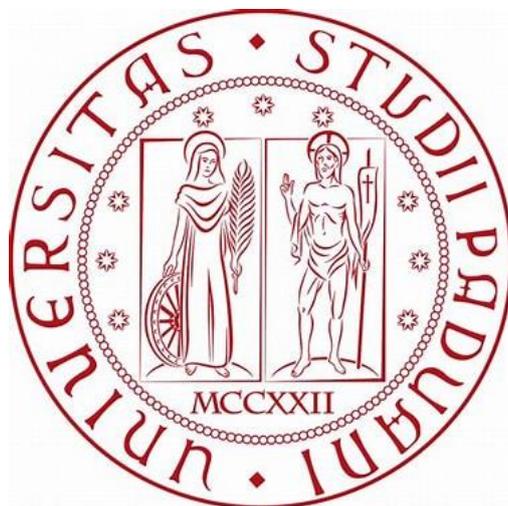


# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN  
CHIMICA E TECNOLOGIA  
FARMACEUTICHE**



TESI DI LAUREA

**Revisione e meta-analisi dei dati *Real-World* relativi a programmi di uso  
compassionevole allo scopo di valutarne la sovrapposibilità con i  
corrispondenti studi registrativi**

RELATORE: PROF.SSA MONICA MONTOPOLI

CO-RELATORE: DOTT.SSA MARIANGELA MARCOLEONI

LAUREANDO: LEONARDO PERIN

N.MATRICOLA: 1192345

ANNO ACCADEMICO 2023/2024



## **1. INTRODUZIONE**

- 1.1 Contesto valutato e motivazioni dello studio
- 1.2 Medicina di precisione in oncologia: come l'ingresso delle terapie *target* nella pratica clinica ha influenzato il processo di approvazione di un farmaco
- 1.3 Caratteristiche e limitazioni degli studi randomizzati
- 1.4 *Real-world evidence*: opportunità e limitazioni
- 1.5 Impiego di farmaci in via di sperimentazione tramite programmi di uso compassionevole o EAP

## **2. MATERIALI E METODI**

- 2.1 Identificazione degli studi eleggibili
- 2.2 Raccolta dei dati
- 2.3 Analisi di qualità degli studi eleggibili
- 2.4 Analisi Statistica
- 2.5 Impostazione analisi di correlazione

## **3. RISULTATI**

- 3.1 Programmi individuati e loro caratteristiche
- 3.2 Confronto tra i risultati dei programmi di uso compassionevole e studi clinici corrispondenti
- 3.3 Analisi di correlazione Tau di Kendall

## **4. DISCUSSIONE**

- 4.1 Valutazione dei risultati ottenuti
- 4.2 Ruolo dello studio nel contesto delle RWE

## **5. CONCLUSIONI**

## **6. APPENDICE**

## **7. BIBLIOGRAFIA**

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Contesto valutato e motivazioni dello studio

Negli ultimi anni, le costanti nuove scoperte nell'ambito dei bersagli molecolari hanno consentito di accelerare notevolmente il processo di sviluppo di farmaci, specialmente in ambito oncologico, comportando una più veloce introduzione nella pratica clinica di molteplici terapie biologiche e *target*, favorendo un avvicinamento in crescita costante al concetto di medicina di precisione. Conseguentemente a questo, anche dati generati a partire da studi di fase precoce hanno assunto un'importanza centrale nel fornire dati a fini regolatori. [3] Gli studi randomizzati di fase III, volti a comparare l'efficacia di un trattamento sperimentale rispetto all'attuale standard di terapia, restano tutt'ora considerati il massimo livello di evidenza del rapporto rischio/beneficio di un farmaco affinché possa entrare in pratica clinica. Questi studi contribuiscono in modo consistente all'ottenimento dei dati a supporto del rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) nel processo di valutazione dell'efficacia e sicurezza del farmaco effettuato da parte delle autorità competenti [2]. La solidità metodologica secondo cui questi studi sono disegnati consente di ottenere dati credibili, riproducibili e di elevata qualità [17]. Allo stesso tempo, uno dei possibili *bias* che si può identificare negli studi randomizzati è che, sia per i principi etici che ne guidano la sperimentazione sia al fine di rimuovere possibili fattori confondenti, i pazienti arruolati sono estremamente selezionati [21]. Normalmente, infatti, negli studi randomizzati non sono inclusi pazienti con specifiche comorbidità, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG)  $\geq 2$ , metastasi cerebrali sintomatiche, malattie psichiatriche, malattie autoimmuni, ecc. [20]. Conseguentemente, i pazienti inclusi negli studi di fase avanzata differiranno significativamente dalla popolazione ben più eterogenea che i medici valutano e trattano nella loro pratica clinica. I risultati di efficacia e risposta al trattamento ottenuti dagli studi randomizzati potrebbero essere, quindi, difficilmente applicabili nella pratica clinica. Nel caso in cui il beneficio del trattamento sperimentale sia modesto rispetto al braccio di controllo, il rischio che l'efficacia osservata nelle condizioni controllate degli studi randomizzati sia minore nella pratica clinica, diventando trascurabile, aumenta [21]. Gli studi randomizzati si definiscono come studi interventistici, in cui il farmaco sperimentale viene testato su pazienti con lo scopo di rispondere ad un determinato quesito clinico o scientifico. Gli studi osservazionali, invece, sono basati esclusivamente sull'osservazione di una popolazione di pazienti, tramite la quale lo sperimentatore mira a raccogliere dati sugli effetti di un trattamento o intervento sulla salute dei pazienti senza manipolare le variabili di studio [18]. A questa categoria appartengono gli studi di *Real-World Evidence* (RWE). Le RWE sono evidenze

