REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 082 DEL - 4 AGO. 2020

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 33 su nuovi farmaci oncologici

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.33, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 16 luglio 2020, relativa al medicinale osimertinib (Tagrisso – Registered) per il trattamento di prima linea, in monoterapia, di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR e per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M di EGFR, che sostituisce integralmente l'Allegato B al decreto n. 253 del 28.8.2015.

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;

VISTO il proprio decreto n. 253 del 28.8.2015, di recepimento in particolare della Raccomandazione *evidence based* di cui all'Allegato B, relativa al medicinale afatinib – (Giotrif – Registered), *indicato nel trattamento di pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR*;

ESAMINATA la Raccomandazione *evidence-based* n. 33, 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. 33, relativa al farmaco oncologico osimertinib (Tagrisso – Registered) - per il trattamento di prima linea, in monoterapia, di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR e per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M di EGFR. - licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A,** parte integrante del presente provvedimento;

2. di dare atto che la suddetta Raccomandazione *evidence-based* n. 33 supera e pertanto sostituisce integralmente la Raccomandazione n. 12, di cui all'Allegato B del proprio decreto n. 253 del 28.8.2015;

3. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;

4. di 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;

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

6. di comunicare il presente provvedimento ad Azienda Zero, Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;

7. 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

OSIMERTINIB (TAGRISSO®)

Trattamento di prima linea, in monoterapia, di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR.

Trattamento dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M di EGFR.

Raccomandazione n. 33
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 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

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 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 DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

INDICE

SCHEDA DEL FARMACO 7

SINTESI RACCOMANDAZIONI 8

Farmaco: Osimertinib (Tagrisso ®) 8

1. ANALISI DELLE EVIDENZE 11

1.1 Inquadramento della patologia 11

1.2 Evidenze disponibili su Osimertinib 11

1.2.1. Utilizzo in prima linea. 11

1.2.2. Utilizzo in linee ≥ II, in pazienti con mutazione di EGFR T790M. 12

2. PLACE IN THERAPY 14

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2) 14

2.1.1. Utilizzo in prima linea (Tabella 2a) 14

2.1.2. Utilizzo linee ≥ II (Tabella 2b). 14

2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 3) 16

3. 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	**TAGRISSO®**
Nome Commerciale	**OSIMERTINIB [1]**
Ditta Produttrice	AstraZeneca S.p.A.
ATC	L01XE35
Formulazione	Compresse rivestite con film
Dosaggio	40mg o 80mg
Categoria Terapeutica	Farmaci antineoplastici – agenti antineoplastici, inibitore della proteina chinasi
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento di prima linea, in monoterapia, di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR. Trattamento dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M di EGFR.
Posologia	80 mg/die fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. **Determinazione dello stato mutazionale di EGFR obbligatoria (paragrafo 4.4 RCP):** mediante test validato, eseguito utilizzando DNA tumorale ricavato da un campione tissutale oppure da un campione di plasma. Se si usa un campione di plasma e il risultato è negativo, è consigliabile eseguire anche un test tissutale, laddove possibile, a causa del potenziale di risultati falsi negativi che si possono ottenere con un test basato sul plasma.
Innovazione terapeutica	**I linea I:** INNOVATIVITA' (nel Fondo fino al 29.05.2021) **≥ II linea:** No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	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).
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	40 mg, 28 cpr - € 6.110,00 80 mg, 28 cpr - € 6.110,00
Ulteriori condizioni negoziali	▪ Sconto SSN alle Strutture Sanitarie pubbliche e private accreditate con il SSN ▪ Payback per l'intera molecola, con pagamenti in tre tranche (competenza 2019-2020-2021) all'interno della durata biennale dell'accordo negoziato ▪ Clausola di salvaguardia come da condizioni negoziali
Registro AIFA	**Principali criteri di inclusione** ▪ Età ≥ 18 anni; ▪ NSCLC stadio IIIb/IV; ▪ ECOG ps 0-2; *per I linea di trattamento* - Stato di mutazione dell'EGFR positivo; *per linea ≥ II :* - progressione dopo precedente trattamento con TKI per malattia metastatica; - positività per mutazione T790M di EGFR; - nessun precedente trattamento con osimertinib. **Principali criteri di esclusione** ▪ Funzionalità epatica severa o Child-Pugh C; ▪ Funzionalità renale stadio terminale (CLcr < 15ml/min) o in dialisi; ▪ Sindrome congenita del QT lungo.

[1] GU n.184 del 08-08-2017 e GU n.280 del 29-11-2019

REGIONE DEL VENETO Giunta Regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SINTESI RACCOMANDAZIONI

Farmaco	Indicazione	Linea*	Raccomandazione	N. pazienti/anno stimati in Veneto (Figura 1)
Osimertinib	NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante di EGFR	I	**POSITIVO FORTE**	**125**
	NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione T790M di EGFR	≥ II**	**POSITIVO DEBOLE**	**<10**

*Secondo Registro AIFA **se progressione dopo precedente trattamento con inibitore di EGFR, diverso da osimertinib, per malattia metastatica

Osimertinib è un inibitore tirosin-chinasico di EGFR che si affianca agli altri inibitori tirosin-chinasici di EGFR, erlotinib (copertura brevettuale, incluso CCP, scaduta nel corso del 2020), gefitinib (brevetto scaduto, equivalenti in gara) e afatinib, nel trattamento di prima linea in pazienti con mutazioni attivati di EGFR. In tale setting, osimertinib ha dimostrato di aumentare la PFS (endpoint primario) vs trattamento orale a scelta con erlotinib o gefitinib, apportando anche un vantaggio di OS (Tabella 2a e 3a). Si stima che osimertinib sarà utilizzato nella maggior parte dei pazienti in questo setting.
Nei pazienti con mutazione T790M, osimertinib è la prima terapia specificatamente indicata ad oggi e trova indicazione dalla II linea in poi, qualora non già stato utilizzato in linee precedenti. In tale setting, osimertinib ha dimostrato un vantaggio di PFS (endpoint primario) vs chemioterapia (Tabella 2b e 3b). Siccome osimertinib sarà utilizzato principalmente in prima linea, l'utilizzo in linee successive sarà marginale.

