REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 080 DEL 04 AGO. 2020

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 31 su nuovi farmaci oncologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.31, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 16 luglio 2020, relativa ai medicinali per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK+) in I linea: alectinib (Alecensa - Registered), ceritinib (Zykadia - Registered), crizotinib (Xalkori – 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 scientifiche 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. 42 del 30.4.2020 relativi rispettivamente all'istituzione e al rinnovo del "Gruppo di Lavoro sui farmaci oncologici", nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) 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.31, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 16.7.2020;

DATO ATTO che con proprio decreto n. 36 del 9 aprile 2020 "Delega di funzioni al Vicedirettore dell'Area Sanità e Sociale, individuato con Deliberazione di Giunta regionale n. 407 del 31/3/2020, ai sensi dell'art. 9, c. 5 bis, della L.R. 31 dicembre 2012, n. 54 e s.m.i., e precisazioni in ordine all'esercizio di proprie funzioni" si è precisato che *al Vicedirettore dell'Area, ai sensi dell'art. 24, c. 2, della L.R. 54/2012, spettano in quanto tale le generali funzioni vicarie, in caso di assenza o temporaneo impedimento del Direttore Generale dell'Area.*

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 31, relativa ai farmaci oncologici alectinib (Alecensa - Registered), ceritinib (Zykadia - Registered), crizotinib (Xalkori – Registered) - per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK+)

in I linea - 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 incaricare Azienda Zero - UOC HTA di mantenere aggiornata la tabella di confronto-costi - contenuta nella suddetta raccomandazione di cui all'**Allegato A** del presente atto - da pubblicarsi nel sito della Regione del Veneto http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based a cura della Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi medici;

4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;

5. di comunicare il presente provvedimento ad Azienda Zero, 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.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale AREA SANITA' E SOCIALE

F.to Dr. Domenico Mantoan

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

# *RACCOMANDAZIONE*

## *Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK+), I linea*

### ALECTINIB (ALECENSA®)

Trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato

### CERITINIB (ZYKADIA®)

Trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+

### CRIZOTINIB (XALKORI®)

Trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato

**Raccomandazione n. 31**
Aggiornamento: luglio 2020

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici**
Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 16.7.2020

**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici Decreto Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 42/2020**

**Membri (votanti)**

| | |
|---|---|
| CONTE PIERFRANCO | Direttore UOC Oncologia 2 IOV IRCCS Padova - (Coordinatore) |
| APRILE GIUSEPPE | Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza |
| BASSAN FRANCO | Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 7 Pedemontana |
| SAIA MARIO | Direzione Sanitaria Azienda Zero - Regione del Veneto |
| CAVASIN FRANCESCO | Medico di Medicina Generale - SIMG |
| COPPOLA MARINA | Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – AULSS1 Dolomiti |
| COSTA ENRICO | UOC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona |
| GAION FERNANDO | Fondazione Altre Parole Onlus |
| 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 |
| GORI STEFANIA | Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR) |
| LEONE ROBERTO | Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona |
| MILELLA MICHELA | Direttore UOC Oncologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona |
| MORANDI PAOLO | Direttore UOC Oncologia Azienda ULSS 3 Serenissima - Ospedale Dell'Angelo - Mestre - Venezia |
| OLIANI CRISTINA | Direttore UOC Oncologia - AULSS5 Polesana |
| 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 Area Sanità e Sociale Regione Veneto |
| VENTURINI FRANCESCA | Direttore UOC Farmacia Ospedaliera –Coordinatore del Dipartimento Funzionale interaziendale politiche del farmaco Azienda Ospedale Università Padova |
| ZAGONEL VITTORINA | Direttore UOC Oncologia 1 IOV IRCCS Padova |
| ZORZI MANUEL | Dirigente medico - Registro Tumori del Veneto - Padova |
| ZUSTOVICH FABLE | Direttore UOC Oncologia – AULSS1 Dolomiti |

**Segreteria Scientifica**

Alberto Bortolami –Rete Oncologica del Veneto-Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)

Roberta Rampazzo – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione del Veneto

**Oncologo Medico**

Giulia Pasello - UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova

**Supporto Metodologico report HTA**

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

Rete Oncologica del Veneto

https://salute.regione.veneto.it/web/rov/farmaci-innovativi email: rov@iov.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

www.cruf.veneto.it email: hta@azero.veneto.it

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DISPOSITIVI MEDICI

## 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.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

**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 $m^2$ (1,7 $m^2$ 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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