generate a partire dalla raccolta ed organizzazione dei dati *real-world* (RWD) generati a loro volta dai pazienti nel loro normale percorso diagnostico-terapeutico [22]. Gli studi di RWE sono caratterizzati da evidenti limitazioni rispetto agli studi randomizzati tra i quali: la presenza di *bias* di selezione dei pazienti, l'assenza di un braccio di controllo per valutare l'efficacia del trattamento e la presenza di un protocollo di monitoraggio e raccolta dati dei pazienti meno puntuale rispetto al protocollo previsto in uno studio randomizzato [21].

In ambito oncologico, o di patologie dove la vita del paziente è messa a serio rischio dalla malattia, esiste la possibilità di generare dati di RWE a seguito dell'impiego precoce di farmaci all'interno di usi compassionevoli o di programmi di accesso anticipato (*Expanded Access Program*, EAP). Questo tipo di programmi, aperti dalle aziende farmaceutiche in accordo con l'agenzia regolatoria, permettono al paziente di ricevere un farmaco sperimentale al di fuori di uno studio clinico a patto che vengano soddisfatte determinate condizioni. Tra queste: 1) il medicinale deve essere oggetto, nella medesima indicazione terapeutica, di studi clinici di fase III 2) devono essere stati pubblicati dati sull'efficacia e sicurezza del farmaco sufficienti a formulare una valutazione favorevole sul rapporto rischio/beneficio di quest'ultimo [27]. I dati generati nel corso di questi programmi ci consentono di effettuare una valutazione estremamente precoce dell'efficacia e sicurezza di un farmaco in un contesto di pratica clinica, precedentemente alla sua approvazione, fornendo ai clinici e all'autorità regolatorie ulteriori elementi su cui basare la valutazione del rapporto rischio/beneficio del farmaco. Gli studi di RWE rappresentano quindi un'importantissima fonte di dati e, nel caso di dati generati a seguito di programmi di uso compassionevole o EAP, sono la prima fonte di dati, in un contesto di pratica clinica, ove i pazienti presentano caratteristiche più eterogenee. Date queste premesse, lo scopo di questa tesi è quello di valutare quanto i risultati ottenuti da RWE a seguito di EAP siano sovrapponibili ai risultati ottenuti dai corrispondenti studi registrativi. Ipotizzando che la differenza fosse legata principalmente alla minore selezione dei pazienti inclusi nei programmi di uso compassionevole o EAP, si è ricercato ed applicato un metodo che permettesse di valutare la relazione tra differenza percentuale del numero di pazienti con ECOG PS > 1 e gli altri parametri che si è ritenuto possano impattare sull'efficacia e la tollerabilità dei farmaci. La definizione di ECOG PS è descritta dettagliatamente nel capitolo 2.2.

È stata, quindi, svolta una ricerca su quale fosse il miglior metodo da impiegare al fine di raccogliere e analizzare in maniera aggregata i dati di questi programmi, tenendo conto della loro natura prettamente retrospettiva che ha portato ad una revisione e meta-analisi della letteratura esistente degli ultimi 5 anni con lo scopo di raccogliere un campione di pubblicazioni

utile ad ottenere dati per le successive analisi. Il processo di selezione degli articoli, dell'analisi di qualità e varianza delle pubblicazioni così come le metodiche impiegate per lo svolgimento delle analisi di correlazione sono state riportate nel dettaglio nel capitolo dei metodi.

## **1.2 Medicina di precisione in oncologia: come l'ingresso delle terapie *target* nella pratica clinica ha influenzato il processo di approvazione di un farmaco**

Gli studi clinici sono la fase centrale della sperimentazione clinica di ogni medicinale poichè hanno l'obiettivo di verificare l'effetto di uno o più farmaci sperimentali, per una data patologia, o valutare l'efficacia e sicurezza di un farmaco, già approvato, in una indicazione terapeutica alternativa [1; 2]. Comunemente questo processo, assieme alla fase di valutazione pre-clinica, copre più di 10 anni di studio e ha come fine ultimo garantire l'ingresso del farmaco nella pratica clinica, come nuova AIC, o di permettere l'estensione dell'AIC di quest'ultimo ad una nuova indicazione.