Farmaco: Osimertinib (Tagrisso ®)

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento di prima linea, in monoterapia, di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR.

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

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

Commento
Osimertinib ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (PFS, endpoint primario) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico in presenza di mutazione attivate di EGFR (erano inclusi nello studio pazienti con delezione 19 o mutazione L858R) vs trattamento orale con, a scelta, erlotinib o gefitinib. Mancano studi di confronto con afatinib.

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA
Per l'indicazione in prima linea, il Registro AIFA limita, principalmente, l'utilizzo di osimertinib a pazienti con ECOG PS 0-2 (vedi Scheda Farmaco a pag. 7 per ulteriori dettagli).

A.2 Valore clinico del farmaco
A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)
MODERATO - Nel setting in oggetto sono attualmente autorizzati e rimborsati afatinib, gefitinib e erlotinib, che hanno dimostrato efficacia in termini di PFS. Sono tuttavia necessarie opzioni terapeutiche che incrementino ulteriormente la PFS e che soprattutto si dimostrino efficaci in termini di OS.

A.2.2Valore terapeutico aggiunto (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)
IMPORTANTE - Il valore terapeutico aggiunto di Tagrisso può essere considerato importante, in quanto nel trial di Fase III il farmaco ha dimostrato un beneficio in termini di PFS, endpoint surrogato (mPFS 18.9 vs 10.2 mesi), confermato in termini di PFS2 nei confronti di un braccio di controllo che riflette la pratica clinica. Si rilevano, inoltre, un'analisi ad interim favorevole in termini di OS e un effetto significativo sulla progressione a livello del sistema nervoso centrale.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)
MODERATA - La qualità delle prove è da considerarsi moderata, in quanto i dati derivano da un singolo studio randomizzato, a cui si deve applicare un downgrading per l'endpoint OS per l'immaturità dei dati (imprecision).

La valutazione di AIFA è stata prodotta prima della pubblicazione dei dati aggiornati di OS, che sono ora maturi e disponibili. Il GdL ha tenuto in considerazione anche questi dati (vedi sotto A.3.1).

A.3 Place in therapy
Osimertinib si affianca agli altri inibitori tirosin-chinasici di EGFR, erlotinib, gefitinib e afatinib. Erlotinib e gefitinib non presentano Registro AIFA, mentre afatinib è soggetto a Registro AIFA.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2a)
Osimertinib ha dimostrato di aumentare la PFS (endpoint primario) vs erlotinib o gefitinib (utilizzo a scelta nel braccio di controllo) ed è stato associato ad un aumento statisticamente significativo di OS (38,6 mesi vs 31,8 mesi; HR 0,80; p=0,046). Infine ha prolungato i tempi ai successivi trattamenti.
Mancano studi di confronto diretto tra osimertinib ed afatinib. Quest'ultimo ha dimostrato superiorità vs chemioterapia a base platino in due RCT, ma non ha mostrato vantaggi di OS.
Il profilo di sicurezza è simile a quello di erlotinib/gefitinib. Il più frequente evento avverso è la diarrea. Sono stati rilevati casi di prolungamento del tratto Qt.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 3a)
Osimertinib è il farmaco più costoso tra gli inibitori tirosin chinasici di EGFR. Il brevetto di gefitinib è scaduto e sono già disponibili equivalenti aggiudicati in gara, che ne abbattono sensibilmente il prezzo. La copertura brevettuale di erlotinib, incluso certificato completare di protezione (CCP), è scaduta a marzo 2020 e l'ingresso degli equivalenti comporterà un abbattimento del prezzo anche per questo farmaco.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI
Si stima che in Regione Veneto il numero di pazienti/anno potenzialmente candidabili a osimertinib in prima linea siano 125 (Figura 1).

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M di EGFR.

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

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

Commento
Osimertinib è la prima terapia specificatamente indicata in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico e con mutazione T790M di EGFR. In tali pazienti, il farmaco ha dimostrato di aumentare la PFS

(endpoint primario) vs chemioterapia a base di pemetrexed e platino in un RCT condotto su pazienti la cui malattia era in progressione dopo un inibitore di EGFR.

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

Nei pazienti con mutazione T790M di EGFR, il Registro AIFA limita l'utilizzo di osimertinib alle linee successive alla prima, dopo precedente trattamento con un inibitore di EGFR e in soli pazienti con ECOG 0,2, che non abbiano già ricevuto osimertinib in precedenza (vedi Scheda Farmaco a pag. 7 per ulteriori dettagli).

A.2 Valore clinico del farmaco

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

Non esistono ad oggi farmaci specificatamente indicati in pazienti con NSCLC positivi per mutazione T790M. Sono necessarie opzioni terapeutiche che incrementino la PFS e che soprattutto si dimostrino efficaci in termini di OS.

