



DIREZIONE Regionale Salute e Politiche Sociali
Area Risorse Farmaceutiche

Pr. n. GR _____ 11/46

Roma _____

Direzioni Generali

- Aziende USL
- Az. Ospedaliere
- Policlinici Universitari
- IRCCS

Oggetto: Determinazione G05572 del 27 aprile 2018.

Si trasmette la determinazione G05572 del 27 aprile 2018 inerente “Gruppo di lavoro oncologico per la definizione di linee di indirizzo nel tumore della mammella e nel tumore del polmone – trattamento della malattia avanzata del tumore del polmone non a piccole cellule: farmaco utilizzazione, indicazioni cliniche e alternative terapeutiche”.

I responsabili delle strutture sanitarie in indirizzo, sono invitati a dare la massima diffusione del contenuto della presente nota.

Il Responsabile dell'Area
d.ssa Lorella Lombardozzi

Il responsabile del procedimento
Dr. Marcello Giuliani
Tel 06.5168.5738 e-mail mgiliani@regione.lazio.it
30 aprile 2018



Direzione Regionale: SALUTE E POLITICHE SOCIALI

Area: RISORSE FARMACEUTICHE

DETERMINAZIONE

N. 605572 del

27 APR, 2018

Proposta n. 6476 del 16/04/2018

Oggetto:

Gruppo di lavoro Oncologico per la definizione di linee di indirizzo nel tumore della mammella e nel tumore del polmone-
"Trattamento della malattia avanzata del tumore del polmone non a piccole cellule: Farmaco Utilizzazione, Indicazioni cliniche
e alternative terapeutiche".

Proponente:

Estensore

GIULIANI MARCELLO

Responsabile del procedimento

GIULIANI MARCELLO

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

Direttore Regionale

IL SEGR. GEN. A.TARDIOLA

Protocollo Invio

Firma di Concerto

Oggetto: Gruppo di lavoro Oncologico per la definizione di linee di indirizzo nel tumore della mammella e nel tumore del polmone- "Trattamento della malattia avanzata del tumore del polmone non a piccole cellule: Farmaco Utilizzazione, Indicazioni cliniche e alternative terapeutiche".

Il Segretario Generale

SU PROPOSTA del Dirigente dell'Area Politica del Farmaco;

VISTA la L.R. del 18 febbraio 2002, n. 6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 *"Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale"* e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Decreto Commissariale ad Acta U00606 del 30 dicembre 2015 con cui sono state istituite le AA.SS.LL. "Roma 1" e "Roma 2", soppresse le AA.SS.LL. "Roma A", "Roma B", "Roma C" e "Roma E" e ridenominate le AA.SS.LL. "Roma D" come "Roma 3", "Roma F" come "Roma 4", "Roma G" come "Roma 5" e "Roma H" come "Roma 6";

VISTA la Determinazione G15444 del 15 novembre 2017 "Costituzione Gruppo di lavoro Oncologico per la definizione di linee di indirizzo nel tumore della mammella e nel tumore del polmone" e la successiva determinazione di modifica G16388 del 28 novembre 2017;

CONSIDERATO che, ai fini di perseguire gli obiettivi di efficacia, di imparzialità, di pubblicità e di trasparenza propri della Legge 7 agosto 1990, n.241, il Responsabile della istruttoria del presente provvedimento è il dr. Marcello Giuliani, funzionario dell'Area Risorse Farmaceutiche della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali;

CONSIDERATO che il "Gruppo di lavoro Oncologico" si è riunito più volte presso la sede della Regione Lazio e che da tali incontri è emersa la proposta di linee di indirizzo in campo oncologico nel tumore del polmone definite "Trattamento della malattia avanzata del tumore del polmone non a piccole cellule: Farmaco Utilizzazione, indicazioni cliniche e alternative terapeutiche";

RITENUTO di adottare quanto proposto dal gruppo di lavoro in merito alle linee di indirizzo in campo oncologico nel tumore del polmone;

Per quanto sopra esposto, che si ritiene integralmente accolto,

DETERMINA

- Di adottare le linee di indirizzo in campo oncologico nel tumore del polmone proposte dal gruppo di lavoro costituito con determinazione G15444 del 15 novembre 2017;

- L'allegato al presente provvedimento denominato "Trattamento della malattia avanzata del tumore del polmone non a piccole cellule: Farmaco Utilizzazione, Indicazioni cliniche e alternative terapeutiche", è parte integrante del provvedimento stesso.