Per tutta la seconda metà del secolo scorso, la terapia oncologica è stata basata essenzialmente sull'impiego di agenti citotossici, farmaci antineoplastici in grado di colpire in maniera specifica le cellule tumorali discriminandole da quelle sane sulla base del loro differente tasso di replicazione e le conseguenze biologiche che questo comporta. Il panorama terapeutico è rimasto più o meno costante fino alla fine degli anni '90, inizi anni 2000, quando, grazie allo sviluppo di nuove tecniche di diagnostica, la caratterizzazione molecolare del tumore del paziente è entrata a far parte per la prima volta della pratica clinica [4]. La possibilità di sfruttare le caratteristiche genomiche del tumore ha comportato un rapido sviluppo di nuove tecnologie per l'individuazione di bersagli molecolari e delle terapie a loro diretti [4]. Il concetto di medicina di precisione, sviluppatosi parallelamente, si è quindi inevitabilmente legato alla possibilità di sviluppare nuove terapie con l'obiettivo ultimo di trattare singoli tipi di tumore caratterizzati da specifiche aberrazioni molecolari attraverso un farmaco *ad hoc*[5].

Negli ultimi anni sono stati dimostrati sia i benefici sia le limitazioni di quest'approccio "*one drug, one gene, one disease*" [5]. Tuttavia, se da un lato, le terapie *target* hanno permesso di offrire un'opzione terapeutica efficace a pazienti precedentemente privi di alternative, dall'altro l'azione mirata di un farmaco su un singolo bersaglio cellulare è stata spesso associata ad una maggiore insorgenza di resistenze alla terapia. Allo stesso tempo lo spostamento del panorama terapeutico dovuto all'ingresso delle terapie *target* ha evidenziato le limitazioni dell'approccio opposto: la medicina "*one size fits all*", che presuppone che l'efficacia del trattamento sia equivalente in tutti i pazienti affetti dalla stessa patologia. Nonostante ciò, è innegabile che, per molti tipi di tumore, gli agenti citotossici *non-target* siano tutt'ora una componente fondamentale della terapia[5].

L'impatto dell'introduzione delle terapie *target* nel mercato farmaceutico è però evidente. Secondo quanto riportato da una recente pubblicazione, il numero di nuove molecole antitumorali approvate dall'FDA è passato infatti da 3,4 per anno tra il 2000 e 2004 a 15,2 tra il 2017 al 2022. Il numero di procedimenti di approvazione per singolo prodotto rimane complessivamente 0,7-1,4 ma, tra il 2015 e 2022, questo valore si è spostato a 1,96-2,87. Si può evidenziare come, l'evoluzione delle tecniche diagnostiche e lo spostamento verso un approccio diretto alla medicina di precisione, abbia comportato un netto incremento sia dello sviluppo di nuove molecole antitumorali sia del loro impiego in molteplici *setting* terapeutici [4]. A partire dai resoconti annuali dei risultati del *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP), anche in Europa si può osservare lo stesso andamento. Il CHMP ha infatti espresso, nel periodo dal 2015 e 2023, un'opinione positiva in media su 20,5 farmaci oncologici di cui 10,1 nuovi principi attivi. In particolare, si è passati da una media di 18,6 opinioni positive e 8,6 nuovi principi attivi approvati, tra 2015 e 2020, ad una media di 23 opinioni positive e 12 nuovi principi attivi approvati dal 2020 al 2023 [6-14].

Un altro aspetto riportato nella medesima pubblicazione è l'impiego della procedura di *Accelerated Approval*, istituita inizialmente da FDA per facilitare lo sviluppo di farmaci per il trattamento dell'HIV/AIDS. La frequenza di impiego di questa procedura regolatoria è rimasta all'incirca costante per tutto l'intervallo dal 2000 al 2022. Dato però l'incremento del numero di procedure di approvazione riscontrato negli ultimi anni, il numero di farmaci approvati grazie a questa procedura è notevolmente aumentato [4]. Nel caso di un *unmet clinical need*, la procedura di *Accelerated Approval* prevede si possa anticipare l'approvazione di un farmaco sulla base del raggiungimento di un cosiddetto *endpoint* surrogato. indicatore, quale un'immagine radiologica o un segno fisico, come il ripristino della funzionalità d'organo, che può essere ritenuto sufficiente a predire il beneficio clinico del medicinale ma senza misurarlo realmente. Accertamenti successivi assicureranno che il farmaco confermi il beneficio riscontrato. Se ciò non avverrà l'AIC correrà il rischio di essere ritirato [3].