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

Osimertinib ha dimostrato di aumentare la PFS (endpoint primario) vs chemioterapia (pemetrexed + carboplatino o + cisplatino) di 5,7 mesi, con una riduzione del rischio di morte o progressione del 70%. Non sono disponibili dati maturi di OS. Osimertinib è stato associato anche ad una frequenza di ORR al SNC più alta. La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata più bassa nel braccio osimertinib. Il più frequente evento avverso è la diarrea. Sono stati rilevati casi di prolungamento del tratto Qt.

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

I principali limiti dello studio AURA3 sono: (i) la rilevazione dell'endpoint primario di PFS da parte dello sperimentatore, nonostante il disegno in aperto (limite del disegno); (ii) mancanza di dati maturi di OS (imprecisione). Si segnala poi l'elevata quota di pazienti Asiatici inclusi nello studio e che la maggioranza di pazienti ha ricevuto osimertinib in II linea (limiti di trasferibilità sia per PFS che per OS).

A.3 Place in therapy

Per questa indicazione non sono presenti farmaci specificatamente indicati.

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

Non sono state individuate terapie specifiche contro cui formulare confronti indiretti.

In riferimento alla trasferibilità delle evidenze, si rileva che lo studio è stato condotto in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico e con mutazione T790M di EGFR testata su biopsia tumorale. I pazienti inclusi avevano ricevuto solo una precedente linea di terapia nel 96% nei casi e gli anti-EGFR ricevuti in precedenza erano: gefitinib (60%), erlotinib (35%) o afatinib (5%).

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

Non sono state individuate terapie specifiche contro cui formulare confronti indiretti.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

Siccome si stima che la maggior parte dei pazienti riceverà osimertinib in prima linea di trattamento, solo una minoranza (7 pazienti trattati in precedenza con inibitore di EGFR diverso da osimertinib e con mutazione T790M di EGFR) potrà ricevere questo farmaco in linee successive (Figura 1).

REGIONE DEL VENETO
DIREZIONE Giunta regionale
FARMACEUTICO-PROTESICA
DISPOSITIVI MEDICI

1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1 Inquadramento della patologia

Il tumore al polmone è la neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nella donne (12%). La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con tumore al polmone in Italia è del 16% e a 10 anni del 12%.
Nel tumore al polmone non a piccole cellule sono state identificate alcune mutazioni attivanti a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di EGFR, che predicono una sensibilità variabile a seconda del tipo di mutazione, agli inibitori tirosin-chinasici di EGFR di prima generazione (gefitinib, erlotinib) di seconda generazione (afatinib) e di terza generazione (osimertinib)[1].
Non esistono ad oggi farmaci specificatamente indicati in pazienti nel NSCLC con mutazione T790M.

1.2 Evidenze disponibili su Osimertinib

Osimertinib è un inibitore tirosin-chinasico irreversibile dei recettori per il fattore di crescita epidermico (EGFR) in presenza di mutazioni sensibilizzanti (EGFRm+) e in presenza della mutazione T790M che conferisce resistenza ai TKI[2].

1.2.1. Utilizzo in prima linea.

Efficacia. L'RCT in doppio cieco, di fase III, FLAURA[3,4] è stato condotto su pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, naive a trattamento per malattia avanzata e positivi ad una delle seguenti mutazioni di EGFR, confermate centralmente su biopsia tumorale: delezione 19 (del19) o mutazione Leu858Arg (L858R). I pazienti potevano presentare metastasi al sistema nervoso centrale (SNC), se stabili.
I pazienti sono stati randomizzati (1:1), con stratificazione per mutazione (del19 vs L858R) e per razza (Asiatici vs non Asiatici), a ricevere osimertinib per os (80 mg/die) o un anti-EGFR standard per os (erlotinib 150mg/die o gefitinib 250mg/die), ogni terapia fino a progressione o tossicità inaccettabile. I pazienti del braccio di controllo, dopo progressione, potevano ricevere osimertinib se avessero presentato mutazione di EGFR T790M
Endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), nella popolazione *intention to treat* (ITT), valutata dallo sperimentatore (criteri RECIST 1.1). Gli endpoint secondari erano: sopravvivenza globale (OS), tasso di risposta obiettiva (ORR), durata della risposta e tasso di controllo di malattia.
Sono stati arruolati 556 pazienti (età mediana 64 anni; 62% Asiatici; 36% di razza bianca), con del19 nel 63% dei casi e L858R nel 37%. Il 13% presentava metastasi al SNC. Nel braccio di controllo, il 66% dei pazienti è stato trattato con gefitinib ed il rimanente 34% con erlotinib.
All'analisi primaria, lo studio ha incontrato l'endpoint di PSF, raggiungendo una PFS mediana di 18,9 vs 10,2 mesi (osimertinib vs controllo), riducendo il rischio di morte o progressione del 54% (HR 0,46; IC95% 0.37-0,57; p<0,001). Le analisi per sottogruppo erano in linea con l'analisi principale, incluse anche quelle secondo i fattori di stratificazione.
All'analisi finale di OS[5] (analisi condotta al 58% dell'atteso e pre-pianificata al 60% dell'atteso), il follow-up per tutti i pazienti è stato di 39 mesi (follow-up mediano per OS:35,9 nel braccio osimertinib vs 27,0 mesi nel controllo). La OS mediana (osimertinib vs controllo) è stata di 38,6 vs 31,8 mesi, con una riduzione del rischio di morte in favore di osimertinib del 20% (HR 0,799; p=0,0462). Le analisi per sottogruppo pre-pianificate hanno mostrato HR per morte prossimo a 1 in pazienti Asiatici (effetto di interazione quantitativa statisticamente significativa) e in pazienti con mutazione L858R.
Dopo progressione[5], i trattamenti più frequentemente utilizzati nel braccio osimertinib sono stati la chemioterapia citotossica (68% in seconda linea; 53% in terza linea) e un inibitore di EGFR diverso da osimertinib (29% in seconda linea; 35% in terza linea). Nel braccio di controllo, i trattamenti più frequenti in seconda linea sono stati osimertinib (47%), inibitore di EGFR diverso da osimertinib (27%), chemioterapia citotossica (22%) e quelli più frequenti in terza linea sono stati chemioterapia citotossica (61%) e inibitore di EGFR incluso osimertinib (27%). Nel braccio osimertinib è stato riscontrato un prolungamento vs controllo

