



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

AFATINIB - GIOTRIF®

Indicazione in esame:

é 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

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 12

data di redazione: marzo 2015

Documento approvato nella seduta del 21 maggio 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Membri (votanti)

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	Giotrif®
Principio Attivo	Afatinib
Ditta Produttrice	Boehringer Ingelheim International GmbH
ATC	L01XE13
Formulazione	Comprese rivestite con film
Dosaggio	40 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi
Indicazioni oggetto di valutazione	Giotrif® in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasi 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
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H Ai fini delle prescrizioni a carico del S.S.N., i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito http://monitoraggiofarmaci.agenziafarmaco.it
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo (RNRL)
Prezzo SSR	28 cpr = €1.676,36*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by result a 6 mesi
Registro AIFA	SI Il paziente è eleggibile al trattamento se: <ul style="list-style-type: none"> età \geq 18 anni; non presenta compromissione renale severa (clearance creatinina $<$ 30 ml/min) né compromissione epatica severa (o Child-pugh C); non è affetto da intolleranza a galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio; ha una mutazione attivante di EGFR-TK; non ha ricevuto in neo- o adiuvante, come trattamento precedente per malattia non metastatica, erlotinib, gefitinib, afatinib o altro inibitore di tirosinchinasi di EGFR; non ha ricevuto, come trattamento precedente per malattia metastatica, erlotinib, gefitinib, afatinib o altro inibitore di tirosinchinasi di EGFR.

*Prezzo SSN al netto degli sconti negoziali e dell'IVA 10%

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

Nei pazienti 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 è raccomandabile l'utilizzo di Afatinib in monoterapia?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: inferiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10-30% dei pazienti candidabili alla terapia, tenendo conto del fatto che afatinib costituisce il terzo inibitore delle tirosinchinasi disponibile. Il gruppo raccomanda l'utilizzo di un inibitore della tirosinchinasi (EGFR-TKI) nella maggior parte dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR.

Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti): 12 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: Le evidenze a supporto dell'impiego di afatinib per questo quesito provengono da due RCT condotti in aperto. Per entrambi gli studi, LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6, l'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) che è stata valutata da un comitato di revisione indipendente in cieco. Questo endpoint è stato ritenuto dal Panel importante ed essenziale.

In entrambi gli studi, la PFS è risultata significativamente maggiore con afatinib rispetto alla chemioterapia (11.1 mesi vs 6.9 mesi nel LUX-Lung 3 e 11.0 mesi vs 5.6 mesi nel LUX-Lung 6), mentre non sono state riscontrate differenze in termini di sopravvivenza globale (OS).

La qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel bassa per l'utilizzo di un comparator non adeguato (afatinib è stato confrontato con chemioterapia e non con il miglior trattamento standard disponibile: gefitinib ed erlotinib) e per l'elevata percentuale di cross-over riscontrata nello studio.

Anche la trasferibilità è stata giudicata scarsa per pazienti con ECOG performance status ≥ 2 , in quanto erano poco rappresentati negli studi; va, infine, segnalato che i due trial sono stati condotti prevalentemente su pazienti di razza asiatica (72% del LUX-Lung 3 e 100% del LUX-Lung 6).

Il costo di una terapia con afatinib (comprensivo del payment by results) è inferiore rispetto alle migliori alternative terapeutiche disponibili (erlotinib e gefitinib).

Quesito clinico N. 2

Nei pazienti 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 e delezione dell'esone 19 è raccomandabile l'utilizzo di Afatinib in monoterapia?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: inferiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10-30% dei pazienti candidabili alla terapia, tenendo conto del fatto che afatinib costituisce il terzo inibitore delle tirosinchinasi disponibile. Il gruppo raccomanda l'utilizzo di un inibitore della tirosinchinasi (EGFR-TKI) nella maggior parte dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR..

Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti): 2 Moderatamente raccomandato, 10 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: Le evidenze a supporto dell'impiego di afatinib per questo quesito provengono da due RCT condotti in aperto. In entrambi gli studi registrativi, in questo sottogruppo di pazienti l'OS è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con afatinib (33.3 mesi vs 21.1 mesi nel LUX-Lung 3 e 31.4 mesi vs 18.4 mesi LUX-Lung 6). I risultati sono stati confermati dall'analisi combinata dei due studi, la quale ha mostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS (31.7 mesi vs 20.7 mesi).

La qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel bassa per l'utilizzo di un comparator non adeguato (afatinib è stato confrontato con chemioterapia e non con il miglior trattamento standard disponibile: gefitinib ed erlotinib) e per l'elevata percentuale di cross-over riscontrata nello studio. Anche la trasferibilità è stata giudicata scarsa per pazienti con ECOG performance status ≥ 2 scarsamente rappresentati negli studi; inoltre gli studi sono stati condotti prevalentemente su pazienti di razza asiatica (72% del LUX-Lung 3 e 100% del LUX-Lung 6).

Il costo di una terapia con afatinib, comprensivo del payment by result, è inferiore rispetto alle migliori alternative attualmente disponibili (erlotinib e gefitinib)

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Afatinib è un inibitore irreversibile, potente e selettivo della famiglia ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4. La dose raccomandata è di 40 mg una volta al giorno, da somministrarsi per via orale a digiuno. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

L'efficacia di afatinib per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da due RCT di fase III in aperto con controllo attivo: LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6. Sono stati condotti altri studi di supporto: LUX-Lung 1; LUX-Lung 2; LUX-Lung 5. È in corso uno studio di confronto, di fase IIb, vs gefitinib in prima linea (LUX-Lung 7). Nei due studi registrativi, l'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un comitato di revisione indipendente mentre la sopravvivenza globale (OS) era un endpoint secondario di efficacia.

Lo studio LUX-Lung 3 ha valutato efficacia e sicurezza di afatinib rispetto a cisplatino e pemetrexed in 345 pazienti adulti con adenocarcinoma polmonare (stadio IIIB o IV) con mutazione attivante EGFR (Del19e, L858Arg et al). Sono stati inclusi pazienti con ECOG compreso tra 0 e 1, adeguata funzionalità d'organo, malattia misurabile sulla base dei criteri RECIST 1.1. e aspettativa di vita di almeno 3 mesi. Erano esclusi i pazienti che avevano ricevuto un trattamento precedente per malattia avanzata o metastatica con regime chemioterapico o con EGFR-TKI.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere afatinib (40 mg/die per os) fino a progressione oppure pemetrexed (500 mg/m² ev) + cisplatino (75 mg/m² ev) ogni 21 giorni per un massimo di 6 cicli.

L'età mediana dei pazienti randomizzati era di 61 anni, il 61% aveva punteggio ECOG 1, il 72% era asiatico e il 26% caucasico.

La randomizzazione era stratificata in base alla tipologia di mutazione EGFR (L858R, delezione dell'esone 19 o altro) e alla razza (asiatica o non asiatica).

A un follow-up mediano di 16.4 mesi, la PFS è risultata significativamente aumentata con afatinib di 4.2 mesi rispetto alla chemioterapia (11.1 mesi rispetto a 6.9 mesi, HR=0.58, IC95% 0.43-0.78; p=0.001) con un beneficio maggiore nei pazienti (89%) con mutazioni comuni Del19e e L858Arg (13.6 mesi vs 6.9 mesi, HR=0.47, IC95% 0.34-0.65, p=0.001). Sulla base dei risultati positivi ottenuti in termini di PFS, ai pazienti del braccio di controllo è stato consentito il crossover al trattamento sperimentale e il 65% del braccio di controllo ha quindi ricevuto afatinib.