A sua volta, ma solo molto più recentemente, EMA ha istituito la procedura di *Fast-Track Approval* a cui si associa generalmente una *Conditional Marketing Authorisation*. L'autorizzazione condizionata prevede che il farmaco ottenga un AIC, della durata di un anno, durante il quale il detentore di quest'ultimo è tenuto a soddisfare determinate richieste da parte di EMA con il fine di confermare che il rapporto rischio/beneficio sia mantenuto e raccogliere ulteriori dati a conferma [15]. Da quando è stato istituito a Novembre 2018, sono state autorizzate

mediante l'*Accelerated Approval* oltre 40 nuove molecole per il trattamento dei tumori solidi. approvazioni che sono state concesse per la maggior parte solo sulla base dei dati di tassi di risposte obiettive (*Objective Response Rate*, ORR) e preliminari analisi del profilo di sicurezza del farmaco [4]. Di queste approvazioni, oltre la metà è stata poi riconfermata, entro 3,1 anni (range 1,3-8,9) dalla data di *Accelerated Approval*, dopo aver dimostrato un beneficio clinico tramite studi randomizzati successivi [4].

È chiaro quindi che l'evoluzione verso una terapia sempre più diretta a rispondere ai bisogni specifici del paziente passa anche attraverso la presa di consapevolezza, da parte delle agenzie regolatorie, del fatto che i pazienti non possano attendere anni i risultati degli studi randomizzati per accedere ad una terapia, specialmente se il medicinale ha già dimostrato tassi di risposta elevati e un profilo di sicurezza maneggevole in studi di fase I/II [16].

Grazie all'avvento delle terapie *target* e lo sviluppo di tecniche di diagnostica sempre più efficaci nell'individuare alterazioni genomiche e *target* molecolari, il numero di farmaci oncologici approvati è aumentato notevolmente. Allo stesso tempo, l'istituzione di procedure regolatorie per favorire un più rapido accesso al farmaco è dipeso da un maggiore uso a fini registrativi di dati ottenuti nella fase precoce della sperimentazione clinica. Per poter usufruire di queste procedure rimane comunque la necessità di dimostrare che l'*unmet clinical need* sia talmente elevato da rendere il beneficio clinico dato dall'immediata disponibilità del farmaco maggiore del rischio dovuto all'incompletezza dei dati a supporto [15].

## 1.2 Caratteristiche e limitazioni degli studi randomizzati

Gli studi di fase III sono la fase più avanzata della ricerca clinica di un medicinale, prima del suo ingresso in pratica clinica. Hanno, infatti, generalmente lo scopo di dimostrare la reale efficacia del farmaco in via di sperimentazione nel contesto della patologia per la quale si vuole ottenere l'indicazione. L'approccio metodologico impiegato in questa fase sono i *Randomized Controlled Trial* [2]. È stato già definito come gli studi clinici si distinguano in due grandi categorie. Gli studi clinici interventistici, in cui partecipanti ricevono un farmaco secondo un protocollo predefinito e vengono monitorati per un determinato periodo di tempo al fine di raccogliere gli/l'*outcome(s)* d'interesse, e gli studi clinici osservazionali, in cui l'investigatore cerca di rispondere ad un quesito scientifico sulla base dell'osservazione di una popolazione di pazienti che non necessariamente ha ricevuto un trattamento sperimentale [17]. Gli RCT, appartenenti alla prima categoria, sono, inoltre, per definizione, studi clinici in cui è prevista l'assegnazione casuale del farmaco sperimentale o del trattamento di controllo ad ognuno dei partecipanti allo studio [17].

Una caratteristica specifica per cui gli RCT sono tutt'ora considerati il *gold-standard* del disegno degli studi clinici è che la randomizzazione dei pazienti costituisce la più forte prova di nesso di causalità tra l'esposizione al farmaco sperimentale e il beneficio clinico osservato dall'uso di quest'ultimo [17]. La randomizzazione garantisce che la differenza tra i due bracci sia data esclusivamente dall'esposizione o meno al farmaco in via di sperimentazione consentendo, di conseguenza, all'RCT di acquisire un'eccellente validità interna [18]. Questo ci permette, teoricamente, di giungere alla conclusione corretta sulla capacità del farmaco di generare un beneficio clinico maggiore allo standard di terapia. Tramite la randomizzazione, inoltre, i fattori confondenti che limitano la nostra capacità di interpretare correttamente il risultato vengono normalizzati sia che essi siano noti precedentemente sia che non lo siano, venendo equamente spartiti tra i due bracci [17].

Un altro aspetto fondamentale degli RCT è la loro natura controllata e prospettica, che consente di assicurare che, per tutti i pazienti arruolati nello studio, il dosaggio, la frequenza di quest'ultimo, la durata del trattamento e tutta una serie altri fattori siano monitorati e tenuti sotto controllo. Infine, se già la randomizzazione permette di ridurre al minimo la presenza di eventuali *bias* di selezione dei pazienti, il mascheramento o *blinding* in singolo o doppio cieco consente di rimuovere eventuali *bias* derivanti dalla conoscenza da parte del paziente o del medico del trattamento assegnato, aspetto non attuabile con altri approcci metodologici [17]. Il

protocollo con cui lo studio viene condotto è infine generalmente registrato e/o pubblicato al fine di garantire una completa trasparenza sull'eventuale presenza di deviazioni da quest'ultimo [18].