**INDICE**

**SCHEDA DEL FARMACO** ..... 7

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI** ..... **8**

Farmaco: Alectinib (Alecensa®) ..... 8

Farmaco: Ceritinib (Zykadia®) ..... 9

Farmaco: Crizotinib (Xalkori®) ..... 10

**1. ANALISI DELLE EVIDENZE** ..... **12**

1.1 Inquadramento della patologia ..... 12

1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione ..... 12

ALECTINIB ..... 12

CERITINIB ..... 13

CRIZOTINIB ..... 14

**2. PLACE IN THERAPY** ..... **15**

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1) ..... 15

2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2) ..... 17

**3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI** ..... **18**

**METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI** ..... **19**

**BIBLIOGRAFIA** ..... **21**

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

## SCHEDA DEL FARMACO

| Principio Attivo | ALECTINIB | CERITINIB | CRIZOTINIB |
|---|---|---|---|
| **Nome Commerciale** | **ALECENSA® [1]** | **ZYKADIA® [2]** | **XALKORI® [3]** |
| **Ditta Produttrice** | Roche | Novartis | Pfizer |
| **ATC** | L01XE36 | L01XE28 | L01XE16 |
| **Formulazione** | Capsule rigide | Capsule rigide | Capsule rigide |
| **Dosaggio** | 150 mg | 150 mg | 200 mg, 250 mg |
| **Categoria Terapeutica** | Farmaci antineoplastici – inibitori delle protein chinasi | Farmaci antineoplastici – inibitori delle protein chinasi | Farmaci antineoplastici – inibitori delle protein chinasi |
| **Indicazione oggetto di valutazione** | Trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato | Trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ | Trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato |
| **Posologia** | 600 mg x2/die, os fino a progressione o tossicità inaccettabile | 450 mg/die, os fino a progressione o tossicità inaccettabile | 250 mg bid, os fino a progressione o tossicità inaccettabile |
| **Innovazione terapeutica** | **Innovatività** fino al 31.07.2021 | / | / |
| **Farmaco orfano** | No | No | No |
| **Classificazione ai fini della rimborsabilità** | H | H | H |
| **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, pneumologo ed internista (RNRL) | Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, pneumologo, internista (RNRL) | Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, pneumologo, internista (RNRL) |
| **Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%** | 150 mg - 224 (4 x 56) capsule rigide - € 6.800,00 | 150 mg, 150 (3x50) cps - € 6.700,00 | 250 mg, 60 capsule - € 6.537,40<br>200 mg, 60 capsule - € 6.537,40 |
| **Ulteriori condizioni negoziali** | Sconto SSN obbligatorio<br>Adesione payback 5% | Sconto SSN obbligatorio | Sconto SSN obbligatorio |
| **Registro AIFA** | ***Criteri di eleggibilità***<br>-età ≥18 anni;<br>-NSCLC ALK+;<br>-ECOG PS 0-2.<br><br>***Criteri di esclusione:***<br>-compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C);<br>-rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit congenito di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio. | ***Criteri di eleggibilità***<br>-età ≥18 anni;<br>-NSCLC ALK+;<br>-Stadio IIIb/IV<br>-ECOG PS 0-2<br><br>***Criteri di esclusione:***<br>-compromissione renale severa (CLcr < 30 mL/min);<br>-sindrome congenita del QT lungo | ***Criteri di eleggibilità***<br>-età ≥18 anni;<br>-NSCLC ALK+;<br>- ECOG PS 0-2.<br><br>***Criteri di esclusione:***<br>-metastasi cerebrali se non clinicamente stabili da almeno 2 settimane<br>-precedente terapia con inibitori di tirosinchinasici di ALK o inibitori di c-Met;<br>-compromissione epatica severa o Child Pugh C |

**[1]** GU n.176 del 31-07-2018, n. 288 del 09-12-2019 e n. 302 del 27-12-2019 **[2]**. GU n.295 del 17-12-2019 **[3]**. GU n.45 del 23-02-2017

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**

| Farmaco | Indicazione | Raccomandazione | Nuovi pazienti/anno stimati in Regione Vento, n (Tabella 3) |
|---|---|---|---|
| **Alectinib** | NSCLC ALK+, I linea | POSITIVA FORTE | 64 |
| **Ceritinib** | | NEGATIVA DEBOLE | <5 pazienti |
| **Crizotinib** | | NEGATIVA DEBOLE | <5 pazienti |

Alectinib, ceritinib e crizotinib sono tre *target therapy* specificatamente indicate per il trattamento di prima linea del NSCLC ALK+ avanzato. Alectinib ha dimostrato superiorità vs crizotinib in termini di PFS e crizotinib, a sua volta, ha dimostrato superiorità vs chemioterapia, strategia di trattamento ormai superata in prima linea in questo *setting*. Ceritinib ha dimostrato superiorità vs chemioterapia in termini di PFS ad un dosaggio più alto di quello attualmente autorizzato (750 mg/die). La posologia autorizzata di ceritinib (450 mg/die) è stata oggetto di uno studio di fase I, in cui ha mostrato un profilo farmacocinetico e risposte simili a quelli del dosaggio di 750 mg/die (Tabella 1).
Alla luce delle evidenze disponibili, alectinib è considerata la strategia di trattamento di prima scelta.
Per il calcolo della stima dei pazienti, vedi Tabella 3.

**Farmaco: Alectinib (Alecensa®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato.

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

**A. RACCOMANDAZIONE:**
*Votazione del Gruppo di Lavoro:* **POSITIVA FORTE**

***Commento***
Alectinib ha dimostrato un vantaggio di PFS rispetto a crizotinib, apportando anche un ritardo nella progressione a livello di sistema nervoso centrale (SNC). Alectinib è la target therapy con il costo/terapia più alto.