sia del tempo mediano al primo successivo trattamento o morte (TFST: 25,5 vs 13,7 mesi; HR 0,478; p<0,0001); sia del tempo mediano al secondo successivo trattamento o morte (TSST: 31,1 vs 23,4 mesi; HR 0,681; p<0,0003).

L'analisi della qualità della vita[6] ha evidenziato che, in entrambi i bracci di trattamento, i sintomi chiave predefiniti (tosse, dispnea, dolore toracico, perdita appetito, fatigue) sono migliorati. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due bracci, se non per il dolore toracico il cui miglioramento è stato più marcato tra i pazienti trattati con osimertinib, seppur in modo non clinicamente rilevante.

Sicurezza[5]. La frequenza di eventi avversi (osimertinib vs controllo) di tutti i gradi è stata del 98% in ciascun braccio e i principali sono illustrati in Tabella 1.

La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata pari a 42% vs 47% e i più frequenti sono stati: iponatremia (3% vs 1%); polmonite (3% vs 3%); diarrea (3% vs 3%); diminuzione appetito (3% vs 2%); anemia (3% vs 1%); diminuzione della frazione di eiezione (2% vs <1%); sintomi renali (2% vs <1%); ridotta conta neutrofili (2% vs <1%). L'incidenza di eventi avversi seri è stata 27% in ciascun braccio e il più frequente è stata la polmonite (3% in ciascun braccio). L'incidenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata 15% vs 18%. La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata più bassa nel braccio osimertinib (23% vs 47%).

Tabella 1. Principali eventi avversi di tutti i gradi nello studio FLAURA (eventi riportati con frequenza maggiore nel braccio osimertinib)

	Osimertinib, %	Controllo, %		Osimertinib, %	Controllo, %
Diarrea	60	58	Vomito	15	12
Effetti alle unghie	39	34	Mal di testa	14	9
Pelle secca	38	37	Dolore alla schiena	13	10
Costipazione	18	14	Infezioni tratto respiratorio superiore	13	8
Prurito	18	16	Piressia	11	4
Sintomi renali	18	12	Insonnia	11	8
Fatigue	16	13	Nasofaringite	11	6
Anemia	16	10	Prolungamento intervallo QT	10	4
Dispnea	15	8	Dolore muscolo scheletrico	10	5

Qualità. Si evidenziano i seguenti limiti di trasferibilità dello studio FLAURA: (i) scarsa percentuale di pazienti di razza bianca inclusi; (ii) la scelta di utilizzare come competitor uno o l'altro di due anti-EGFR standard (gefitinib o erlotinib) secondo la scelta dello sperimentatore, che non consente di quantificare in modo rigoroso l'entità della superiorità di osimertinib vs ciascuno di essi. Il farmaco più rappresentato come controllo era gefitinib (66%).

1.2.2. Utilizzo in linee ≥ II, in pazienti con mutazione di EGFR T790M.

Efficacia. L'RCT di fase III[7] in aperto AURA3 è stato condotto su pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico progredito dopo terapia con un inibitore di EGFR di prima linea e positivo per la mutazione T790M, confermata centralmente da biopsia tumorale. I pazienti potevano presentare metastasi al SNC, se stabili.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1), con stratificazione per razza (Asiatici e non Asiatici), a ricevere Osimertinib (80 mg/die, os, fino a progressione) o chemioterapia ev (massimo 6 cicli) a base di pemetrexed[i] associato a cisplatino o carboplatino; dopo i primi quattro cicli di chemioterapia a base platino, in assenza di progressione, i pazienti potevano continuare il trattamento di mantenimento con pemetrexed.

[i] Cicli di 3 settimane. Ogni ciclo: pemetrexed 500mg/m2 associato a cisplatino 75mg/m2 o a carboplatino AUC5

Endpoint primario era la PFS nella popolazione ITT, determinata dallo sperimentatore. La OS era uno degli endpoint secondari e poteva essere analizzato secondo test gerarchico solo se fosse stato incontrato l'endpoint di PFS.

Sono stati arruolati 419 pazienti (età mediana 62 anni; 65% Asiatici; 62% con WHO performance status 1). Il 96% dei pazienti aveva ricevuto una sola precedente linea di trattamento; il 34% presentava metastasi al SNC. Gli anti-EGFR ricevuti in precedenza erano: gefitinib (60%), erlotinib (35%) o afatinib (5%).