L'importanza che gli RCT ricoprono all'interno della ricerca clinica è anche conseguenza del fatto con sono supportati da una solida pianificazione dell'analisi statistica dei risultati. Pianificazione dell'analisi statistica che si basa innanzitutto sulla definizione del quesito clinico al quale lo studio vuole rispondere e sul quale il suo disegno sarà strutturato. Il quesito clinico o *endpoint* a cui si vuole rispondere deve essere un evento o un risultato che possa essere misurato in maniera obbiettiva così da poter essere comparato tra braccio di trattamento e braccio controllo. Il tempo a cui si valuta l'*endpoint* è altrettanto fondamentale[17]. La valutazione del raggiungimento di tale *endpoint* nello studio prevede, innanzitutto, la quantificazione della differenza che si vuole osservare tra i due bracci dello studio, a priori dall'inizio di quest'ultimo. Sulla base di questo, si definirà poi la dimensione del campione di pazienti che sarà necessario arruolare al fine di garantire sufficiente potenza statistica allo studio stesso. Prendendo d'esempio gli studi dell'area oncologica, l'obbiettivo di questi studi è convenzionalmente dimostrare che un dato medicinale offra un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto allo standard di terapia con cui è confrontato. Di conseguenza l'*endpoint* primario "di elezione" sarà dimostrare, attraverso l'*Overall Survival (OS)*, una differenza di rischio di decesso tra braccio di trattamento e quello di controllo. L'impiego di OS come endpoint necessita però di una dimensione campionaria molto elevata per ottenere la sensibilità desiderata. I tempi necessari all'arruolamento dei pazienti aumentano, così anche il tempo necessario ad ottenere un sufficiente numero di eventi per il raggiungimento dell'*endpoint*. Venendo misurata al decesso del paziente, inoltre, l'OS può essere influenzata dalle terapie che quest'ultimo ha ricevuto successivamente al periodo di sperimentazione. L'impiego di OS come endpoint primario di uno studio di conseguenza non consente di rispondere adeguatamente alle esigenze cliniche dei pazienti. La *Progression-Free Survival (PFS)*, o sopravvivenza libera da progressione, di conseguenza, è stata identificata come un valido surrogato del beneficio clinico, anche in quanto *endpoint* determinabile con tempistiche più brevi [19].

Nonostante gli evidenti pregi, gli RCT presentano diverse limitazioni. La prima è che lo studio è appositamente disegnato, fin dall'inizio, al fine di garantire l'adeguata sensibilità per verificare il raggiungimento dell'*endpoint* primario. Non necessariamente lo studio è quindi

adeguatamente “potenziato” per poter valutare con la stessa affidabilità altre differenze che si riscontrano tra i bracci dello studio. Inoltre, studi su patologie o tumori rari difficilmente possono essere condotti attraverso questo approccio metodologico. Data la minore prevalenza della malattia, l’arruolamento di un numero sufficiente di pazienti che permetta di osservare una differenza significativa tra i due bracci dello studio risulta complicato. Da un punto di vista etico, invece, il possibile sbilanciamento del beneficio clinico riscontrabile tra i due bracci rende la randomizzazione un’opzione non percorribile [18]. Infine, il fatto che gli RCT siano per definizione controllati implica che i pazienti arruolati nello studio debbano sottostare a diversi criteri di eleggibilità che hanno lo scopo di rendere la popolazione omogenea ma escludono dalla popolazione in studio tutti quei fattori estranei alla patologia che possano influenzare la misurazione del beneficio clinico.

Date le considerazioni fatte, gli studi clinici randomizzati rappresentano una situazione con condizioni ideali per la valutazione dell’efficacia di un trattamento. Tali condizioni comportano che i pazienti siano tendenzialmente esclusi se presentano specifiche comorbidità e/o abbiano un ECOG PS  $\geq 2$  [20]. Il beneficio clinico osservato all’interno dello studio non è quindi traducibile nella popolazione di pratica clinica, in quanto la popolazione arruolata nella sperimentazione clinica costituisce un gruppo di soggetti ideali all’interno della popolazione complessiva affetta da quella malattia. In altre parole ciò comporta che il beneficio clinico dato dal medicinale sia inevitabilmente differente nel momento in cui quest’ultimo viene adottato nella pratica clinica. Specialmente nel momento in cui il risultato emerso dallo studio clinico è modesto, cresce sensibilmente il rischio che il reale valore clinico del farmaco diventi trascurabile [21].