La Raccomandazione è stata formulata considerando i seguenti parametri:

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**
Alectinib può essere prescritto a soli pazienti adulti con riarrangiamento ALK e performance status ECOG PS 0-2. I pazienti sono eleggibili se non presentano alcuna delle seguenti condizioni: compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C); rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit congenito di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

**A.2 Valore clinico del farmaco**
**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)**
*Attualmente nel setting in oggetto è autorizzato e rimborsato crizotinib, ALK inibitore che ha dimostrato di incrementare la PFS rispetto alla chemioterapia standard. Tale farmaco non ha dimostrato un beneficio in OS, ma era possibile il cross-over nel trial clinico. Crizotinib agisce in maniera limitata a livello del sistema nervoso centrale, pertanto i pazienti in elevata percentuale dei casi progrediscono a livello*

*cerebrale. Pertanto, considerata la PFS come esito clinicamente rilevante in questo setting, ma poiché sono necessarie opzioni che agiscono a livello del SNC, il bisogno terapeutico è da considerarsi* ***moderato.***

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

*L'efficacia del farmaco è stata dimostrata in termini di PFS e in termini di ORR a livello del SNC rispetto al crizotinib, attuale standard di cura in questo setting, pertanto il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi* ***importante.***

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

*Lo studio ALEX è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading di validità interna per l'esito PFS valutata dagli sperimentatori (natura open-label del trial, detection bias) e un downgrading di imprecisione per l'esito overall survival in quanto non è disponibile il dato di OS maturo. Per tali ragioni globalmente la qualità delle evidenze è da considerarsi* ***moderata.***

Nella valutazione sono stati inseriti anche i risultati di analisi aggiornate sia di PFS che di OS.

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

Gli inibitori tirosin-chinasici di ALK sono il trattamento standard di prima linea per il NSCLC ALK+. I tre farmaci ad oggi rimborsati sono alectinib, crizotinib e ceritinib.

Differentemente da crizotinib e ceritinib, alectinib non è substrato della P-glicoproteina e riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica, accumulandosi all'interno del SNC, potendo agire anche a questo livello.

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

Alectinib è stato confrontato direttamente vs crizotinib nello studio ALEX, in cui ha dimostrato superiorità in termini di PFS, rallentando anche la progressione a livello del SNC. Non ci sono evidenze esaustive nei sottogruppi di pazienti fumatori attivi o con ECOG PS 2, in quanto scarsamente rappresentati nello studio. L'analisi di OS è ancora immatura e, dopo un follow-up mediano (alectinib vs crizotinib) di 48,2 vs 23,3 mesi, la OS mediana non era stata ancora raggiunta nel braccio alectinib, mentre era di 57,4 mesi in quello crizotinib (HR 0.67, p=0.0376).

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

Alectinib è il farmaco più costoso tra le target therapy in valutazione.

**Farmaco: Ceritinib (Zykadia®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+

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

**A. RACCOMANDAZIONE**

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

***Commento***

Ceritinib ha mostrato un vantaggio di efficacia vs chemioterapia al dosaggio di 750 mg/die, più alto di quello autorizzato. La dose attualmente autorizzata, 450 mg/die, ha mostrato, rispetto a quella di 750 mg/die, una farmacocinetica simile e un simile profilo di risposta in uno studio di fase I.

La Raccomandazione è stata formulata considerando i seguenti parametri:

**A.1. Criteri prescrittivi di AIFA**
Ceritinib può essere utilizzato in pazienti adulti con NSCLC ALK+ in stadio IIIb/IV, con ECOG PS 0-2. I pazienti non devono presentare compromissione renale severa o sindrome congenita del QT lungo.

**A.2.2 Valore clinico del farmaco**
**A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)**
Il carcinoma polmonare rappresenta ad oggi la prima causa di morte e ha una prognosi particolarmente sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 15,3%. Terapie target di prima linea per il NSCLC ALK+ sono alectinib e crizotinib, che hanno mostrato un vantaggio in termini di PFS. Rimane comunque aperto il bisogno terapeutico derivante dalla necessità di nuovi trattamenti in grado di aumentare la sopravvivenza globale.
**A.2.2Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)**
Ceritinib è stato confrontato con chemioterapia a base di pemetrexed+platino al dosaggio di 750 m/die, più alto di quello attualmente autorizzato, nello studio ASCEND-4, in cui ha dimostrato un vantaggio di PFS. La dose di fatto autorizzata, 450 mg/die con cibo, è stata oggetto di uno studio di fase I, ASCEND-8, in cui, rispetto alla dose di 750 mg/die a digiuno, ha mostrato un simile profilo farmacocinetico allo stato stazionario e una simile frequenza di risposta (78,1% vs 75,75%).
**A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)**
La qualità delle evidenze è fortemente inficiata dall'assenza di uno RCT di confronto attivo su ceritinib alla posologia attualmente autorizzata.

***A.3 Place in therapy***
Gli inibitori tirosin-chinasici di ALK sono il trattamento standard di prima linea per il NSCLC ALK+. I tre farmaci ad oggi rimborsati sono alectinib, crizotinib e ceritinib.
**A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)**
Ceritinib è il farmaco con le evidenze più deboli, in quanto, alla posologia autorizzata, è stato oggetto di uno studio di fase I senza confronti attivi. Gli altri due farmaci invece hanno dimostrato, ciascuno, un vantaggio di PFS: alectinib superiore a crizotinib e crizotinib superiore solo vs chemioterapia.
**A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)**
Ceritinib è la target therapy dal costo più basso.

**Farmaco: Crizotinib (Xalkori®)**

**Indicazione oggetto di valutazione:** trattamento, in monoterapia, di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato.

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

**A. RACCOMANDAZIONE**
*Votazione del Gruppo di Lavoro:* **NEGATIVA DEBOLE**

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

***Commento***

Crizotinib ha mostrato superiorità in termini di PFS vs chemioterapia tradizionale ed è stata la prima target therapy introdotta sul mercato per il NSCLC ALK+. Oggi rappresenta un'opzione di seconda scelta rispetto ad alectinib, in quanto quest'ultimo, a sua volta, si è dimostrato superiore allo stesso crizotinib in termini di PFS.

