REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

081

DECRETO N. ..... DEL 04 AGO. 2020

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 32 su nuovi farmaci oncologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.32, 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 II linea: alectinib (Alecensa - Registered), ceritinib (Zykadia - 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.32, 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. 32, relativa ai farmaci oncologici alectinib (Alecensa - Registered), ceritinib (Zykadia - Registered) - per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK+) in II 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
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONE

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

ALECTINIB (ALECENSA®)

Trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib

CERITINIB (ZYKADIA®)

Trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib

Raccomandazione n. 32
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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici Decreto Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 28/2018

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 – U.O. Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regione del Veneto

Oncologo Medico

Giulia Pasello - UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova

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

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 DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA 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.

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 AREA FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

INDICE

SCHEDA DEL FARMACO 7

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI 8

Farmaco: Alectinib (Alecensa®) 8

Farmaco: Ceritinib (Zykadia®) 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

Gli EA insorti nello studio su ceritinib sono illustrati in Tabella 1. 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 15

2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano 15

B. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI 17

METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI 18

BIBLIOGRAFIA 20

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SCHEDA DEL FARMACO

Principio Attivo	**ALECTINIB**	**CERITINIB**
Nome Commerciale	**ALECENSA® [1]**	**ZYKADIA® [2]**
Ditta Produttrice	Roche	Novartis
ATC	L01XE36	L01XE28
Formulazione	Capsule rigide	Capsule rigide
Dosaggio	150 mg	150 mg
Categoria Terapeutica	Farmaci antineoplastici – inibitori delle protein chinasi	Farmaci antineoplastici – inibitori delle protein chinasi
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib	Trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib
Posologia	600 mg x2/die, fino a progressione	450 mg/die, fino a che c'è beneficio clinico
Innovazione terapeutica	Innovatività condizionata	/
Farmaco orfano	No	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H – Centri individuati dalla Regione - Registro AIFA	Classe H – Centri individuati dalla Regione - Registro AIFA
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 soggetti 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 - € 6.800,00	150 mg, 150 capsule - € 6.700,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate; cost sharing; adesione payback 5%	Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate
Registro AIFA	***Criteri di inclusione*** -età ≥18 anni; -NSCLC ALK+; -progressione dopo precedente trattamento con crizotinib; -ECOG PS 0-2; ***Criteri di esclusione*** -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	***Criteri di inclusione:*** -età ≥18 anni; -NSCLC ALK+; -precedente terapia con crizotinib terminata per progressione documentata o tossicità inaccettabile; -ECOG PS 0-2. ***Criteri di esclusione*** -insufficienza renale severa (Clcr<30 mL/min); -sindrome congenita del QT lungo

[1]. GU n.176 del 31-07-2018, GU n. 302 del 27-12-2019. **[2]** GU n. 142 del 21-06-2017, GU n. 295 del 17-12-2019

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Farmaco	Indicazione	Raccomandazione	Nuovi pazienti/anno stimati in Regione Vento, n
Alectinib	NSCLC ALK+ dopo crizotinib	POSITIVA DEBOLE	<5 pazienti stimati (considerando entrambi i farmaci)
Ceritinib		POSITIVA DEBOLE	

Sia alectinib che ceritinib hanno dimostrato di essere superiori in termini di PFS vs chemioterapia (pemetrexed o docetaxel) in studi in cui i pazienti erano stati precedentemente trattati con chemioterapia a base platino e con crizotinib. Nel caso di ceritinib la superiorità è stata dimostrata alla posologia di 750 mg/die, diversa da quella attualmente autorizzata (450 mg/die). Quest'ultima è stata oggetto di uno studio di fase I, in cui ha mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello del dosaggio di 750 mg/die (Tabella 2).
Alectinib ha un costo maggiore rispetto a ceritinib, ma, dato il maggior vantaggio di PFS vs chemioterapia, presenta un rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) più vantaggioso (Tabella 3).
Considerando che in prima linea l'utilizzo di crizotinib e ceritinib è atteso essere molto ridotto (Tabella 4), l'utilizzo di questi due farmaci in linee successive alla prima è stimato essere molto esiguo.