L'analisi finale (follow-up mediano di 41 mesi) non ha mostrato differenze statisticamente significative in termini di OS (mediana: 28.2 mesi vs 28.2 mesi; HR 0.88, IC 95%: 0.66 - 1.17; p = 0.39). Tuttavia, in un'analisi pre-pianificata (follow-up mediano: 16.4 mesi) un vantaggio statisticamente significativo è stato riscontrato nel sottogruppo con positività alla delezione dell'esone19: 33.3 mesi vs 21.1 mesi rispettivamente con un HR di 0.54 (IC 95%: 0.36 - 0.79; p = 0.0015). Al contrario, non sono state osservate differenze statisticamente significative per i pazienti con tumori positivi alla mutazione puntiforme Leu858Arg di EGFR (27.6 mesi vs 40.3 mesi, HR 1.30, IC 95%: 0.80 - 2.11; p = 0.29).

Per quanto riguarda gli altri endpoint secondari, i risultati erano statisticamente significativi a favore di afatinib rispetto al braccio di controllo:

- tasso di risposta obiettiva: 56% vs 23% rispettivamente (p=0,001);
- esiti riportati dai pazienti, considerando 3 sintomi tipicamente associati al tumore al polmone, tosse dispnea e dolore: afatinib ha dimostrato di ritardare il tempo al deterioramento dei sintomi associati a NSCLC, con una differenza statisticamente significativa rispetto a cisplatino+pemetrexed per quanto riguarda la tosse (HR 0,60; p=0,007) e la dispnea (HR 0,68; p=0,015). Il controllo del dolore risulta più duraturo nel gruppo afatinib, ma le differenze non sono statisticamente significative (HR 0,83; p=0,19);

Nello studio LUX-Lung 6 afatinib è stato confrontato con cisplatino + gemcitabina in 364 pazienti adulti esclusivamente asiatici. Sono stati inclusi pazienti con adenocarcinoma polmonare (stadio IIIB o IV) e mutazione attivante EGFR che non avevano ricevuto alcun trattamento precedente per malattia avanzata o metastatica, con ECOG compreso tra 0 e 1, adeguata funzionalità d'organo e malattia misurabile sulla base dei criteri RECIST 1.1.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere afatinib (40 mg/die per os) fino a progressione oppure gemcitabina (1000 mg/m² ev) nei giorni 1 e 8 + cisplatino (75 mg/m² ev) al giorno 1, ogni 21 giorni per un massimo di 6 cicli. Anche in questo studio, la randomizzazione era stratificata sulla base del tipo di mutazione (delezione esone 19, L858R o altre mutazioni).

A un follow-up mediano di 16.6 mesi, la PFS è risultata significativamente maggiore di 5.4 mesi con afatinib rispetto alla chemioterapia (11.0 mesi rispetto a 5.6 mesi, HR=0.28, IC95% 0.20-0.39; p=0.0001).

L'analisi finale (follow-up mediano di 33 mesi) non ha mostrato differenze statisticamente significative in termini di OS mediana (23.1 mesi nel gruppo con afatinib vs 23.5 mesi in quello trattato con gemcitabina e cisplatino (HR 0.93, IC 95%: 0.72 - 1.22; p = 0.61). Tuttavia in un'analisi prepianificata (follow-up mediano: 16.6 mesi) un vantaggio statisticamente significativo è stato riscontrato nel sottogruppo con positività alla delezione dell'esone19: 31.4 mesi vs 18.4 mesi rispettivamente con un HR di 0.64 (IC 95%: 0.44 - 0.94; p = 0.023). Al contrario non sono state osservate

differenze statisticamente significative per i pazienti con tumori positivi alla mutazione puntiforme Leu858Arg di EGFR (19.6 mesi vs 24.3 mesi, HR 1.22, IC 95%: 0.81 – 1.83; p = 0.34).