## 1.4 Real-world evidence: opportunità e limitazioni

Per i diversi fattori precedentemente evidenziati, la possibilità di un farmaco di essere approvato per un'indicazione terapeutica sulla base di dati precoci negli ultimi anni è cresciuta. In questo contesto, gli studi di *Real-World Evidence* (RWE), cioè studi delle evidenze derivanti dall'analisi strutturata dei dati prodotti dai pazienti nel loro normale percorso diagnostico-terapeutico, assumono un ruolo sempre più importante. Le RWEs sono generalmente definibili come evidenze derivanti dall'organizzazione dei *Real-World Data* e possono essere impiegate al fine di rispondere ad un quesito che non si è stati in grado di valutare precedentemente nella sperimentazione clinica. Allo stesso tempo la natura dei RWD è estremamente eterogenea in quanto eterogenee sono le fonti da cui possono avere origine: database clinici e amministrativi, registri di malattia, cartelle cliniche elettroniche, dati di dispositivi mobili etc. [22].

Le RWEs possono essere ottenute, da un punto di vista metodologico, tramite due modalità. Si definiscono RWEs primarie, nel caso in cui i dati vengano raccolti con lo specifico scopo di rispondere ad una determinata finalità di ricerca, mentre si definiscono RWEs secondarie nel caso in cui i dati impiegati siano stati raccolti originariamente per altre finalità. Entrambe le categorie di RWEs possono essere impiegate sia come evidenze generatrici di ipotesi, per successivi studi, sia ad integrazione delle informazioni fornite dalla sperimentazione clinica [18]. Nel dettaglio, le evidenze generate a partire dai RWD ci permettono di caratterizzare in modo più approfondito diversi aspetti. L'efficacia del trattamento in sottogruppi di popolazione poco espressi o esclusi dagli studi clinici, la trasferibilità delle tecniche diagnostiche impiegate in quest'ultimi nella pratica clinica e una valutazione più dettagliata del profilo di sicurezza del farmaco, specialmente a lungo termine, sono tra questi. Sono, inoltre, una fonte unica di informazioni in quei contesti dove, per come sono strutturati gli RCTs, quest'ultimi non sono eticamente un'opzione percorribile. Infine, rappresentano uno strumento utile a valutare il rapporto costo/beneficio di un medicinale in contesti economici specifici e di effettuare una valutazione dell'efficacia di quest'ultimo nel contesto di sequenza terapeutica, entrambe tematiche poco approfondibili all'interno dei tradizionali studi clinici [21]. Date queste premesse, il possibile impiego di queste evidenze a supporto dei processi decisionali delle agenzie regolatorie risulta un argomento di forte interesse.

A conferma di questo, EMA ha supportato, a partire dal 2022, la creazione del *Data Analytics and Real World Interrogation Network* (DARWIN EU) una piattaforma istituzionale con l'obiettivo di coordinare le richieste avanzate degli enti regolatori e le altre parti interessate

sull'argomento, al fine di portare avanti la discussione dell'importanza delle RWEs comparate con le evidenze prodotte dagli RCTs [23]. Sia FDA che EMA hanno poi, rispettivamente nel 2018 e 2019, sviluppato dei criteri di valutazione con lo scopo di definire delle linee guida sulla qualità delle RWEs, considerabili all'interno dei processi decisionali [24, 25]. Concretamente, però, l'utilizzo dei risultati degli studi di RWE nell'ambito regolatorio non è nuovo. Da decenni, infatti, queste vengono impiegate nella fase post-autorizzativa al fine valutare l'emersione di nuove segnalazioni sul profilo di sicurezza e nella gestione del rischio del farmaco.

In una recente pubblicazione, che aveva come obiettivo valutare l'impiego delle RWEs nei processi decisionali, è stato riportato che, in EMA, tra il Gennaio 2018 e Dicembre 2019, su 117 richieste di rilascio di AIC e 36 estensioni di indicazione, rispettivamente 63 e 28 di queste contenevano al loro interno almeno un riferimento a studi di RWE. Confermando che questi studi non sono comunemente impiegati nei processi decisionali, nelle domande di rilascio di AIC esaminate, solo nel 31,7 % (% = 20/63) dei casi lo studio di RWE era stato inserito già in fase pre-autorizzativa e solo nel 4,8 % (% = 3/63) come maggiore studio a supporto. Si conferma, inoltre, lo scopo per cui questi studi sono stati impiegati, in quanto indicavano come loro obiettivo principale l'analisi del profilo di sicurezza nell'87,3 % (% = 55/63) dei casi [26]. La limitazione principale riportata dall'autore è stata, però, che non fossero definite, all'epoca dell'analisi, dei criteri sulla cui base identificare l'impiego di RWE e RWD nelle domande di rilascio di AIC.