Farmaco: Alectinib (Alecensa®)

Indicazione oggetto di valutazione: trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib.

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

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

Commento
Alectinib ha dimostrato superiorità in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) vs chemioterapia (pemetrexed o docetaxel) in terza linea di trattamento (ovvero dopo chemioterapia a base di platino e crizotinib). Non sono ancora disponibili dati maturi di sopravvivenza globale (OS).
Dato lo scarso utilizzo atteso di crizotinib in I linea, l'impatto di alectinib in questo setting sarà comunque limitato.

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA
Alectinib può essere prescritto a soli pazienti con NSCLC ALK+ in progressione dopo precedente trattamento con crizotinib. I pazienti devono presentare 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)
Nel setting in oggetto è attualmente autorizzato e rimborsato ceritinib, ALK inibitore di seconda generazione, che ha dimostrato efficacia in questo setting terapeutico. Poiché il profilo di sicurezza è non del tutto soddisfacente, il bisogno terapeutico è da considerarsi ***moderato****.*

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

Il valore terapeutico aggiunto di Alecensa può essere considerato ***moderato*** *in quanto le evidenze disponibili, pur derivanti da studi non controllati, sono sostenute da due trial di fase II concordemente suggestivi di una migliore efficacia clinica rispetto a ceritinib, pure con i limiti dei confronti indiretti. L'analisi aggregata dei due studi, inoltre, è suggestiva di una efficacia sulle metastasi cerebrali. I risultati dello studio ALUR, che comunque non sono pubblicati, sembrano confermare sostanzialmente quanto sopra detto.*

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

Non potendo considerare lo studio di fase III, che non è pubblicato e i cui dati non sono disponibili in maniera valutabile, la qualità delle prove viene considerata ***moderata*** *in quanto, pur derivante da studi osservazionali, è sostenuta dalla riproducibilità dei dati ottenuti dai due trial.*

Al tempo in cui AIFA ha valutato alectinib ai fini dell'innovatività i dati clinici disponibili erano limitati. Allo stato attuale sono invece disponibili i risultati dello studio ALUR, che sarà preso in considerazione nell'analisi delle evidenze nella sezione del *place in therapy*.

A.3 Place in therapy

Alectinib si affianca a ceritinib come nuova strategia di trattamento per i pazienti con NSCLC ALK+ in progressione dopo aver ricevuto crizotinib. Differentemente da ceritinib, alectinib non è substrato della P-glicoproteina e riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica, accumulandosi all'interno del SNC. (Figura 1).

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)

Sia alectinib che ceritinib hanno dimostrato superiorità in termini di PFS vs chemioterapia (pemetrexed o docetaxel) in pazienti con NSCLC ALK+ dopo precedentemente trattamento sia con chemioterapia a base di platino che con crizotinib.

Ad un confronto indiretto, alectinib ha prodotto un maggior vantaggio di PFS vs chemioterapia rispetto a ceritinib (+8,2 mesi vs +3,8 mesi) riducendo maggiormente il rischio di progressione o morte (-85% vs -51%). Considerando le analisi per sottogruppi, il vantaggio di efficacia di alectinib si mantiene significativo solo nei pazienti con metastasi cerebrali. Da sottolineare che ceritinib veniva studiato ad una posologia diversa da quella attualmente autorizzata.

Entrambi i farmaci non hanno mostrato vantaggi di OS e hanno un profilo di sicurezza abbastanza critico, con una elevata frequenza di eventi avversi nel caso di ceritinib.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 3)

Alectinib ha un costo per mese di terapia più alto di quello di ceritinib. Tuttavia, l'efficacia maggiore in termini di PFS, ne rende più vantaggioso il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER).