Per quanto riguarda gli altri endpoint secondari, i risultati erano statisticamente significativi a favore di afatinib rispetto al braccio di controllo:

- tasso di risposta obiettiva: 67% vs 23% rispettivamente (p<0,0001);
- esiti riportati dai pazienti, considerando 3 sintomi tipicamente associati al tumore al polmone, tosse dispnea e dolore: afatinib ha dimostrato di ritardare il tempo al deterioramento dei sintomi associati a NSCLC, con una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la tosse (HR 0.45; p=0,0001) e la dispnea (HR 0,54; p<0,0001). Il controllo del dolore risulta più duraturo nel gruppo afatinib, ma le differenze non sono statisticamente significative (HR 0,70; p=0,0265).

L'analisi combinata dei due studi LUX-Lung 3 e LUX – Lung 6 non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento in termini di OS nella popolazione complessiva (25.8 mesi nel gruppo afatinib vs 24.5 mesi nel gruppo chemioterapia; HR=0.91 95% IC 0.75-1.11 p=0.37) mentre nel sottogruppo con mutazioni comuni di EGFR, l'OS era significativamente migliorata con afatinib vs controllo (27.3 mesi vs 24.3 mesi rispettivamente; HR=0.81 95% IC 0.66-0.99 p=0.037). I pazienti con delezione dell'esone 19 trattati con afatinib hanno avuto un prolungamento significativo dell'OS mediana di 11 mesi rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia (31.7 mesi vs 20.7 mesi rispettivamente, HR=0.59 95%IC 0.45-0.77 p=0.0001) mentre non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel sottogruppo con mutazione Leu858Arg (22.1 mesi nel gruppo afatinib vs 26.9 mesi nel gruppo chemioterapia; HR=1.25 95% IC 0.92-1.71 p=0.16).

Tollerabilità: nello studio LUX-Lung 3 entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati ed eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 49% del gruppo che riceveva afatinib vs nel 48% del gruppo che riceveva la chemioterapia. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 più frequenti erano: diarrea (14.4% gruppo sperimentale vs 0% gruppo di controllo), rash/acne (16.2% vs 0%), paronichia (11.4% vs 0%), inappetenza (3.1% vs 2.7%), astenia (1.3% vs 12.6%), nausea (0.9% vs 3.6%) e vomito (3.1% vs 2.7%). Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è stato maggiore nel gruppo di controllo (12%) rispetto al gruppo afatinib (8%). Nel gruppo sperimentale si sono verificati quattro decessi potenzialmente legati al trattamento, di cui due per problemi respiratori, uno per sepsi e uno per cause ignote (vs nessun caso nel braccio di controllo).

Nello studio LUX-Lung 6, eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 36% del gruppo afatinib e nel 60,2% del gruppo che riceveva la chemioterapia. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 più frequenti erano: diarrea (5,4% nel gruppo sperimentale vs 0% nel gruppo chemioterapia); rash/acne (14,6% vs 0%); stomatiti o mucositi (5,4% vs 0%); vomito (0,8% vs 19,4%); nausea (0% vs 8%); leucopenia (0,4% vs 15,1%) e neutropenia (0,4% vs 26,5%). Il tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi gravi è stato di 5,9% nel gruppo afatinib e 39,8% nel gruppo chemioterapia.

Il trattamento con afatinib richiede un attento monitoraggio del paziente. Nei pazienti con fattori di rischio cardiaco e in quelli con condizioni che possono influenzare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) deve essere considerato un monitoraggio cardiaco che includa una valutazione della LVEF al basale e durante il trattamento.

Per quanto riguarda la **qualità delle evidenze**, si segnala che il medicinale in oggetto non è stato confrontato con le migliori alternative disponibili (gefitinib ed erlotinib) e che l'elevata percentuale di cross-over riscontrata negli studi può aver inficiato il risultato in termini di OS. Gli studi sono stati condotti prevalentemente su pazienti di razza asiatica (72% del LUX-Lung 3 e 100% del LUX-Lung 6) e con buon performance status da cui possono derivare problemi di trasferibilità.