È necessario considerare che ci sono molti fattori da tenere in considerazione per poter includere i risultati di studi osservazionali di RWE come dati a supporto all'autorizzazione in commercio [19; 20]. Facendo un esempio, è fondamentale che, anche eventualmente a seguito di consultazione scientifica del CHMP, gli studi di RWE siano opportunamente disegnati per contenere le limitazioni metodologiche che li caratterizzano [26]. Prima fra queste è che, data la natura non controllata di questi studi, la qualità delle fonti, della raccolta dei dati e la loro verifica è sicuramente minore rispetto a quella degli RCTs. Oltre a questo, a differenza del *gold-standard* che questi costituiscono, la mancanza della randomizzazione impedisce di rimuovere i *bias* di selezione che inevitabilmente si osservano nel processo di assegnazione di un trattamento ad un paziente nella pratica clinica [21]. Infine, è chiaro che le informazioni aggiuntive che gli studi di RWE possono eventualmente fornire sul confronto di sequenze terapeutiche e il rapporto costo/beneficio sono valide solamente nel contesto dell'organizzazione sanitaria in cui sono state valutate [21]. La stessa valutazione dell'efficacia

di un trattamento rispetto ad un altro, in setting di patologia dove un RCT non è stato svolto, non dovrebbe, dunque, basarsi esclusivamente sulle evidenze degli studi osservazionali di RWEs perchè il confronto è basato esclusivamente su prove caratterizzate da evidenti *bias* [21]

Si può ipotizzare che, dato gli impegni presi e l'importanza attribuita alle RWEs, in futuro, potranno essere generate sufficienti evidenze per guidare l'impiego delle RWE da parte di EMA e altri enti regolatori, favorendo in ultima analisi un accesso ai farmaci incentrato sui pazienti in collaborazione con i sistemi sanitari locali [26]. Quello che emerge però valutando il contesto attuale è che esista tutt'ora una evidente contrapposizione tra “affidabile” (randomizzato, staticamente pianificato e prospettico) e “inaffidabile” (retrospettivo e con bias).

## **1.5 Impiego di farmaci in via di sperimentazione tramite programmi di uso compassionevole o EAPs**

Esistono diverse modalità tramite le quali i pazienti possono accedere ad un farmaco prima del rilascio dell'AIC o per un indicazione terapeutica non inclusa in quest'ultimo. In Italia, in particolare, esistono leggi *ad hoc* che normano questa modalità di impiego. La Legge 648/1996, che prevede, previo parere favorevole della Commissione Tecnico-Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'erogazione a carico del Sistema Sanitario Nazionale di medicinali per un'indicazione diversa da quelle autorizzate, e i programmi di uso compassionevole [28]. In Italia la disciplina dell'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica è normata dal D.M. 7 Settembre 2017. Il quale definisce come uso compassionevole “la fornitura a titolo gratuito da parte dell'azienda farmaceutica produttrice di medicinali non ancora autorizzati o medicinali provvisti di AIC per indicazioni diverse da quelle autorizzate”. L'uso compassionevole secondo il seguente decreto si distingue in due categorie: i programmi di uso terapeutico e l'uso terapeutico nominale. I programmi di uso terapeutico precoce, o EAP, sono intesi come l'impiego di medicinali “nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti sulla base di un protocollo clinico ben definito ed identico per tutti i pazienti”. L'uso terapeutico nominale è inteso, invece, come l'impiego di medicinali “nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per singolo paziente, in base alle evidenze scientifiche e non sulla base di un protocollo clinico definito”. La richiesta del medico all'azienda farmaceutica dovrà essere dettata da tre condizioni: 1) che non ritenga esistano valide alternative terapeutiche per la patologia o le condizioni di malattia che pongono in pericolo di vita il paziente; 2) non ritenga possa essere incluso all'interno di una sperimentazione clinica 3) per pazienti che hanno beneficiato da una sperimentazione clinica, al fine di garantire la continuità terapeutica [27].

L'apertura di un programma di uso compassionevole è a sua volta subordinata a diverse condizioni: 1) Il farmaco deve essere oggetto di una sperimentazione, nella medesima indicazione terapeutica, in studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o di studi clinici già conclusi di fase seconda 2) i dati da queste pubblicate devono essere sufficienti a formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e sicurezza del medicinale 3) in caso di malattie e tumori rari, l'uso compassionevole può essere aperto “se disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi, che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella

per la quale si richiede l'uso compassionevole". In questo caso specifico, la possibilità di osservare un beneficio clinico dovrà essere fondata sul meccanismo d'azione e degli effetti farmacodinamici del farmaco [27].