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

In Regione Veneto, sono stimati meno di 5 pazienti trattati con crizotinib in prima linea (vedi Tabella 4 e Raccomandazione a parte sulla I linea), pertanto l'utilizzo di alectinib e ceritinib in linee successive sarà molto limitato.

Farmaco: Ceritinib (Zykadia®)

Indicazione oggetto di valutazione: trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib.

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

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

Commento
Ceritinib è un inibitore di ALK che ha dimostrato superiorità vs chemioterapia in termini di PFS ad un dosaggio diverso da quello autorizzato. Il dosaggio autorizzato ha mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello con cui è stata dimostrata la superiorità vs chemioterapia.
Dato lo scarso utilizzo atteso di crizotinib in I linea, l'impatto di ceritinib in questo setting sarà comunque limitato.

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA
Ceritinib può essere utilizzato in pazienti con NSCLC ALK+ in presenza di ECOG performance status 0-2 in pazienti con progressione o tossicità inaccettabile a precedente trattamento con crizotinib.
Non può essere utilizzato in presenza di insufficienza renale severa o di sindrome congenita del QT lungo.

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%. Oltre alla chemioterapia, l'unico altro trattamento autorizzato in pazienti pretrattati con crizotinib è alectinib, che ha mostrato un vantaggio di PFS. Rimane 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 ASCEND5, ceritinib ha aumentato in modo statisticamente significativo, rispetto a chemioterapia a base di pemetrexed o docetaxel, l'endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione (PFS: +3,8 mesi), riducendo il rischio di morte o progressione del 51% (HR 0,49; p<0,0001). Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in termini di OS (endpoint secondario). Ceritinib è stato studiato ad un dosaggio (750 mg/die) diverso da quello attualmente autorizzato (450 mg/die). Il dosaggio autorizzato ha mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello con cui è stata dimostrata la superiorità vs chemioterapia.
A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)
La qualità delle evidenze è inficiata dall'assenza di un RCT di confronto attivo condotto su ceritinib alla posologia effettivamente autorizzata.

A.3 Place in therapy
Ceritinib si affianca ad alectinib come nuova strategia di trattamento per i pazienti con NSCLC ALK+ in progressione dopo aver ricevuto crizotinib.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)

Sia ceritinib che alectinib hanno dimostrato superiorità in termini di PFS vs chemioterapia (pemetrexed o docetaxel) in pazienti con NSCLC ALK+ dopo precedente trattamento sia con crizotinib che con chemioterapia a base di platino.

Ad un confronto indiretto, ceritinib ha prodotto un minor vantaggio di PFS vs chemioterapia rispetto ad alectinib (+3,8 mesi vs +8,2 mesi) riducendo in modo meno forte il rischio di progressione o morte (-51% vs -85%).

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 3)

Ceritinib ha un costo per mese di terapia più basso di quello di alectinib. Tuttavia, l'efficacia minore in termini di PFS, ne rende meno vantaggioso il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER).

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

In Regione Veneto, sono stimati meno di 5 pazienti trattati con crizotinib* in prima linea, pertanto l'utilizzo di alectinib e ceritinib in linee successive sarà molto limitato (Tabella 4).

*Vedi raccomandazione a parte su alectinib e crizotinib in I linea.