All'analisi primaria, lo studio ha incontrato l'endpoint di PSF, con una PFS mediana (osimertinib vs controllo) di 10,1 vs 4,4 mesi e una riduzione del rischio di morte o progressione del 70% (HR 0,30; p<0,001). Le analisi per sottogruppo pre-specificate erano in linea con l'analisi primaria, inclusa anche quella nel sottogruppo pre-definito di pazienti con metastasi centrali.

In una analisi per sottogruppo, osimertinib ha anche prodotto una frequenza più alta di risposta a livello di SNC misurabili e non misurabili (40% vs 14%; p=0,014). La PFS mediana a livello di SNC è risultata pari a 11.7 vs 5.6 mesi, (HR 0.32; p=0,004)[8].

I dati di OS non erano ancora maturi al cut off dell'analisi primaria.

L'analisi della qualità della vita[9] ha mostrato un miglioramento con osimertinib vs controllo per tre dei sintomi pre-specificati, ovvero dispnea (p<0,001), affaticamento (p=0,008) e perdita di appetito (p=0,006), ma non per tosse e dolore toracico. Osimertinib è stato associato anche ad un prolungamento del tempo al deterioramento di tutti suddetti sintomi (differenze statisticamente significative vs controllo ad eccezione della tosse).

Test mutazionale su DNA tumorale circolante nel plasma (ctDNA): la mutazione T790M è stata testata secondariamente anche attraverso ctDNA nel plasma e 172 pazienti tra quelli inclusi nello studio AURA3 sulla base della biopsia tumorale, sono risultati positivi anche a questo test. Sensibilità e specificità del test su plasma sono risultate, rispettivamente, del 51% e 77%[10].

In una analisi combinata degli studi di fase 2 non controllati, AURA (fase di estensione) e AURA 2, condotti in pazienti con NSCLC e mutazione T790M di EGFR e precedentemente trattati con almeno un inibitore di EGFR, osimertinib ha prodotto una OS mediana di 26,8 mesi[11].

Sicurezza. La frequenza di eventi avversi (osimertinib vs chemioterapia) è stata del 98% vs 99%. Gli eventi avversi di tutti i gradi, maggiormente riscontrati nel braccio osimertinib sono: diarrea (41% vs 11%), rash (34% vs 6%), pelle secca (23% vs 4%); paronichia (22% vs 1%), pelle secca (23% vs 1%), tosse (16% vs 14%), prurito (13% vs 4%), nasofaringite (10% vs 5%). Altri eventi riportati sono stati il prolungamento dell'intervallo QT (4% vs 1%) e malattia polmonare interstiziale (4% vs 1%).

I principali eventi avversi di grado ≥3, rispetto al braccio controllo sono: rash, dispnea (≤1%).

La frequenza di eventi interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata inferiore nel braccio osimertinib vs controllo (7% vs 10%)

Qualità. I principali limiti dello studio AURA3 sono: (i) la rilevazione dell'endpoint primario di PFS da parte dello sperimentatore, nonostante il disegno in aperto (limite del disegno); (ii) mancanza di dati maturi di OS (imprecisione). Si segnala poi l'elevata quota di pazienti Asiatici inclusi nello studio e che la maggioranza di pazienti ha ricevuto osimertinib in II linea (limiti di trasferibilità sia per PFS che per OS).

REGIONE DEL VENETO giunta regionale AREA FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

2. PLACE IN THERAPY

Osimertinib si affianca agli altri inibitori tirosin-chinasici di EGFR, erlotinib, gefitinib e afatinib, come possibile terapia di prima linea per il NSCLC localmente avanzato o metastatico in pazienti con mutazioni attivanti di EGFR.
In aggiunta, osimertinib presenta indicazione anche in pazienti con la specifica mutazione T790M di EGFR. Per quest'ultima indicazione, il Registro AIFA ne permette l'utilizzo in seconda e successive linee di trattamento, qualora lo stesso osimertinib non sia già stato utilizzato in prima linea.
Il place in therapy è rappresentato in Figura 1.

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)