Il **costo** di una terapia con afatinib, considerando come durata la PFS da studio registrativo, è di circa € 21.700 (tabella 1). La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio che prevede un payment by result del 100% per i pazienti non responder entro i primi sei mesi. Considerando che la percentuale di pazienti non responder a 6 mesi è circa il 25% secondo lo studio LUX-Lung 3, il costo di una terapia con afatinib è pari a circa € 17.400.

I costi rispetto alle alternative terapeutiche sono stati calcolati impiegando un orizzonte temporale analogo (11 mesi) e considerando 2 diversi trattamenti di seconda linea impiegati nella pratica clinica: cisplatino + pemetrexed (**Tabella 1**) oppure carboplatino + paclitaxel + bevacizumab (**Tabella 2**).

Il costo della terapia con afatinib è inferiore rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, con un risparmio compreso tra € 4.100 a € 7.100 a seconda dello schema terapeutico alternativo.

Tabella 1. Costo di regimi terapeutici alternativi in pazienti 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.

Regime terapeutico	Schedula §	Durata trattamento	Costo totale al lordo degli sconti negoziali* ^Ω	Costo totale al netto degli sconti negoziali* ^Ω
Afatinib	40 mg/die	11 mesi	€ 21.700	€ 17.400
Ia linea Erlotinib + IIa linea cisplatino+pemetrexed	150 mg/die	10.4 mesi	€ 22.450	€ 20.300
	75 mg/m ² + 500 mg/m ² ogni 21 giorni	0.6 mesi	€ 2.500	€ 2.500
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 22.800
Ia linea Gefitinib + IIa linea cisplatino+pemetrexed	250 mg/die	9.5 mesi	€ 23.000	€ 19.500
	75 mg/m ² + 500 mg/m ² ogni 21 giorni	1.5 mesi	€ 5.000	€ 5.000
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 24.500

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 m²

* Costo incluso di IVA 10%.

^Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

Tabella 2. Costo di regimi terapeutici alternativi in pazienti 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.

Regime terapeutico	Schedula §	Durata trattamento	Costo totale al lordo degli sconti negoziali* ^Ω	Costo totale al netto degli sconti negoziali* ^Ω
Afatinib	40 mg/die	11 mesi	€ 21.700	€ 17.400
Ia linea Erlotinib + IIa linea carboplatino+paclitaxel + bevacizumab	150 mg/die	10.4 mesi	€ 22.450	€ 20.300
	500 mg +175 mg/m ² + 7.5 mg/kg ogni 21 giorni	0.6 mesi	€ 1.200	€ 1.200
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 21.500
Ia linea Gefitinib + IIa linea carboplatino+paclitaxel + bevacizumab	250 mg/die	9.5 mesi	€ 23.000	€ 19.500
	500 mg +175 mg/m ² + 7.5 mg/kg ogni 21 giorni	1.5 mesi	€ 2.000	€ 2.000
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 21.500

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 m²

* Costo incluso di IVA 10%.

^Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n. 285 del 9 dicembre 2014.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto GIOTRIF®
- Assesment Report GIOTRIF, Procedure No. EMEA/H/C/002280 www.ema.eu
- Linee Guida AIOM. Neoplasie del polmone. Edizione 2014.
- Sequist L 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.
- Wu et al Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-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 Oncology* 2014; 15: 213–22.
- Yang 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 Oncology* 2015; 16: 141–51.
- www.has-france.fr. Avis 19 febbraio 2014
- www.scottishmedicines.org.uk SMC (920/13)
- www.nice.org.uk (accesso marzo 2015)
- I numeri del cancro in Italia 2014, a cura di AIRTUM e AIOM.
- Rosell 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 Oncology* 2012; 13: 239–46.
- Mok et al Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New Eng J Med* 2009;361:947-57.

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA

▪ SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.