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-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 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. Nello studio di fase III, randomizzato e controllato (RCT) ALUR (Tabella 2)[5], sono stati inclusi 107 pazienti (circa 82% di razza bianca) adulti con NSCLC ALK+ ed ECOG PS 0-2, precedentemente trattati con almeno due linee di terapia (includenti almeno una chemioterapia con doppietta a base di platino e crizotinib). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere alectinib o chemioterapia (pemetrexed o docetaxel). La randomizzazione è stata stratificata per performance status ECOG (0/1 vs 2); presenza/assenza di metastasi nel sistema nervoso centrale (SNC); per i pazienti con metastasi al basale del SNC, storia della radioterapia del cervello (si / no). Tra i pazienti arruolati, le metastasi cerebrali erano presenti in percentuale leggermente minore nel braccio alectinib vs chemioterapia (65,3 vs 74,3). L'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore. L'endpoint secondario principale era il tasso di risposta complessiva (ORR) nel SNC in pazienti con metastasi cerebrali al basale; l'analisi di tale endpoint era possibile solo nel caso lo studio avesse incontrato l'enpoint primario, secondo test gerarchico. Tra gli altri endpoint secondari era inclusa anche la OS. All'analisi primaria, alectinib si è dimostrato superiore a chemioterapia, prolungando la PFS (analisi dello sperimentatore) di 8,2 mesi, con una riduzione del rischio di morte o progressione dell'85% (HR 0,15; p<0,001). Il vantaggio di efficacia è stato mantenuto nei diversi sottogruppi per età, sesso, presenza/assenza di metastasi cerebrali al basale. Nei sottogruppi di pazienti asiatici e in quelli con ECOG PS 2 non è vista alcuna significatività (intervalli di confidenza molto ampi), ma ciò deriva dalla scarsa numerosità di ciascuna di queste categorie di pazienti, in cui le analisi non sono pertanto esaustive.

Analizzando i sottogruppi di pazienti con e senza metastasi cerebrali, la PFS risulta essere significativamente aumentata nel sottogruppo di pazienti con coinvolgimento del SNC al basale, ma non in quello di pazienti senza coinvolgimento del SNC (HR 0.38 [95% CI: 0.11–1.26]: l'intervallo di confidenza è molto ampio e contiene l'ipotesi nulla, rendendo in questi pazienti la stima poco precisa e non permettendo di trarre conclusioni sulla direzione dell'effetto).

La ORR nel SNC è stata pari a 36,0% vs 0 nei pazienti con coinvolgimento nel SNC.

I dati di OS sono immaturi. e ad ogni modo non è stata rilevata alcuna differenza al *cut off* di analisi disponibile [HR 0,89 (IC 95%: 0,35-2,24); mediana 12,6 mesi (IC 95%: 9,7-NR) rispetto a NR (IC 95%: NR-NR)].

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Sicurezza. La frequenza di eventi avversi (EA) di alectinib vs chemioterapia è stata pari a 77,1% vs 85,3% e quelli più frequenti nel braccio alectinib (con una differenza di frequenza di almeno il 5%) sono stati: costipazione (18,6% vs 11,8%); dispnea (8,6% vs 0); aumento della bilirubina ematica (5,7% vs 0). Sono state più basse con alectinib sia la frequenza di EA di grado 3-5 (27,1% vs 41,2%), che quella di eventi avversi che hanno causato interruzione del trattamento (5,7% vs 8,8).

CERITINIB

Ceritinib è un inibitore orale altamente selettivo e potente dell'ALK. Ceritinib inibisce l'auto fosforilazione dell'ALK, la fosforilazione ALK mediata di proteine di segnale a valle e la proliferazione delle cellule tumorali dipendenti dall'ALK sia in vitro sia in vivo[6].

Efficacia. Nell'RCT in aperto di fase III ASCEND5[7], ceritinib (750 mg/die) è stato confrontato con chemioterapia (pemetrexed o docetaxel), in 347 pazienti adulti con NSCLC ALK+ (performance status WHO 0-2), in progressione dopo aver ricevuto uno o due regimi chemioterapici (di cui almeno una doppietta a base di platino) e crizotinib.

Lo studio prevedeva il cross-over, dopo progressione, dei pazienti del braccio chemioterapia a ricevere ceritinib. L'endpoint primario dello studio era la PFS determinata da un revisore indipendente in cieco. La OS era endpoint secondario, che poteva essere investigato se la PFS se lo studio avesse incontrato l'endpoint primario, secondo test gerarchico.