La presente determinazione sarà portata a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. ed Ospedaliere, agli IRCCS, agli Ospedali Classificati, alle associazioni di categoria, agli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici e resa disponibile sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla Sanità.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e reso disponibile anche sul sito web della Regione Lazio.

Il Segretario Generale
Andrea Tardiola



Trattamento della malattia avanzata del tumore del polmone non a piccole cellule:

Farmaco Utilizzazione, Indicazioni cliniche e alternative terapeutiche

**Documento redatto dal Gruppo di lavoro individuato con Determine:
GI5444 del 15/11/2017 e GI6388 del 28/11/2017**

Lorella Lombardozi – Regione Lazio

Enrico Cortesi – Policlinico Umberto I

Paolo Marchetti – Az. Ospedaliera Sant'Andrea

Alessandra Mecozzi – Azienda USL Latina

Maria Rita Migliorino – Az. Ospedaliera San Camillo Forlanini

Ida Paris – Ospedale Policlinico Agostino Gemelli

Germano Zampa – Az. USL Roma 4

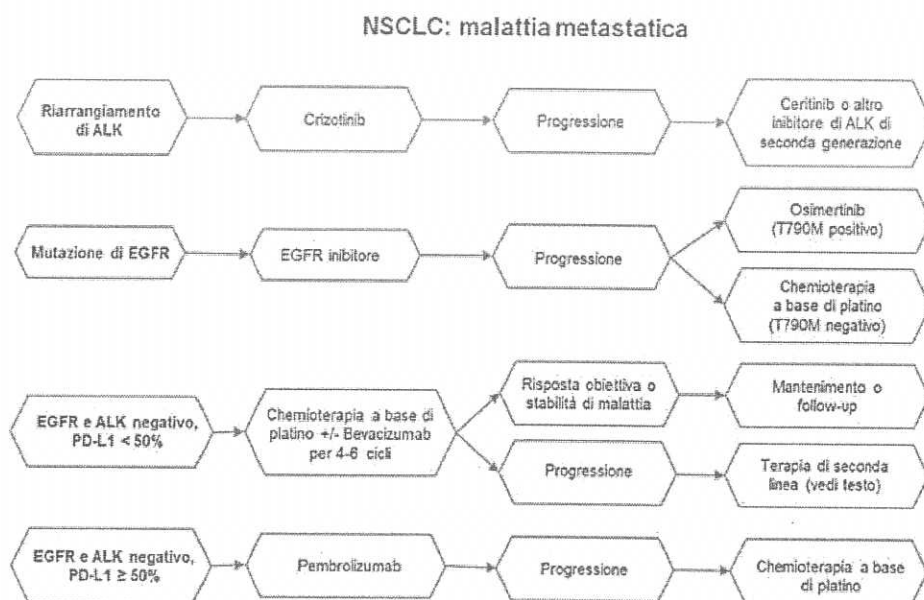


INTRODUZIONE

La scelta di un trattamento ottimale per la neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in fase IIb-IV prevede che venga effettuata la tipizzazione che deve basarsi su:

- A. istologia (squamosa verso non-squamosa)
- B. presenza di alterazioni molecolari 'driver' (principalmente mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK* o *ROS1*) che identificano una malattia oncogene-addicted
- C. livello di espressione di PD-L1
- D. caratteristiche cliniche del paziente (età, performance status, comorbidità)

Il diagramma di seguito rappresentato evidenzia l'appropriatezza delle scelte terapeutiche rimborsabili in base alla caratterizzazione molecolare.





FARMACOUTILIZZAZIONE

Avvalendosi dello strumento di monitoraggio "Cruscotto Regionale Registri AIFA on-line" che fornisce dati sui trattamenti avviati e in corso per farmaco e diagnosi, e il Database Farmed che fornisce dati sugli assistiti in trattamento per farmaco, si può delineare un quadro di farmaco utilizzazione.

Nella successiva tabella sono rappresentati i trattamenti avviati fino al 31/12/2017 i cui dati derivano dai Registri on-line di Monitoraggio AIFA.