2.1.1. Utilizzo in prima linea (Tabella 2a).

Osimertinib ha dimostrato di aumentare la PFS vs erlotinib o gefitinib (utilizzo a scelta nel braccio di controllo). Il farmaco di controllo più rappresentato era gefitinib (66%). Osimertinib ha aumentando la PFS mediana (endpoint primario) di 8,7 mesi, riducendo il rischio di progressione o morte del 54%. L'efficacia è stata dimostrata in pazienti con mutazione attivanti di EGFR (del19 e/o L858A), in uno studio in cui il 62% dei pazienti era di origine Asiatica. Nello stesso studio è stato rilevato anche un vantaggio di OS con osimertinib vs braccio di controllo (endpoint secondario). Osimertinib è stato associato ad un prolungamento del tempo mediano al primo successivo trattamento o morte e del tempo mediano al secondo successivo trattamento o morte. In tale studio la mutazione è stata testata mediante test su biopsia tumorale.
Nello studio EURTAC su pazienti europei con NSCLC localmente avanzato o metastatico e mutazione attivante di EGFR, erlotinib[12] aveva dimostrato superiorità in termini di PFS vs chemioterapia a base di docetaxel o gemcitabina + cisplatino o carboplatino (9,7 vs 5,2 mesi; HR=0,37; p<0,0001). Nello studio IPASS su pazienti asiatici, gefitinib aveva dimostrato la non-inferiorità vs paclitaxel+carboplatino in pazienti non selezionati per mutazione e, solo in analisi per sottogruppi (con interazione significativa), aveva mostrato un aumento di PFS statisticamente significativo vs chemioterapia in pazienti positivi per mutazioni di EGFR, e una diminuzione di PFS in pazienti negativi per tali mutazioni[13].
Non esistono studi di confronto diretto tra erlotinib e gefitinib e ai fini del confronto con osimertinib, l'evidenza più forte relativamente a erlotinib e gefitinib nella popolazione in valutazione è proprio lo studio su osimertinib, i cui risultati sono stati sintetizzati in Tabella 2a.
Osimertinib non è stato confrontato con afatinib, altro inibitore di EGFR indicato nella popolazione in analisi. In due studi (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) su pazienti con mutazione attivante di EGFR, afatinib aveva dimostrato superiorità in termini di PFS vs chemioterapia a base platino. Non sono disponibili studi disegnati per dimostrare la superiorità di afatinib vs erlotinib o vs gefitinib, o viceversa.
Al confronto indiretto (Tabella 2a), la PFS mediana raggiunta dai pazienti trattati con afatinib nei relativi studi è in linea con il valore di PFS mediana raggiunto dai pazienti trattati con erlotinib o gefitinib nel braccio di controllo dello studio su osimertinib.

2.1.2. Utilizzo linee ≥ II (Tabella 2b).

Per questa indicazione non sono presenti farmaci specificatamente indicati con cui effettuare confronti indiretti.

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

2a. NSCLC localmente avanzato con mutazione attivante di EGFR, I linea

Farmaco	Evidenze											
	Studio	1. Mutazioni EGFR 2. Razza	Endpoint primario	Controllo	Analisi	OS mediana, mesi			PFS mediana, mesi			Note/Altri risultati
						Farmaco	Controllo	Δ, HR, p	Farmaco	Controllo	Δ, HR, p	
Osimertinib	**FLAURA**[3,4,5,6] RCT fase III, doppio-cieco	1. solo del19 e/o L858A 2. 62% Asiatici	**PFS**	erlotinib o gefitinib (unico braccio)	**ITT**	38,6	31,8	+6,8 HR=0,799 p=0,0462	**18,9**	**10,2**	**+8,7 HR=0,46 p<0,001**	**TFST:** 25,5 vs 13,7 mesi; HR 0,478; p<0,0001 **TSST:** 31,1 vs 23,4 mesi; HR 0,687; p<0,0003. Analisi qualità vita: No differenze clinicamente rilevanti tra i trattamenti
Afatinib	**LUX-Lung 3**[14,15,16] RCT fase III, in aperto	1. del19 e/o L858R (89%), altre (11%) 2. 72% Asiatici	**PFS**	pemetrexed +cisplatino	**ITT**	28,2	28,2	HR=0,88 ns	**11,1**	**6,9**	**+4,2 HR=0,58 p=0,001**	Analisi qualità vita: miglioramento questionario sintomi dispnea e respiro corto con afatinib.
	LUX-Lung 6[17,16] RCT fase III in aperto	1. del19 e/o L858R (89%), altre (11%) 2. 100% Asiatici	**PFS**	gemcitabina +cisplatino	**ITT**	23,1	23;5	HR=0,93 ns	**11,0**	**5,6**	**+5,4 HR=0,28, p<0·0001**	/
	LUX-Lung 7[18,19] RCT fase IIb in aperto	1. solo del19 e/o L858A 2. 57% Asiatici	**PFS, TTF, OS** (no ipotesi formale per dimensione campionaria)	gefitinib	**ITT**	27,9	24,5	HR=0,86 ns	11,0	10,9	+0,1 HR=0,73 p=0,017	Analisi qualità vita: no differenze. Studio con valore esploratorio.

2b. NSCLC localmente avanzato con mutazione T790M di EGFR, ≥ II linea

Farmaco	Evidenze											
	Studio	Popolazione	Endpoint primario	Controllo	Analisi	OS mediana, mesi			PFS mediana, mesi			Note/Altri risultati
						Farmaco	Controllo	Δ, HR, p	Farmaco	Controllo	Δ, HR, p	
Osimertinib	**AURA3**[7,8,9] RCT in aperto	96% dei pazienti in II linea. Gli anti-EGFR ricevuti in precedenza erano: gefitinib (60%), erlotinib (35%) o afatinib (5%)	**PFS**	Pemetrexed +carboplatino (o +cisplatino)	**ITT**	/	/	/	**10,1**	**4,4**	**+5,7 HR=0,30 p<0,001**	ORR nel sottogruppo di pazienti con lesioni al SNC (osimertinib vs controllo: 40% vs 14%; p=0,014) Miglioramento alcuni sintomi al questionario qualità vita

ITT: intention to treat; **ns:** non significativo; **OS:** sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione; **TFST:** tempo al successivo primo trattamento dopo progressione; **TKI:** inibitori tirosin-chinasici; **TSST:** tempo al successivo secondo trattamento dopo progressione; **TTF:** tempo al fallimento del trattamento

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA E DISPOSITIVI MEDICI

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

Tutti gli inibitori tirosin-chinasici di EGFR sono farmaci orali e osimertinib è quello più costoso (Tabella 3a). Gefitinib è già scaduto di brevetto e sono già disponibili gli equivalenti aggiudicati in gara, che ne abbattono sensibilmente il prezzo. La copertura brevettuale di erlotinib, incluso certificato complementare di protezione (CCP), è scaduta a marzo 2020[20]. L'ingresso degli equivalenti comporterà un abbattimento del prezzo anche per questo farmaco.