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

Crizotinib può essere utilizzato in pazienti adulti con ECOG PS 0-2. Qualora presenti metastasi cerebrali, queste devono essere clinicamente stabili da almeno 2 settimane. I pazienti non devono aver ricevuto precedente terapia con inibitori tirosinchinasici di ALK o inibitori di c-Met e non devono presentare compromissione epatica severa o Child Pugh C.

**A.2 Valore clinico del farmaco**

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

Il carcinoma polmonare rappresenta ad oggi la prima causa di morte e ha una prognosi particolarmente sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 15,3%. Terapie target di prima linea per il NSCLC ALK+ sono alectinib e ceritinib, che hanno mostrato un vantaggio in termini di PFS. Rimane comunque aperto il bisogno terapeutico derivante dalla necessità di nuovi trattamenti in grado di aumentare la sopravvivenza globale.

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

Nello studio randomizzato e controllato (RCT) in aperto di fase III PROFILE 1014, crizotinib ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS (endpoint primario) vs chemioterapia di +3,9 mesi in pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa, con una riduzione del rischio di morte o progressione del 55% (HR 0,45; p<0,001). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative di OS. L'uso di crizotinib è associato ad una elevata frequenza di eventi avversi e una percentuale di interruzione del trattamento per tossicità simile a quella della chemioterapia.

Nello studio ALEX, crizotinib è stato superato, in termini di PFS da alectinib.

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

Considerando sia lo studio PROFILE 1014 che lo studio ALEX, in cui crizotinib è stato controllo attivo di alectinib, la qualità delle evidenze complessiva è buona.

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

Gli inibitori tirosin-chinasici di ALK sono il trattamento standard di prima linea per il NSCLC ALK+. I tre farmaci ad oggi rimborsati sono alectinib, crizotinib e ceritinib.

Differentemente da crizotinib e ceritinib, alectinib non è substrato della P-glicoproteina e riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica, accumulandosi nel SNC, potendo agire anche a questo livello.

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

Crizotinib ha dimostrato di essere superiore vs chemioterapia in termini di PFS, ma a sua volta crizotinib è stato superato da alectinib in termini di PFS.

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

Crizotinib ha un costo per mese di terapia intermedio rispetto a quelli di alectinib e ceritinib.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

## 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 e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta complessivamente l'85-90% dei casi. Circa il 70% dei pazienti presenta, alla diagnosi, malattia in stadio localmente avanzato o metastatico.

La sopravvivenza a 5 anni è del 15,8%[1,2,3].

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 di 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[1].

### 1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione

**ALECTINIB**

Alectinib è un inibitore potente e altamente selettivo dei recettori tirosin-chinasici ALK e RET. Attraverso l'inibizione di ALK, il farmaco induce apoptosi cellulare. Alectinib, sia in vitro che in vivo, ha dimostrato attività contro le forme mutate dell'enzima ALK, comprese le mutazioni responsabili della resistenza a crizotinib. Il principale metabolita di alectinib (M4) ha dimostrato in vitro una potenza ed un'attività simili. Alectinib non è substrato della P-glicoproteina e riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica, accumulandosi all'interno del SNC, potendo agire anche a questo livello[4].

**Efficacia di alectinib.** Nello studio di fase III, randomizzato e controllato (RCT) in aperto ALEX (Tabella 1)[5], 303 pazienti (circa 55% non Asiatici) adulti con NSCLC ALK+ precedentemente non trattato ed ECOG PS 0-2 sono stati randomizzati a ricevere alectinib (600 mg bid) o crizotinib (250 mg bid). Non era consentito crossover. La randomizzazione è stata stratificata per ECOG PS, razza (Asiatici vs non Asiatici) e per la presenza/assenza di metastasi cerebrali. Tra i pazienti arruolati, le metastasi cerebrali erano presenti nel 42% dei pazienti nel braccio alectinib vs 38% in quello crizotinib e il 93% dei pazienti totali aveva ECOG PS 0-1. Circa il 96% dei pazienti era allo stadio IV di malattia. L'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore. Gli endpoint secondari sono di seguiti elencati nell'ordine con cui è stata misurata la significatività statistica, secondo il test gerarchico del piano statistico pre-pianificato: PFS valutata da revisore indipendente, tempo alla progressione nel sistema nervoso centrale, risposta complessiva (ORR) e sopravvivenza globale (OS).

Lo studio ha incontrato l'endpoint primario e all'analisi primaria, dopo un follow-up mediano di 18,6 mesi nel braccio alectinib e 17,6 mesi in quello crizotinib, la PFS mediana, misurata dallo sperimentatore non è stata raggiunta con alectinib ed è stata pari a 17,7 mesi con crizotinib. Alectinib ha ridotto il rischio di morte o progressione del 53% (HR 0,47; p<0,001). Tale aumento di PFS è stato confermato nei principali sottogruppi di pazienti, ovvero in Asiatici e in non Asiatici, in pazienti con o senza metastasi cerebrali e in pazienti con ECOG PS 0 e 1. Non c'è evidenza di efficacia nei sottogruppi dei fumatori attivi e dei pazienti con ECOG PS 2, ma data la scarsa numerosità di questi pazienti non è di fatto possibile trarre conclusioni circa l'efficacia dei due farmaci in tali sottogruppi. I risultati di efficacia sono stati confermati in due successive analisi[6,7] e all'analisi finale la PFS mediana è risultata di 34.8 vs 10,9 mesi (alectinib vs crizotinib: HR 0.43; p < 0.0001)[7]. Il dato di PFS di crizotinib dello studio ALEX, è in linea con quello ottenuto dallo stesso crizotinib nello studio PROFILE 1014 (Tabella 1).