Tabella 1. Assistiti avviati al trattamento per periodo (fonte Reg AIFA)

	2015	2016	2017
ALIMTA	555	488	430
AVASTIN	66	41	30
OPDIVO	26	112	381
KEYTRUDA			132
TARCEVA	216	105	63
IRESSA	106	89	100
GIOTRIF	49	94	89
XALKORI	53	68	55
Totale	1.072	997	1.236

Non sono disponibili dati di trattamento sui Registri: Xalkori 1^aLinea, Tagrisso, Vargatef e Zykadia in quanto ancora cartacei.

Per quanto riguarda gli assistiti in trattamento incidenti e prevalenti e la spesa, di seguito rappresentati in tabella, si è utilizzata come fonte dati l'archivio Farmed e il registro AIFA per i farmaci che hanno altre indicazioni terapeutiche oltre il trattamento del NSCLC.



Tabella 2. Assistiti in trattamento negli anni 2015-17

Farmaco	2015	2016	2017
ALIMTA	953	894	846
AVASTIN	103	69	52
TARCEVA	414	237	146
IRESSA	239	224	234
GIOTRIF	62	141	173
XALKORI	65	126	184
ZYCADIA			1
TAGRISSO			28
VARGATEF			8
OPDIVO	26	112	462
KEYTRUDA			132
Totale trattamenti	1.841	1.798	2.266

Tabella 3. Spesa negli anni 2015 - 2017

	2015	2016	2017
ALIMTA	€ 9.862.496	€ 9.922.319	€ 8.802.781
AVASTIN	€ 1.117.160	€ 882.740	€ 617.399
OPDIVO	€ 209.529	€ 3.767.463	€ 13.558.839
KEYTRUDA			€ 2.457.729
TARCEVA	€ 3.406.225	€ 2.083.052	€ 1.388.783
IRESSA	€ 3.500.447	€ 3.603.832	€ 3.584.137
GIOTRIF	€ 488.639	€ 1.454.717	€ 2.153.711
XALKORI	€ 1.517.152	€ 3.696.508	€ 5.521.583
ZYCADIA			€ 7.982
VARGATEF			€ 27.049
TAGRISSO			€ 483.127
Totale	20.101.648	25.410.631	38.602.670



INDICAZIONI CLINICHE E ATERNATIVE TERAPEUTICHE

Pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico candidati a chemioterapia di prima linea a base di platino

Possibile Confronto tra:

- Bevacizumab/carboplatino/paclitaxel (bevacizumab 15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/mq, carboplatino AUC5)
- Pemetrexed/cisplatino (pemetrexed 500 mg/mq, cisplatino 75 mg/mq)

Per entrambi gli schemi il grado di raccomandazione clinica espressa dalle LG AIOM 2017 è **Positiva debole**.

Per quanto riguarda lo schema contenete bevacizumab, l'unico regime con il quale ha documentato un vantaggio di sopravvivenza è carboplatino/paclitaxel, ed il beneficio clinico è stato dimostrato sia alla dose di 7,5 mg/kg sia di 15 mg/kg (RCP Avastin).

Il costo è stato calcolato su una superficie corporea media di 1,7 mq ed un peso medio di 70 kg.

Schema ciclo terapia	durata ciclo (in giorni)	costo per ciclo	costo 6 cicli	Differenza
bevacizumab15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/mq, carboplatino AUC 5/6	21	€ 3.336	€ 20.017	€ 9.907
bevacizumab7,5 mg/kg, gemcitabina 1250 mg/mq, Cisplatino 80 mg/mq	21	€ 1.685	€ 10.110	€ 0
pemetrexed 500 mg/mq, carboplatino AUC 5 o cisplatino 75 mg/mq	21	€ 1.951	€ 11.707	€ 1.597



Pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante EGFR

Gli inibitori tirosino-chinasici rappresentano il trattamento di scelta per la prima linea nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato e con mutazioni classiche di EGFR che rappresentano circa il 90% dei casi.

Per quanto riguarda l'efficacia degli inibitori tirosino-chinasici di EGFR in caso di mutazioni non comuni, si ritiene che le mutazioni degli esoni 18-21 conferiscano sensibilità al trattamento, ad eccezione delle inserzioni dell'esone 20 e della mutazione dell'esone 20 T790M de novo che invece costituiscono mutazioni di resistenza.

Sono, attualmente, in commercio 3 diversi TKIs: Gefitinib, Erlotinib (inibitori reversibili di prima generazione) e Afatinib (inibitore irreversibile di seconda generazione).