Ceritinib ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS di 3,8 mesi (5,4 vs 1,6 mesi), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 51% (HR 0,49; p<0,0001. Tabella 2). Le analisi per sottogruppi confermano l'efficacia di ceritinib, che si mantiene anche nei sottogruppi di pazienti sia con che senza metastasi cerebrali.

L'analisi pre-pianificata di OS era prevista all'analisi primaria di PFS. Tale analisi è stata effettuata, includendo il 50% degli eventi attesi totali di morte e non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra ceritinib e chemioterapia (Tabella 2).

L'analisi del questionario relativo agli outcome riportati dai pazienti era spesso non interpretabile a causa del basso numero di pazienti rimasti nel gruppo chemioterapico (meno di dieci). I dati hanno evidenziato un ritardo con ceritinib del peggioramento dei sintomi del tumore al polmone (tosse, dolore toracico, dispnea), con una riduzione del rischio di peggioramento del 60%.

La posologia autorizzata di ceritinib (450 mg/die) è stata indagata nell'RCT in aperto ASCEND-8 (Tabella 2), uno studio di fase 1 di ottimizzazione della dose, suddiviso in due parti. Nella parte 1[8] (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%).

Sicurezza. Nello studio ASCEND-5, la durata mediana di trattamento è stata pari a 30,3 settimane con ceritinib (7,0 mesi) vs 6,3 settimane con chemioterapia (1,5 mesi). Gli eventi avversi insorti nello studio su ceritinib sono inclusi in Tabella 1 e mostrano frequenze elevate vs chemioterapia. La frequenza di EA che hanno causato interruzione del trattamento è stata 5% vs 7% e quella di EA seri è stata pari a 43% vs 32%.

Qualità. La qualità delle evidenze è inficiata dall'assenza di uno RCT con confronto attivo su ceritinib alla posologia effettivamente autorizzata.

REGIONE DEL VENETO Giunta Regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Gli EA insorti nello studio su ceritinib sono illustrati in Tabella 1.

Tabella 1. Principali risultati di sicurezza dello studio ASCEND5.