Alectinib ha ridotto il rischio di progressione nel SNC dell'84% (HR 0,6; p<0,001), con un'incidenza cumulativa di eventi a 12 mesi pari a 9,4% (alectinib) vs 41,4% (crizotinib). Alectinib ha inoltre ridotto il tempo alla progressione nel sistema nervoso centrale (p<0,001)[8]

L'analisi di OS è ancora immatura (34% degli eventi) e dopo un follow-up mediano (alectinib vs crizotinib) di 48,2 vs 23,3 mesi, la OS mediana non era stata ancora raggiunta nel braccio alectinib, mentre era di 47,4 mesi in quello crizotinib (HR 0.67, p=0.0376)[7].

Sulla base dei questionari sulla qualità della vita, è stato riscontrato un miglioramento dei sintomi polmonari durante il trattamento in entrambi i bracci, senza differenze significative tra questi. Anche il tempo al deterioramento complessivo è stato simile tra i due bracci[9].

**Sicurezza.** La frequenza di eventi avversi è stata simile per alectinib e crizotinib (97% in ciascun braccio). Gli eventi avversi (EA) più frequenti con alectinib vs crizotinib (con una differenza di incidenza di almeno 5%) sono stati: aumento della bilirubina ematica (15% vs 1%); aumento di peso (10% vs 0); mialgia (16% vs 2%); dolore muscolo scheletrico (7% vs 2%); anemia (20% vs 5%); reazioni di fotosensibilità (5% vs 0). I principali eventi avversi la cui frequenza è stata inferiore con alectinib vs crizotinib sono stati: nausea (14% vs 48%); diarrea (12% vs 45%); vomito (7% vs 38%); ematica (1% vs 15%); innalzamento delle transaminasi epatiche (ALT: 15% vs 30%; AST: 14% vs 25%); edema periferico (17% vs 28%); tremori (8% vs 14%); disgesia (3% vs 19%); difficoltà visive (1% vs 12%); offuscamento della vista (2% vs 7%); fotopsia (0 vs 6%); alopecia (1 vs 7%).

La frequenza di EA di grado 3-5 è stata pari a 41% vs 50% e quella di interruzioni per EA pari a 19% vs 25%.

**Qualità.** I principali limiti dello studio ALEX sono la determinazione dell'endpoint point primario di PFS da parte dello sperimentatore, nonostante il disegno in aperto e l'assenza di dati maturi di OS.

**CERITINIB**

Ceritinib è un inibitore orale altamente selettivo e potente del'ALK. Nella maggior parte dei casi di NSCLC, l'EML4 è il partner di traslocazione per l'ALK; questo genera una proteina di fusione EML4-ALK la cui attività è inibita da ceritinib, con conseguente inibizione della proliferazione cellulare in vitro e regressione dei tumori in xenotrapianti H2228 nel topo e nel ratto[10].

**Efficacia.** L'efficacia di ceritinib è stata dimostrata utilizzando una posologia di 750 mg/day (dose diversa da quella autorizzata), nell'RCT in aperto di fase III ASCEND-4 su 376 pazienti adulti con NSCLC non-squamoso, localmente avanzato o metastatico, e con riarrangiamento di ALK [11]. In tali condizioni, ceritinib ha dimostrato superiorità in termini di PFS (endpoint primario) vs chemioterapia a base di pemetrexed+platino[i] (endpoint primario: 16,6 vs 8,1 mesi, con una riduzione del rischio di morte o progressione del 45% (HR 0,55; p<0,00001).

La posologia autorizzata di ceritinib (450 mg/die) è stata indagata nell'RCT in aperto ASCEND-8 (Tabella 1), uno studio di fase 1 di ottimizzazione della dose, suddiviso in due parti. Nella parte 1[12] (studio di farmacocinetica), è stato rilevato che, allo stato stazionario, rispetto alla dose di 750 mg assunta a digiunto, la dose 450 mg assunta con cibo produceva un profilo di esposizione simile, con un aumento del 4,0% per l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC0–24h) e del 3,0% per la concentrazione di picco (Cmax), mentre la dose di 600 mg assunta con cibo produceva un'esposizione al farmaco allo stato stazionario di circa il 25,0% più alta (aumenti di AUC0-24h e Cmax, rispettivamente del 24,0% e 25,0%). Nella parte 2 dello studio[13], sono stati testati gli endpoint secondari di risposta (ORR) e durata di risposta, in cieco, in 198 pazienti NSCLK ALK+, naive a trattamento. Dopo un follow-up mediano di 19,6 mesi, la frequenza di ORR è stata 78,1% (450 mg con cibo); 72,5% (600 mg con cibo) vs 75,75 (750 mg a digiuno). Tra i pazienti con risposta completa o parziale, la durata mediana di risposta è stata non raggiunta nel braccio 450 mg con cibo; 20,7 mesi con 600 mg e 15,4 mesi con 750 mg.

**Sicurezza.** Nello studio ASCEND-8[13], la durata mediana di esposizione a ceritinib nei tre bracci (450 mg con cibo vs 600 mg con cibo vs 750 mg a digiuno) è stata pari a 42,9 settimane vs 45,6 settimane vs 42,2 settimane. La dose di 450 mg con cibo è stata associata ad una ridotta frequenza di pazienti con riduzione dose (24.1% vs 65.1% vs 60.9%) e di pazienti con eventi avversi gastrointestinali (75.9% vs 82.6% vs

[i] pemetrexed 500 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5–6, q3w per 4 cicli seguiti da mantenimento con pemetrexed

91.8%). I più frequenti avversi di grado 3/4 sono state alterazioni di laboratorio, tra cui quelle con maggiore frequenza con la dose 450 mg rispetto alle altre dosi sono stati l'aumento di gamma glutamil transferasi, l'aumento di fosfatasi alcalina.