Almeno 8 studi di fase 3 randomizzati hanno dimostrato, in pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazione di *EGFR*, la superiorità degli inibitori tirosino-chinasici di EGFR gefitinib (250 mg/die), erlotinib (150 mg/die) o afatinib (40 mg/die) nella prima linea di trattamento rispetto alla chemioterapia standard a base di platino, in termini sia di RR che di PFS.

Le mediane di PFS in questi studi sono risultate comprese tra 8.4 e 13.1. In nessuno di questi singoli studi, tuttavia, è stato osservato un vantaggio statisticamente significativo in OS.

Da una analisi congiunta di più studi di fase 3 randomizzati il beneficio maggiore è stato osservato nei pazienti con mutazione Ex19del (OS mediana: 31.7 vs 20.7 mesi). Questi dati suggeriscono differenze biologiche e cliniche tra le due mutazioni ma non costituiscono un criterio per la scelta preferenziale di un inibitore rispetto ad un altro.

I risultati clinici ottenuti dagli studi registrativi nel setting selezionato di pazienti sopra definito, sono molto simili. Le tre molecole differiscono sensibilmente in termini di profilo di tossicità: Afatinib 14% di diarrea e 16% di rash cutaneo di grado ≥ 3 ; Erlotinib 5% e 13% delle due, rispettivamente; Gefitinib 26% di incremento delle transaminasi di grado ≥ 3 .



Da ricordare che con Afatinib si hanno dati di attività su alcune mutazioni rare attivanti di EGFR (G719X, L861G, S768I) provenienti da un'analisi post hoc degli studi randomizzati registrativi (Yang *Sc et al: Lancet Oncol* 2015). Questi non sono, invece, disponibili per gli altri due inibitori.

In base alle evidenze sin qui disponibili non è quindi possibile ad oggi stabilire la superiorità di un inibitore tirosino-chinasico di EGFR rispetto ad un altro.

Raccomandazione d'uso: laddove la scelta terapeutica possa ricadere, per caratteristiche cliniche del paziente e biomolecolari del tumore, indifferentemente su una delle tre molecole, questa deve tener conto anche dell'impatto economico:

Il confronto del costo delle terapie è stato effettuato considerando il prezzo IVA inclusa di aggiudicazione nelle gare regionali .

Confronto costo (IVA incl.) terapie 1 ^a Linea antitirochinasi:							Raccomandazione AIOM
carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante EGFR							
P.A.	Farmaco	Posologia	Costo/ UP	COSTO/ MESE/PAZ.	COSTO/ ANNO/PAZ.	Differenza	Positiva Forte: Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione classica di EGFR (Exdel19, L858R) il trattamento con inibitore tirosino-chinasico di EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione
AFATINIB	GIOTRIF 28 CPR 20 - 30 - 40 - 50 MG	20 o 30 o 40 o 50 mg/die	€ 65,86	€ 1.976	€ 23.709	€ 0	
ERLOTINIB	TARCEVA 30 CPR 150 MG	150 mg/die	€ 68,37	€ 2.051	€ 24.612	€ 904	
GEFITINIB	IRESSA 30 CPR 250 MG	250 mg/die	€ 80,31	€ 2.409	€ 28.912	€ 5.204	

Afatinib ed Erlotinib hanno costi sovrapponibili, Gefitinib è il farmaco economicamente meno vantaggioso.

Da evidenziare che, nel caso di terapia con Tarceva, qualora fosse necessaria una riduzione della posologia a 100 mg/die il costo/anno/paziente si ridurrebbe a € 19.728

Inoltre, poiché tutti e tre i farmaci sono soggetti a Registro di Monitoraggio e hanno una tipologia diversa di accordo negoziale riservato di natura economica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica (MEA



– Managed Entry Agreements), anche considerandone l'impatto in base agli end point degli studi registrativi, i costi di Erlotinib e Afatinib continuano ad essere sovrapponibili mentre Gefitinib rimane il farmaco più costoso.

Pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante EGFR, in progressione dopo trattamento con inibitore tirosinochinasico di EGFR di prima o seconda generazione, e con riscontro di mutazione di resistenza T790M (su plasma o tessuto)

Trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).						Raccomandazione AIOM: Positiva forte Nei pazienti con NSCLC avanzato, in progressione di malattia dopo trattamento con inibitore tirosinochinasico di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib, con mutazione T790M riscontrata su plasma o su tessuto, il trattamento con osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.
P.A.	Farmaco	Posologia	Costo/ UP	COSTO/ MESE/PAZ.	COSTO/ ANNO/PAZ.	
OSIMERTINIB	TAGRISSO 30 CPR 40 O 80 MG	80 mg/die	€ 198,86	€ 5.966	€ 71.591	

Pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK

Trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.						Linea terapeutica	Raccomandazione AIOM
P.A.	Farmaco	Posologia	Costo/ UP	COSTO/ MESE/PAZ.	COSTO/ ANNO/PAZ.		
CRIZOTINIB	XALKORI 250 mg	500 mg/die	€ 86,53	€ 5.192	€ 62.304	Prima/Seconda	Positiva forte
CERITINIB	ZYKADIA 150 mg	750 mg/die	€ 26,61	€ 3.991	€ 47.890	Terza	Positiva forte nei <u>pazienti in progressione al crizotinib</u>



All'interno della stessa classe è presente il farmaco Alectinib attualmente in classe C (nn) e quindi non rimborsabile. Nei prossimi mesi sarà determinata con pubblicazione in GU la negoziazione del prezzo e la classe di rimborsabilità nonché l'eventuale requisito di innovatività. Ciò potrebbe comportare un'aggiornamento del presente Documento.

Pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato inoperabile o metastatico 2^a Linea con anti-PD1

L'utilizzo di immunomodulatori anti PD1 nel trattamento di II° linea del tumore del polmone non a piccole cellule rappresenta un importante miglioramento delle strategie terapeutiche.

Tuttavia dagli Studi clinici relativi ai farmaci approvati per la seconda linea immunoterapia del NSCLC si evidenziano categorie di pazienti con caratteristiche cliniche e biologiche particolari in cui l'immunoterapia risulta meno efficace:

- Pazienti non fumatori
- Pazienti con mutazione di EGFR ed ALK
- Pazienti progrediti velocemente dopo una prima linea chemioterapica (Fast progressor)
- Pazienti con PS2
- Pazienti con multiple sedi metastatiche (forte carico di malattia)
- Pazienti con PDL1 negativo

Attualmente, per questa indicazione, sono in commercio 2 molecole Nivolumab e Pembrolizumab il cui utilizzo, in questo setting di pazienti, determina un incremento mediano di circa 3 mesi in sopravvivenza globale rispetto allo standard terapeutico, ovvero Docetaxel. L'efficacia e i profili di tollerabilità delle due molecole sono molto simili.

Nivolumab può essere prescritto indipendentemente dalla determinazione di PDL-1 sulle cellule tumorali, mentre Pembrolizumab può essere prescritto soltanto nei pazienti con PDL-1 $\geq 1\%$ determinato sulle cellule tumorali sia derivate da biopsia fresca che da materiale d'archivio.

I due farmaci sono stati inseriti nel fondo oncologici innovativi e per l'anno 2017 l'intera spesa sostenuta dai centri individuati dalla Regione è stata coperta dal fondo stesso.

Raccomandazione d'uso: Alla luce delle evidenze scientifiche e del profilo sovrapponibile di efficacia e tollerabilità, la scelta tra i due farmaci, laddove l'indicazione clinica risulti sovrapponibile, deve tener conto anche dell'impatto economico.



La tabella seguente evidenzia la differenza dei costi/ terapia tra i due immunomodulatori.

**Tabella 3. Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico 2° Linea
con anti-PDL1**

P.A.	Farmaco	Posologia	Costo €/mg	Costo/ 52 settimane/ Paz. 70 Kg	Differenza
Nivolumab	Opdivo	3mg/ Kg/ 2 settimane	11,83	€ 64.577	
Pembrolizumab	Keytruda	2 mg/Kg/3 settimane	28,28	€ 68.629	€ 4.052

Nivolumab è l'alternativa terapeutica economicamente più vantaggiosa; Pembrolizumab ha un costo/terapia maggiore del 6.3% che nel caso di una durata annuale corrisponde ad una differenza di 4.052 euro.

Per ambedue i farmaci sono previsti payback basati su accordo prezzo/volume come da Determina AIFA, il cui effetto economico non è ancora noto.

Pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma localmente avanzato inoperabile o metastatico 2^aLinea

Le terapie attualmente autorizzate sono le seguenti

- a) Nintedanib 400mg/die e docetaxel 75 mg/mq ogni 21 gg
- b) Nivolumab 3 mg/kg ogni 14 gg
- c) Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 21 gg

Nintedanib è un triplo inibitore dell'angiochinasi che blocca l'attività chinasi dei recettori dei fattori di crescita endoteliali vascolari, derivati da piastrine e dei fibroblasti.

Di seguito si riporta una tabella riassuntiva che contiene il costo/periodo di una terapia con nintedanib e la relativa raccomandazione AIOM e si rappresenta che tale terapia può essere



considerata alternativa o preferenziale in un setting di pazienti per i quali l'immunoterapia non risulti, in seconda linea, una scelta ottimale.

P.A.	Farmaco	Posologia	COSTO/ MESE/PAZ.	COSTO/ ANNO/PAZ.	Linea terapeutica	Raccomandazione AIOM
NINTEDANIB	VARGATEF 100 mg	400 mg/die In associazione a docetaxel 75 mg/mq ogni 21 gg	€ 1.655	€ 19.860	Seconda	Positiva debole soprattutto per i pazienti con malattia in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea.

Nella terapia docetaxel incide per circa 35€ al mese (420 € all'anno)

La OS è risultata in maniera statisticamente significativa più lunga nel braccio con nintedanib rispetto al braccio con placebo per i pazienti con adenocarcinoma progrediti entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea (10.9 vs 7.9 mesi) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma (12.6 vs 10.3 mesi).

Pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 $\geq 50\%$, senza mutazione attivante l'EGFR o riarrangiamento di ALK e con buon performance status (ECOG 0-1),

Raccomandazione clinica

Nei pazienti con NSCLC metastatico, senza mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*, con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ e Performance Status 0-1 il trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. **Positiva forte**

Principio attivo	Posologia	€/3w	Costo/ 52 settimane
Pembrolizumab	200 mg (dose fissa)	€ 5.656	€ 98.041



CRITERI PER IL CALCOLO DEI COSTI

- Calcolo del costo/confezione: in base ai valori di aggiudicazione di gare regionali IVA inclusa
- Calcolo del Costo/mese/paziente e costo/anno/paziente:
 - mese = 30 giorni
 - 1 anno = 12 mesi o 52 settimane
 - posologia a metro quadro: superficie corporea media di 1,7 mq. - posologia pro/kg: peso medio di 70 kg
 - sono stati considerati i mg effettivamente necessari in base alla posologia quindi prendendo per assunto che venga effettuato il drug-day e che non ci sia spreco di farmaco. L'organizzazione delle varie oncologie e delle farmacie ospedaliere dove vengono allestite le terapie incide sull'effettivo costo/terapia.

La stima dei costi non ha tenuto conto dell'impatto dei MEAs sul costo terapia in quanto la tipologia di accordi è riservata e diversificata tra finanziari e basati su outcome.

I MEAs – (Managed Entry Agreements) sono accordi negoziali di natura economica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica. Tra i vari MEAs si ricordano:

- Risk Sharing (RS), che prevede l'applicazione di uno sconto sul prezzo delle confezioni somministrate a pazienti non rispondenti al trattamento;
- Payment by Result (PbR) che prevede un rimborso sul valore totale della terapia da parte dell'Azienda Farmaceutica per tutti i pazienti che non rispondono al trattamento (pay back 100%). Si fa ricorso al PbR nel caso di medicinali il cui rapporto beneficio/rischio derivante dagli studi clinici sperimentali presenti un elevato grado di incertezza.

Cost Sharing (CS), che prevede la definizione di sconti sul prezzo dei medicinali da applicare per i primi cicli a tutti i pazienti eleggibili al trattamento.

Il mancato inserimento dei dati nei registri AIFA, anche se inizialmente cartacei, e la mancata chiusura dei trattamenti con le motivazioni (progressione o tossicità) non attivano i meccanismi di rimborso previsti dai MEAs con conseguente danno erariale a carico del Centro prescrittore.