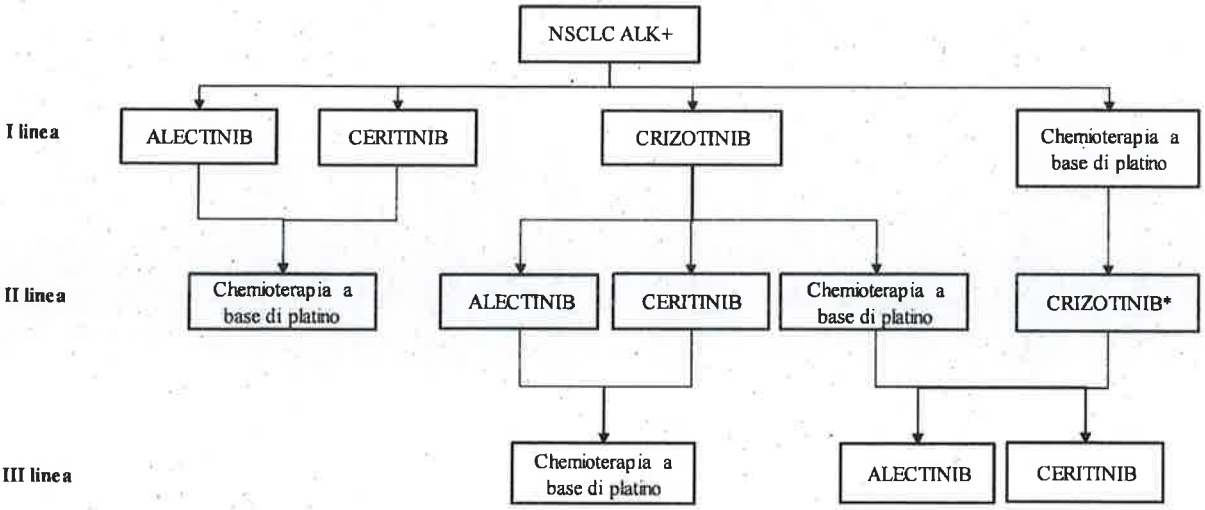
	Ceritinib			Chemioterapia		
	Grado 1-2	**Grado 3**	**Grado 4**	**Grado 1-2**	**Grado 3**	**Grado 4**
Diarrea	78 (68%)	5 (4%)	0	19 (17%)	1 (1%)	0
Nausea	67 (58%)	9 (8%)	0	24 (21%)	2 (2%)	0
Vomito	51 (44%)	9 (8%)	0	5 (4%)	1 (1%)	0
Aumento ALT	25 (22%)	22 (19%)	2 (2%)	8 (7%)	2 (2%)	0
Diminuzione appetito	46 (40%)	2 (2%)	0	19 (17%)	3 (3%)	0
Aumento ALT	26 (23%)	15 (13%)	1 (1%)	4 (4%)	1 (1%)	0
Diminuzione peso	31 (27%)	3 (3%)	0	6 (5%)	1 (1%)	0
Fatigue	25 (22%)	6 (5%)	0	27 (24%)	5 (4%)	0
Astenia	20 (17%)	6 (5%)	0	14 (12%)	6 (5%)	1 (1%)
Aumento ALP	19 (17%)	7 (6%)	0	1 (1%)	0	0
Dolore addominale	24 (21%)	1 (1%)	0	10 (9%)	1 (1%)	0
Dolore lombare	24 (21%)	1 (1%)	0	5 (4%)	3 (3%)	0
Aumento creatinina ematica	22 (19%)	0	0	0	0	0
Costipazione	22 (19%)	0	0	15 (13%)	0	0
Mal di testa	21 (18%)	1 (1%)	0	15 (13%)	2 (2%)	0
Piressia	17 (15%)	2 (2%)	0	17 (15%)	0	0
Dolore alto addominale	17 (15%)	1 (1%)	0	5 (4%)	0	0
Tosse	16 (14%)	0	0	17 (15%)	1 (1%)	0
Dispnea	14 (12%)	4 (3%)	2 (2%)	14 (12%)	6 (5%)	1 (1%)
Dolore toracico non cardiaco	14 (12%)	1 (1%)	0	4 (4%)	0	0
Estensione tratto QT	12 (10%)	1 (1%)	0	0	0	0
Rash	13 (11%)	0	0	12 (11%)	0	0
Artralgia	12 (10%)	0	0	10 (9%)	3 (3%)	0
Nasofaringite	12 (10%)	0	0	1 (1%)	0	0
Alopecia	6 (5%)	0	0	24 (21%)	0	0
Neutropenia	3 (3%)	1 (1%)	0	6 (5%)	5 (4%)	12 (11%)
Aumento GGT	2 (2%)	21 (18%)	3 (3%)	1 (1%)	0	1 (1%)

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

2. PLACE IN THERAPY

Alectinib e ceritinib sono due inibitori di ALK, indicati per il trattamento del NSCLC ALK+ in progressione, in pazienti adulti che hanno ricevuto in precedenza crizotinib (Figura 1). Differentemente da ceritinib, alectinib non è substrato della P-glicoproteina e riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica, accumulandosi all'interno del SNC.

Figura 1. Place in therapy dei farmaci



*Poiché nei pazienti con NSCLC *oncogene-addicted* è raccomandato il trattamento di prima linea con la *target therapy* specifica, si ritiene che solo una stretta minoranza dei pazienti con NSCLC ALK-positivo sarà sottoposta a questa sequenza di trattamenti. Pertanto, non è stato espresso alcun livello di raccomandazione per l'uso di crizotinib in linee successive alla prima, prevedendo che tale utilizzo sarà molto marginale.