**Qualità.** La qualità delle evidenze è inficiata dal fatto che l'unico RCT di confronto attivo è stato condotto con una posologia diversa da quella autorizzata. Quest'ultima è stata oggetto solo di uno studio di fase I, ovvero uno studio di farmacocinetica per l'ottimizzazione della dose.

**CRIZOTINIB**

Crizotinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente il recettore tirosin-chinaso di ALK e delle sue varianti oncogeniche. Crizotinib ha dimostrato un'attività inibitoria potente e selettiva sulla crescita e ha indotto apoptosi nelle linee cellulari tumorali che mostravano prodotti di fusione di ALK[14].

**Efficacia.** Nell'RCT in aperto di fase III PROFILE 1014[15], crizotinib (250 mg bid) è stato confrontato con chemioterapia, a base di pemetrexed associato a carboplatino o a cisplatino (6 cicli), in 343 pazienti adulti con NSCLC non squamosa (94% adenocarcinoma) e con performance status ECOG 0, 1, 2. Lo studio prevedeva il cross-over dei pazienti dal braccio chemioterapia a quello crizotinib dopo progressione. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) determinata da un revisore indipendente in cieco.

Lo studio, all'analisi finale, ha dimostrato la superiorità di crizotinib rispetto a chemioterapia, aumentando in modo statisticamente significativo la PFS di +3,9 mesi, con una riduzione del rischio di morte o progressione del 55% (HR 0,45; p<0,001; vedi Tabella 1).

Nello studio di crizotinib vs chemioterapia, le curve di PFS si separano in modo più evidente dopo i 6 mesi.

La risposta è stata aumentata in modo statisticamente significativo da crizotinib (74% vs 45%; p<0,001).

All'analisi finale di sopravvivenza[16], dopo un follow-up di circa 46 mesi, la OS mediana non è stata raggiunta con crizotinib, vs 45,7 mesi nel braccio chemioterapia. La differenza di OS tra i due trattamenti non è statisticamente significativa. L'84% dei pazienti nel braccio chemioterapia ha ricevuto crizotinib come primo trattamento dopo progressione. Tra i pazienti trattati con crizotinib, i principali trattamenti dopo progressione sono stati un altro inibitore di tirosin chinasi (24%) e chemioterapia (31%).

Nello studio, sulla base dei patients reported outcomes, nel braccio crizotinib è stato rilevato un miglioramento della qualità della vita (p<0,001) e un ritardo nel peggioramento dei sintomi tipici del tumore al polmone (tosse dispnea e dolore toracico), con una riduzione del rischio di deterioramento del 41% (p<0.001).

Nello studio ALEX (vedi sopra), alectinib ha dimostrato superiorità vs crizotinib in termini di PFS.

**Sicurezza.** La durata mediana di trattamento è stata pari a 10,9 mesi con crizotinib vs 4,1 mesi con chemioterapia. Gli eventi avversi più frequenti con crizotinib rispetto a chemioterapia sono stati; disordini della vista (71% per crizotinib vs 9% per chemioterapia), diarrea (61% vs 13%), edema (49% vs 12%), vomito (46% vs 36%), costipazione (43% vs 30%), transaminasi alte (36% vs 13%), infezioni delle alte vie respiratorie (32% vs 12%), dolore addominale (26% vs 12%), disgesia (26% vs 5%), mal di testa (22% vs 15%), piressia (19% vs 11%), vertigini (18% vs 10%), dolore alle estremità (16% vs 7%).

Gli eventi avversi meno frequenti con crizotinib vs chemioterapia sono stati: fatica (29% vs 38%), neutropenia (21% vs 30%), stomatiti (14% vs 20%), astenia (13% vs 24%), (9% vs 32%), leukopenia (7% vs 15%), trombocitopenia (1% vs 18%).

Gli eventi avversi di grado 3/4 più frequenti sono stati elevamento delle transaminasi (14% con crizotinib vs 2% con chemioterapia) e neutropenia (11% vs 15%).

La frequenza di eventi avversi che hanno causato interruzione del trattamento è stata pari s 12% vs 14%.

**Qualità.** Per lo studio PROFILE, si segnala solo il cross-over come limite per la determinazione della OS. Per lo studio ALEX si rimanda sopra, al paragrafo di alectinb.

## 2. PLACE IN THERAPY

La target therapy rappresenta il trattamento standard di prima linea per i pazienti con NSCLC che presentano translocazione ALK (ALK+)[17]. Alectinib, ceritinib e crizotinib sono tre target therapy orali, autorizzate e rimborsate. I tre farmaci differiscono per farmacocinetica: crizotinib e ceritinib sono substrati della P-glicoproteina, responsabile dell'allontanamento delle sostanze dal sistema nervoso centrale (SNC), mentre alectinib non è substrato di tale proteina e riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica, accumulandosi all'interno del SNC, potendo agire anche a questo livello.

### 2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)

Alectinib è stato confrontato direttamente vs crizotinib, dimostrando superiorità in termini di PFS (+23,9 mesi), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 57% e rallentando anche la progressione a livello del SNC. Non ci sono evidenze esaustive nei sottogruppi di pazienti fumatori attivi o con ECOG PS 2, in quanto scarsamente rappresentati nello studio.