Afatinib ha un costo per ciclo di trattamento di poco superiore a quello attuale di erlotinib.

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

3a. NSCLC EGFR+, I linea

Farmaco	Posologia	Fondo	Costo*/ciclo di 28 gg, €	n. cicli da 28 gg°	Analisi costo*/efficacia		Note
					PFS, mesi	Costo*/PFS, €	
Osimertinib	80mg/die, os	Sì (fino a 29.05.2021)	**4.003**	22,5	18,9	4.760	Dati dello studio FLAURA su osimertinib
Erlotinib**	150mg/die, os	No	**1.570**	11,5	10,2	1.921	
Gefitinib equivalente	250mg/die, os	No	**58**			71	
Afatinib	40mg/die, os	No	**1.746**	11,9	11,1	1.879	Dati dello studio LUX-Lung 3

3b. NSCLC TNM790 EGFR+, ≠ I linea

Farmaco	Posologia	Fondo	Costo*/ciclo di 28 gg, €	n. cicli da 28 gg°	Analisi costo*/efficacia	
					PFS, mesi	Costo*/PFS, €
Osimertinib	80mg/die, os	Sì (fino a 29.05.2021)	**4.003**	8,8	10,1	3.486

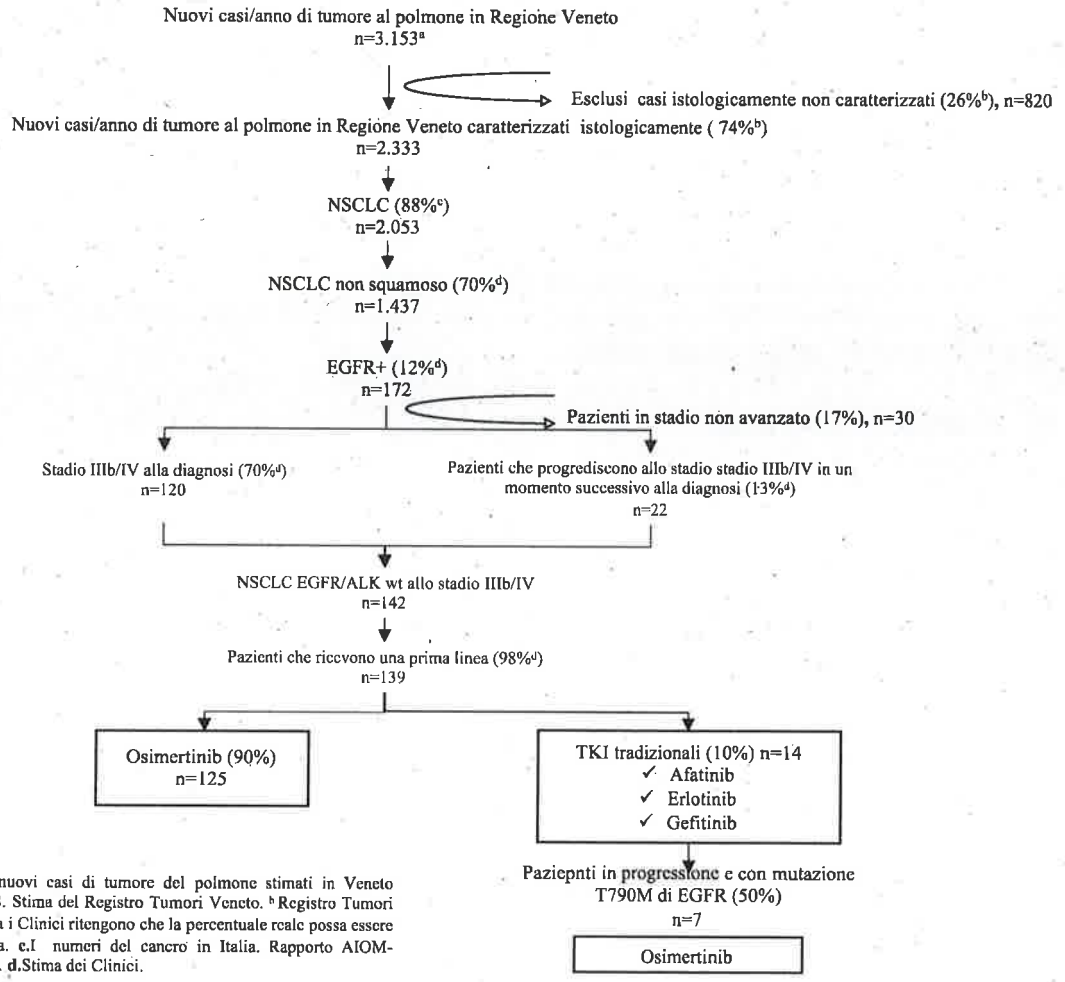
*I costi sono calcolati considerando il prezzo *ex-factory* al netto di eventuali riduzioni di legge, di sconti negoziati o sconti derivanti da accordi negoziali, ma al lordo IVA 10%. °Calcolati sulla base della durata mediana di trattamento negli studi clinici **Copertura brevettuale, incluso CCP, scaduta a marzo 2020. Attesi equivalenti.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima del numero di pazienti è illustrata, unitamente al place in therapy, in Figura 1.

