registro Tumori Veneto**</b>
<b>donne pre-peri/menopausa</b>		<b>180</b>	
*stima sulla popolazione del 2018 utilizzando i tassi 2014-2015			
**stima usando i tassi di incidenza età specifici osservati nel biennio 2014-2015 e applicati alla popolazione ISTAT 2018			





*Figura 3. Stima delle pazienti potenzialmente candidabili a palbociclib e ribociclib nelle diverse linee di trattamento, nei primi anni di commercializzazione*

Il seguente modello permette di stimare, a partire dalla popolazione incidente per carcinoma della mammella HR+/HER2-avanzato, il numero di pazienti che potenzialmente, ogni anno, sono candidabili ad una prima, ad una seconda e ad una terza linea. Il modello si basa sulla stima dei Clinici di quanti pazienti, nel corso degli anni potranno procedere da una linea all'altra. Nei primi anni si prevede un accumulo di pazienti candidabili ai nuovi farmaci provenienti da diverse linee di trattamento tradizionali.



\*n. pazienti incidenti/anno in prima linea, valida per l'anno corrente, (vedi stime in Tabella 3). \*\*90% delle pazienti trattate in prima linea in anni precedenti all'anno corrente (stima dei Clinici). \*\*\*70% delle pazienti trattate in seconda linea in anni precedenti all'anno corrente (stima dei Clinici).



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

**1. Criteri PICOM di ricerca:**

	<b>Palbociclib</b>	<b>Ribociclib</b>	<b>Everolimus</b>
<b>P</b> (popolazione)	Pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-.	Pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-.	
<b>I</b> (intervento)	Palbociclib+inibitore dell'aromatasi Palbociclib+ fulvestrant	Ribociclib+ inibitore dell'aromatasi	Everolimus+Exemestane
<b>C</b> (trattamento di controllo)	Chemioterapia o altri trattamenti con indicazione nella popolazione in analisi		
<b>O</b> (outcome)	Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita		
<b>M</b> (metodo)	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 (MeSH).

I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 4.

Data ultimo aggiornamento: 17 aprile 2019.



Tabella 4. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblizzazioni in esteso da Medline o Cochrane CENTRAL	Studi selezionati (n)	Note
	Condition or disease: breast cancer Intervention/Treatment: palbociclib OR Ibrance OR PD 0332991 OR PD0332991 OR PD-0332991 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	104			
<b>Palbociclib</b>			6		
EudraCT		86		<b>PALOMA-2</b> (NCT01740427, 2012-004601-27, A5481008) <sup>2,4</sup>	
MEDLINE	((palbociclib OR Ibrance OR "PD 0332991" OR PD0332991 OR PD-0332991) AND (Breast cancer) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR randomised OR random*))	73		<b>PALOMA-3</b> (NCT01942135, 2013-002580-26, A5481023) <sup>3,5,6,7</sup>	
Cochrane CENTRAL		140			
	Condition or disease: breast cancer Intervention/Treatment: ribociclib OR kisqali OR LEE0011 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	40			
<b>Ribociclib</b>			2		
EudraCT		7		<b>MONALEESA-2</b> (NCT01958021, 2013-003084-61, CLEE011A2301) <sup>8,9</sup>	
MEDLINE	((ribociclib OR kisqali OR LEE0011) AND (breast cancer) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR randomised OR random*))	35			
Cochrane CENTRAL		80			
	Condition or disease: breast cancer Intervention/Treatment: (Everolimus OR SDZ RAD OR (RAD, SDZ) OR SDZ-RAD OR RAD 001 OR (001, RAD) OR RAD001 OR Afinitor) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	130			
<b>Everolimus</b>			1		
EudraCT		16		<b>BOLERO-2</b> (NCT00863655, 2008-008698-69, CRAD001Y2301) <sup>10</sup>	
MEDLINE	((Everolimus OR "SDZ RAD" OR "RAD, SDZ" OR "SDZ-RAD" OR "RAD 001" OR "001, RAD" OR "RAD001" OR Afinitor) AND (exemestane)) AND (breast cancer) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR randomised OR random*))	41			
Cochrane CENTRAL		104			



**BIBLIOGRAFIA**

<sup>1</sup> Tumore della mammella. Linee Guida AIOM 2018

<sup>2</sup> Finn RS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36

<sup>3</sup> Turner NC et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209-19

<sup>4</sup> Rugo HS et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Annals of Oncology* 2018;29(4):888-894

<sup>5</sup> Turner NC et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926-36

<sup>6</sup> Harbeck N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of Oncology* 2016;27:1047-1054

<sup>7</sup> Verma S et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/her2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *The Oncologist* 2016;21:1165-1175

<sup>8</sup> Hortobagyi GN et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48

<sup>9</sup> Hortobagyi GN et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 29: 1541-1547, 2018

<sup>10</sup> Baselga J. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.