Crizotinib, a sua volta, aveva dimostrato di essere superiore in termini di PFS vs chemioterapia a base di pemetrexed associato a platino, senza tuttavia dimostrare alcun vantaggio di OS all'analisi finale.

L'utilizzo di ceritinib è supportato dalle evidenze più deboli, in quanto l'efficacia del farmaco all'esatta posologia autorizzata è stata indagata come obiettivo secondario di uno studio di ottimizzazione della dose.

*Tabella 1. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano*

| Farmaco | Indicazione | Studio | Endpoint primario | Controllo | OS mediana, mesi | | | PFS mediana, mesi | | | Note/Altri risultati |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Farmaco | Controllo | delta, HR,p | Farmaco | Controllo | delta, HR,p | |
| **Alectinib** | NSCLC ALK+ avanzato, prima linea in pazienti adulti (limiti AIFA:ECOG PS 0-2) | **ALEX**[5,6,7] | **PFS** | Crizotinib | NR* | 57,4* | HR 0.67* p=0.0376 | 34,8 | 10,9 | +23,9 mesi HR 0.43 P < 0.0001 | Alectinib ha prolungato il tempo alla progressione nel sistema nervoso centrale |
| | | | | | OS a 5 anni: 62,5% vs 45,5% | | | | | | |
| **Crizotinib** | NSCLC ALK+ avanzato, prima linea in pazienti adulti (limiti AIFA: ECOG PS 0-2) | **PROFILE 1014**[15,16] | **PFS** | Pemetrexed +Cisplatino -o Pemetrexed +Carboplatino | NR | 47,5 | ns | 10,9 | 7,0 | +3,9 mesi HR 0,45; p<0,001 | Lo studio prevedeva cross over nel braccio di controllo dopo progressione. Circa l'82% dei pazienti trattati con pemetrexed è andato incontro a cross-over. Molti e frequenti eventi avversi. |
| | | | | | (OS a 4 anni: 56,6% vs 41,9%) | | | | | | |
| **Ceritinib** | NSCLC ALK+, prima linea in pazienti adulti (limiti AIFA: stadio IIIb/IV, ECOG PS 0-2) | **ASCEND 4**[11] (vedi colonna Note) | **PFS** | Pemetrexed +Cisplatino o Pemetrexed +Carboplatino | | | | 16,6 | 8,1 | +8,5 HR 0,55; p<0,00001 | Lo studio ha testato ceitinib alla posologia di 750 mg/die, diversa da quella autorizzata (450 mg/die) |
| | | **ASCEND 8**[12,13] | **Farmacocinetica** | / | Dopo un follow-up mediano di 19,6 mesi: | | | | | | |

| Ceritinib: | 450 mg con cibo | 600 mg con cibo | 750 mg a digiuno |
|---|---|---|---|
| **ORR, %** | 78,1 | 72,5 | 75,75 |
| **Durata mediana risposta, mesi** | NR | 20,7 | 15,4 |

*Follow-up mediano 48,2 (alectinib) vs 28,3 mesi (crizotinib); analisi ancora immatura. **NR:** non raggiunto; **NSCLC:** tumore al polmone non a piccole cellule; **OS:** sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione

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

Alectinib ha un costo per mese di terapia più alto di quello rispetto a quello degli analoghi, a fronte tuttavia delle evidenze di efficacia più forti (superiorità dimostrata vs crizotinib).

Data l'eterogeneità dei controlli degli studi, non è stata condotta l'analisi incrementale costo efficacia (ICER) ed è stato calcolato il rapporto costo/efficacia.

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

| Farmaco | Posologia | Fondo Innovativi | Costo*/mese° | Durata mediana terapia, mesi | PFS, mesi | Costo/PFS | Note |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Alectinib** | 600 mg bid, os | Sì (fino al 31.07.2021) | **5.208** | 28,1 | 34,8 | **4.040** | Dai dello studio ALEX |
| **Crizotinib** | 250 mg bid, os | No | **4.154** | 10,8 | 10,9 | **4.116** | |
| **Ceritinib** | 450 mg/die, os | No | **2.035** | 10 | / | / | |

*I costi sono calcolati considerando il prezzo ex-factory al netto di eventuali riduzioni di legge, di sconti negoziati o sconti derivanti da altri accordi negoziali, ma al lordo IVA 10%. °Per mese si intende un periodo di 30 giorni. **PFS**: sopravvivenza libera da progressione

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

## 3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

In Regione Veneto, sono stimati circa 64 nuovi pazienti potenzialmente eleggibili in un anno ad alectinib e meno di 5 pazienti a crizotinib (Tabella 3).

*Tabella 3. Stima del numero di nuovi pazienti potenzialmente eleggibili ogni anno in Regione Veneto ad alectinib e crizotinib*

| Categoria di pazienti | % | n | Fonte |
|---|---|---|---|
| **N. Casi incidenti di tumore al polmone in Veneto** | | **3153** | Registro Tumori Veneto (stima per l'anno 2018, applicando i tassi di incidenza osservati nel 2013 alla popolazione 2018 |
| **Casi caratterizzati istologicamente** | 76% | **2396** | Registro Tumori Veneto, stima per il 2016 |
| **NSCLC in Veneto** | 88% | **2109** | Rapporto AIOM AIRTUM 2018 |
| **NSCLC istologia non squamosa** | 70% | **1476** | Stima del Clinico |
| **NSCLC ALK+** | 7% | **103** | Linee Guida AIOM 2018 sul tumore al polmone |
| **NSCLC ALK+ stadio IIIb-IV** | 80% | **83** | Stima dei Clinici |
| **NSCLC ALK+, n da trattare** | 90% | **74** | Stima dei Clinici |
| **NSCLC ALK+, n da trattare con ECOG 0,1,2, %** | 90% | **67** | Stima dei Clinici |
| ***Ripartizione farmaci prima linea ipotizzata dai Clinici:*** | | | |
| **Alectinib** | 95% | **64** | Stima dei Clinici |
| **Ceritinib** | 3% | **<5 pazienti** | Stima dei Clinici |
| **Crizotinib** | 2% | **<5 pazienti** | Stima dei Clinici |