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

Sia alectinib che ceritinib hanno dimostrato superiorità in termini di PFS vs chemioterapia (pemetrexed o docetaxel) in pazienti con NSCLC ALK+ in terza linea di trattamento, ovvero precedentemente trattato sia con chemioterapia a base di platino che con crizotinib. Nel caso di ceritinib, però, tale superiorità è stata dimostrata ad un dosaggio (750 mg/die) diverso da quello autorizzato (450 mg/die). Quest'ultimo è stato oggetto di uno stidio di fase I, in cui ha mostrato una farmacocinetica simile a quella della dose 750 mg/die.

Entrambi i farmaci hanno un profilo di sicurezza abbastanza critico caratterizzato da una elevata frequenza di eventi avversi nel caso di crizotinib e da una elevata frequenza di interruzione del trattamento per eventi e nel caso di alectinib.

La sintesi delle evidenze è illustrata in Tabella 2.

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

Alectinib ha un costo per mese di terapia più alto di quello di ceritinib. Tuttavia, il maggiore incremento in termini di PFS ne rende più vantaggioso il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER). Si ricorda che i dati relativi a ceritinib sono quelli dello studio ASCEND-5, in cui è stata utilizzata una posologia diversa da quella autorizzata (Tabella 3).

Tabella 2. 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+ pretrattato con crizotinib	**ALUR**[5]	**PFS**	Pemetrexed o Docetaxel	12,9	NR	ns	9,6	1,4	+8,2 mesi; HR 0,15; p<0,001	
Ceritinib	NSCLC ALK+ pretrattato con crizotinib	**ASCEND 5**[7] (vedi colonna Note)	**PFS**	Pemetrexed o Docetaxel	18,1	20,1	ns	5,4	1,6	+3,8 mesi HR 0,49; p<0,0001	Lo studio ha testato ceitinib alla posologia di 750 mg/die, diversa da quella autorizzata (450 mg/die) La dose 450 mg ha mostrato un profilo farmacocinetico simile a 750 mg in uno studio di fase I[8].

OS: sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione.

Tabella 3. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Farmaco	Fondo Innovativi	Durata mediana, mesi°	Costo*/mese	Rapporto incrementale costo°-efficacia (ICER)		
				Controllo	Δ PFS, mesi	ICER [1], €
ALECTINIB	No	4,7	**3.906**	Docetaxel	+8,2	2.221
CERITINIB	No	7,0	**2.035**	Docetaxel	+3,8	3.737

* 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

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

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DISPOSITIVI MEDICI

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

B. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

In Regione Veneto, sono stimati meno di 5 pazienti trattati con crizotinib in prima linea (Tabella 4), pertanto l'utilizzo di alectinib e ceritinib in linee successive sarà molto limitato.

Tabella 4. Stima del numero di nuovi pazienti potenzialmente eleggibili ogni anno in Regione Veneto ad alectinib e crizotinib in prima linea

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 di 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	Ceritinb
P (popolazione)	Pazienti adulti affetti da NSCLC, ALK +, in stadio avanzato e precedentemente trattati con crizotinib	
I (intervento)	Alectinib in monoterapia	Ceritinib in monoterapia
C (trattamento di controllo)	Chemioterpia o altri trattamenti con indicazione nella popolazione in analisi	
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 5.

Data ultimo aggiornamento: luglio 2020

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Tabella 5. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in extenso	Studi selezionati (n)	Note
Alectinib	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: lung cancer Intervention/Treatment: alectinib OR Alecensa OR RO5424802 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	24	1	**ALUR**[5] (NCT02604342, 2015-000634-29, MO29750)	
	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 Intervention/Treatment: Ceritinib OR Zykadia OR LDK378 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	22	2	**ASCEND-5**[7] (NCT01828112, 2012-005637-36, CLDK378A2303) **ASCEND-8**[8] (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			

REGIONE DEL VENETO
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] Novello S et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Annals of Oncology 2018; 29: 1409–1416

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

[7] Shaw AT et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 874–86

[8] 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