BIBLIOGRAFIA

- Linee Guida AIOM Neoplasie del Polmone ottobre 2017
- Linee di Indirizzo Istituto Toscano Tumori

Seconda Linea

- Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, ArénFrontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31.
- Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27.
- Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small cell lung cancer (CheckMate017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, ArénFrontera O, Gettinger S, Holgado E, Spigel D, Waterhouse D, Domine M, Garassino M, Chow LQM, Blumenschein G Jr, Barlesi F, Coudert B, Gainor J, Arrieta O, Brahmer J, Butts C, Steins M, Geese WJ, Li A, Healey D, Crinò L. Ann Oncol. 2018 Feb 2. doi: 10.1093/annonc/mdy041. [Epub ahead of print]
- Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017and CheckMate 057). Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhäeufel M, Waterhouse D, Barlesi F, Antonia S, Arrieta O, Fayette J, Crinò L, Rizvi N, Reck M, Hellmann MD, Geese WJ, Li A, Blackwood-Chirchir A, Healey D, Brahmer J, Eberhardt WEE. J ClinOncol. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062. Epub 2017 Oct 12.



- New perspectives in the second-line treatment of non squamous NSCLC patients: Results from a large Italian Lung Cancer Working Group.
Cortinovis D, Gregorc V, Migliorino MR, Abate MI, Manzo A, Malapelle U, Morabito A; ItalianLungCancerWorking Group.
Crit Rev OncolHematol. 2017 Jan;109:35-41. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.015. Epub 2016 Nov 25. Review.
- Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: is immunotherapy the 'panacea' for all patients?
Morabito A.
BMC Med. 2018 Feb 16;16(1):24. doi: 10.1186/s12916-018-1011-0.
- Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.
Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S; LUME-Lung 1 Study Group.
Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2. Epub 2014 Jan 9.
- Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis.
Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, Gribsch I, Reck M.
Future Oncol. 2015;11(3):409-20. doi: 10.2217/fon.14.290. Epub 2014 Dec 5.
- Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer.
Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Gribsch I, Palmer M, Reck M; LUME-Lung 1 Study Group.
Eur J Cancer. 2015 Feb;51(3):317-26. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.015. Epub 2014 Dec 17.
- Nintedanib in NSCLC: evidence to date and place in therapy.
Bronte G, Passiglia F, Galvano A, Barraco N, Listì A, Castiglia M, Rizzo S, Fiorentino E, Bazan V, Russo A.
Ther Adv Med Oncol. 2016 May;8(3):188-97. doi: 10.1177/1758834016630976. Epub 2016 Feb 16. Review.
- Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib.



Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, Listi A, Caglevic C, Giallombardo M, Raez L, Santos E, Rolfo C.

Front Med (Lausanne). 2017 Feb 28;4:13. doi: 10.3389/fmed.2017.00013. eCollection 2017. Review.

Mutati per EGFR

- Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study.
Wu YL1, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Chu DT, Yang JJ, Rukazenzov Y.
Lung Cancer. 2013 Aug;81(2):280-7.
- 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.
Rosell R1, et al.
Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46.
- Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.
Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M.
J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806. Epub 2013 Jul
- 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.
Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bennouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV.
Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8. Epub 2015 Jan
- P1.45: Impact of Dose Adjustment on Afatinib Safety and Efficacy in EGFR Mutation-Positive NSCLC: Post-Hoc Analyses of LUX-Lung 3/6: Track: Advanced NSCLC.
Barrios CH, Wu YL, Chih-Hsin Yang J, Sequist LV, Geater SL, Mok T, Hu CP, Yamamoto N, O'Byrne K, Lu S, Hirsh V, Sebastian M, Okamoto I, Shah R, Märten A, Massey D, Wind S, Schuler M.
J Thorac Oncol. 2016 Oct;11(10S):S210-S211. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.067. Epub 2016 Sep 22.



- 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.
Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
- Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Goss G et al. *Lancet Oncol.* (2016)
- Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer.
Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators.
N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6.

ALK Riarrangiati

- Profile 1007 (Shaw, *NEJM* 2013)
- Profile 1014 (Solomon, *NEJM* 2014)
- Gettinger S, *Lancet Oncol* 2016
- Soria JC, et al. *Lancet* 2017
- Crinò, et al. *J Clin Oncol* 2016
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. *N Engl J Med.* 2017

NSCLC PDL1>50% in 1ªLinea

- Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.
Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators.
N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.
- Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial.
Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M.
Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1600-1609. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3. Epub 2017 Nov