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

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

### 1. Criteri PICOD di ricerca:

| | Alectinib | Crizotinib | Ceritinib |
|---|---|---|---|
| **P** (popolazione) | Pazienti adulti affetti NSCLC ALK+ in stadio avanzato, non precedentemente trattati. | | |
| **I** (intervento) | Alectinib in monoterapia | Crizotinib in monoterapia | Ceritinib in monoterapia |
| **C** (trattamento di controllo) | Crizotinib o ceritinib o chemioterapia o placebo | Alectinib o ceritinib o chemioterapia o placebo | Alectinib o crizotinib o chemioterapia o placebo |
| **O** (outcome) | Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita | | |
| **D** (disegno dello studio) | 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: luglio 2020

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

| | Banca dati | Strategia di ricerca | Record totali (n) | Pubblicazioni in extenso da Mediline o Cochrane CENTRAL | Studi selezionati (n) | Note |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Alectinib** | ClinicalTrials.gov | Condition or disease: lung cancer<br>Intervention/Treatment: alectinib OR Alecensa OR RO5424802<br>Study type: Interventional Studies (Clinical Trials) | 24 | **5** | **ALEX**[5,6,7,8,9] (NCT02075840, 2013-004133-33, BO28984) | |
| | EudraCT | (alectinib OR Alecensa OR "RO5424802") AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND (ALK OR (Anaplastic lymphoma kinase)) AND (advanced OR metastatic) | 15 | | | |
| | PubMed | (alectinib OR Alecensa OR "RO5424802") AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND (ALK OR (Anaplastic lymphoma kinase)) AND (advanced OR metastatic) AND (study OR trial) | 147 | | | |
| | Embase via Cochrane CENTRAL | | 41 | | | |
| **Ceritinib** | ClinicalTrials.gov | Condition or disease: lung cancer<br>Intervention/Treatment: Ceritinib OR Zykadia OR LDK378<br>Study type: Interventional Studies (Clinical Trials) | 22 | **3** | **ASCEND-4**[11,12] (NCT01828099, 2013-000319-26, CLDK378A2301)<br>**ASCEND-8**[13] (NCT02299505, 2014-004001-32, CLDK378A2112) | |
| | EudraCT | ((Ceritinib OR Zykadia OR LDK378) AND (((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND (ALK OR (Anaplastic lymphoma kinase)) AND (advanced OR metastatic)) | 12 | | | |
| | PubMed | ((Ceritinib OR Zykadia OR LDK378) AND (((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND (ALK OR (Anaplastic lymphoma kinase)) AND (advanced OR metastatic)) AND (study OR trial)) | 138 | | | |
| | Embase via Cochrane CENTRAL | | 38 | | | |
| **Crizotinib** | ClinicalTrials.gov | Condition or disease: lung cancer<br>Intervention/Treatment: crizotinib OR PF-02341066 OR PF-2341066 OR "PF 2341066" OR PF2341066 OR "PF 02341066" OR PF02341066 OR Xalkori<br>Study type: Interventional Studies (Clinical Trials) | 64 | **2** | **PROFILE 1014**[15,16] (NCT01154140, 2010-021336-33, A8081014) | |
| | EudraCT | (crizotinib OR PF-02341066 OR PF-2341066 OR "PF 2341066" OR PF2341066 OR "PF 02341066" OR PF02341066 OR Xalkori) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND (ALK OR (Anaplastic lymphoma kinase)) AND (advanced OR metastatic) | 42 | | | |
| | PubMed | (crizotinib OR PF-02341066 OR PF-2341066 OR "PF 2341066" OR PF2341066 OR "PF 02341066" OR PF02341066 OR Xalkori) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND (ALK OR (Anaplastic lymphoma kinase)) AND (advanced OR metastatic) AND (study OR trial) | 488 | | | |
| | Embase via Cochrane CENTRAL | | 135 | | | |

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

**BIBLIOGRAFIA**

[1] Neoplasie del polmone. Linee Guida AIOM 2018

[2] 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

[3] Molina J R et al. Non–small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc. 2008;83(5):584–594

[4] Alectinib (Alecensa®). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

[5] Peters S et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377:829-838

[6] Camidge RD et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. J. of Thoracic Oncology 2019;14(7):1233-1243

[7] Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Annals of Oncology 2020 doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478

[8] Gadgeel1 S et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALKþ) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. Annals of Oncology 2018: 2214–2222

[9] Perol M et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2019; 138:79-87.

[10] Ceritinib (Zykadia). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

[11] Soria JC et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2017; 389: 917–29

[12] ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(9): 1357-1367

[13] Cho BC et al. Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)–Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study. Journal of Thoracic Oncology 2019; 14(7):1255-1265

[14] Crizotinib (Xalkori®). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

[15] Solomon BJ et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer, N Engl J Med 2014;371:2167-77

[16] Solomon BJ et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36(22):2251-2258

[17] Planchard1 D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018