Figura 1. Place in therapy e stima del numero dei pazienti



a. Numero di nuovi casi di tumore del polmone stimati in Veneto stimati nel 2018. Stima del Registro Tumori Veneto. **b** Registro Tumori Veneto. Tuttavia i Clinici ritengono che la percentuale reale possa essere molto più bassa. **c.**I numeri del cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2018. **d.**Stima dei Clinici.

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:

	Osimertinib I linea	Osimertinib II linea
P (popolazione)	Pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico e mutazione attivante di EGFR, non precedentemente trattati in fase avanzata	Pazienti adulti con NSCLC e mutazione T790M di EGFR - e in progressione dopo precedente trattamento con TKI per malattia metastatica
I (intervento)	Osimertinib	Osimertinib
C (controllo)	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, placebo	Chemioterapia, 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

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DISPOSITIVI MEDICI FARMACEUTICO-PROTESICA

Tabella 4. 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
Osimertinib	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: lung cancer Intervention/Treatment: osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	111	**8**	**I linea FLAURA**[3,4,5,6] (NCT02296125, 2014-002694-11, D5160C00007) **II linea AURA3**[7,8,9,10] (NCT02151981, 2014-000594-39, D5160C00003)	
	EudraCT	(osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR	36			
	PubMed	(osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR AND (study OR trial)	824			
	Embase via Cochrane CENTRAL		118			
Afatinib	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: lung cancer Intervention/Treatment: afatinib OR "BIBW-2992-MA2" OR "BIBW 2992 MA2" OR "BIBW-2992MA2" OR "BIBW 2992MA2" OR "BIBW2992 MA2" OR "BIBW 2992" OR "BIBW2992" OR "BIBW-2992" OR Gilotrif OR Giotrif Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	72	**7**	**LUX-LUNG 3**[14,15,16] (NCT00949650, 2008-005615-18, 1200.32) **LUX-LUNG 6**[16,17] (NCT01121393, 1200.34) **LUX-LUNG 7**[18,19] (NCT01466660, 2011-001814-33, 1200.123)	
	EudraCT	(afatinib OR "BIBW-2992-MA2" OR "BIBW 2992 MA2" OR "BIBW-2992MA2" OR "BIBW 2992MA2" OR "BIBW2992 MA2" OR "BIBW 2992" OR "BIBW2992" OR "BIBW-2992" OR Gilotrif OR Giotrif) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR	35			
	PubMed	(afatinib OR "BIBW-2992-MA2" OR "BIBW 2992 MA2" OR "BIBW-2992MA2" OR "BIBW 2992MA2" OR "BIBW2992 MA2" OR "BIBW 2992" OR "BIBW2992" OR "BIBW-2992" OR Gilotrif OR Giotrif) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR AND (study OR trial)	538			
	Embase via Cochrane CENTRAL		118			
Erlotinib	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: lung cancer Intervention/Treatment: (Erlotinib OR Tarceva OR CP358774 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	434	**1**	**EURTAC**[12] (NCT00446225, 2006-003568-73)	
	EudraCT	(Erlotinib OR Tarceva OR CP358774) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR	114			
	PubMed	(Erlotinib OR Tarceva OR CP358774) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR AND (study OR trial)	1.996			
	Embase via Cochrane CENTRAL		371			
Gefitinib	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: lung cancer Intervention/Treatment: (Gefitinib OR Iressa OR ZD1839) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	232	**1**	**IPASS**[13] (NCT00322452, D791AC00007)	
	EudraCT	(Gefitinib OR Iressa OR ZD1839) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR	59			
	PubMed	(Gefitinib OR Iressa OR ZD1839) AND ((non small cell lung cancer) OR NSCLC) AND EGFR AND (study OR trial)	2.236			
	Embase via Cochrane CENTRAL		298			

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

BIBLIOGRAFIA

[1] Neoplasie del polmone. Linee guida AIOM 2019

[2] Osimertinib (Tagrisso®) – Riassunto delle caratteristiche del prodotto

[3] Soria JC et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(2):113-125

[4] Planchard D et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2018; 25(7):2058-2063

[5] Ramalingam SS et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382(1):41-50

[6] Leighl NB et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer. European Journal of Cancer 2020; 125:49-57

[7] Mok TS et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376:629-640.

[8] Wu YL et al. CNS Efficacy of Osimertinib in PatientsWith T790M-Positive Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). J Clin Oncol 2018; 36:2702-2709

[9] Lee CK et al., Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial. J Clin Oncol. 2018 Jun 20;36(18):1853-1860.

[10] Papadimitrakopoulou VA et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Analysis in Tissue and Plasma From the AURA3 Trial: Osimertinib Versus Platinum-Pemetrexed for T790M Mutation-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. Cancer 2019; 0:1-8.

[11] Ahn MJ et al. Osimertinib in Patients With T790M Mutation-Positive, Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up From a Pooled Analysis of 2 Phase 2 Studies. Cancer 2019; 125:892-901

[12] Rosell R et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239–46

[13] Mok TS et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.

[14] Sequist LV et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol 2013; 31:3327-3334, 2013

[15] Yang JCH et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol 31:3342-3350, 2013.

[16] Yang JCH et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51

[17] Wu YL et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for fi rst-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations. (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 213–22.

[18] Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 577–89

[19] Paz-Ares L et al., Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Annals of Oncology 28: 270–277, 2017

[20] Gallery – Farmadati. Accesso di luglio 2020