Le aziende farmaceutiche che intendono attivare programmi di uso compassionevole devono informare preventivamente AIFA, del medicinale e del periodo in cui quest'ultimo sarà messo a disposizione gratuitamente. Il D.M 7 Settembre 2017 recepisce in quanto riportato fin ora le linee guida EMA "*Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) N. 726/2004*" basate anch'esse su quanto definito dall'Art. 83 del Regolamento (EC) No 726/2004. Queste linee guida sono state adottate per facilitare l'accesso dei pazienti ai programmi di uso compassionevole nell'Unione europea e favorire un comune approccio riguardante le condizioni d'uso, di distribuzione e la popolazione *target* per l'uso compassionevole di medicinali non ancora autorizzati. Il coordinamento e l'implementazione dei programmi di uso compassionevole resta però a livello europeo di competenza dei singoli stati membri, i cui enti regolatori locali sono tenuti a segnalare la messa a disposizione del farmaco, attraverso l'uso compassionevole, all'EMA [29]. Essendo la competenza legislativa dell'uso compassionevole delegata alle singole agenzie regolatorie locali, sono presenti delle discrepanze normative tra i singoli stati [27]. In Italia, infatti, a differenza di altri stati, la richiesta d'accesso all'uso compassionevole di un medicinale deve essere previamente sottoposta all'opinione del Comitato Etico, a cui afferisce il centro o medico che fa richiesta. La richiesta deve essere corredata di tutti dati necessari a concedere l'uso compassionevole e dalla conferma da parte dell'azienda produttrice del medicinale della disponibilità alla cessione gratuita di quest'ultimo nel periodo del programma [28].

La significatività dell'uso compassionevole di medicinali, in aree terapeutiche come l'oncologia, trova riscontro, indipendentemente dalle norme che lo regolano nel singolo paese, anche nell'Art. 37 della Dichiarazione di Helsinki, secondo la quale: "nel trattamento del singolo paziente, quando non esistono comprovati interventi o altri interventi noti si sono rilevati inefficaci, il medico, dopo aver richiesto il parere di esperti, con il consenso informato del paziente o di un rappresentante legalmente autorizzato, può utilizzare un intervento non comprovato se, a suo giudizio, offre la speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare la sofferenza del paziente" [30].

È importante segnalare, al fine di comprendere perchè sono stati esclusi dall'analisi programmi condotti nella loro interezza al di fuori della giurisdizione EMA, che rispetto ad altre agenzie

regolatorie la definizione di uso compassionevole e EAP differiscono. Per FDA, infatti, la definizione di uso compassionevole ed EAP coincidono. La definizione di EAP di FDA e di altre agenzie regolatorie invece non coincide con quella europea in quanto non consente l'inclusione di pazienti che hanno già tratto beneficio all'interno di una sperimentazione clinica. La definizione europea di EAP è infatti definita da quest'ultime come studio *Open-label Extension* [31]. Inoltre, i dati relativi all'uso del medicinale tramite questa modalità possono essere impiegati a supporto della procedura di autorizzazione all'immissione al commercio, per EMA. Nel precedente decreto D.M 8 Maggio 2003 era previsto che l'azienda farmaceutica fornisse il farmaco sulla base di un protocollo in cui fossero adeguatamente documentate le "modalità di raccolta dati, secondo la logica di uno studio osservazionale". Permettendo all'EAP di perseguire non solo un obiettivo terapeutico, ma anche fornire evidenze sulla base della raccolta di dati di efficacia e del profilo di sicurezza del farmaco osservata in quest'ultimo [31].

L'EAP è quindi per la normativa italiana ed europea oggetto di una gestione molto più simile a quella di uno studio clinico. Sempre secondo quanto riportato dal D.M. 7 Settembre 2017, nel momento della sottomissione della richiesta di uso compassionevole, come programma di uso terapeutico, al Comitato Etico è necessario allegare sia il protocollo clinico sulla cui base sarà somministrato il medicinale sia la modalità della raccolta dei dati dei pazienti inclusi [27]. Sarà di conseguenza presente un medico che fungerà da *clinical investigator*, il quale sarà responsabile della sottomissione del protocollo di studio alle autorità competenti. Inoltre, a differenza di uno studio clinico sponsorizzato, lo sponsor nell'EAP può prendersi carico esclusivamente del costo del farmaco sperimentale e non delle terapie *add-on* e del costo di gestione del paziente [31].

L'uso compassionevole di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica consente ai pazienti di accedere ad un'opzione terapeutica da cui potenzialmente possono trarre beneficio. Dato l'interesse delle agenzie regolatorie sugli studi di RWE, i dati da essi prodotti risultano quindi non trascurabili. Specialmente in aree terapeutiche come l'oncologia, dove l'*unmet need* dei pazienti di accedere a nuove terapie è costante, l'apertura di programmi di uso compassionevole è una pratica frequente. Conseguentemente in quest'area costituiscono un'importante fonte di RWD e di RWE. Capire quali informazioni e di che qualità, questi programmi siano in grado fornirci diventa di grande interesse poichè si possono generare dati utili ad effettuare una valutazione precoce dell'efficacia e sicurezza del medicinale nella pratica clinica.

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 Identificazione degli studi eleggibili

L'identificazione degli studi eleggibili per l'analisi è stata effettuata a partire da una ricerca della letteratura esistente sulla raccolta dati derivante da programmi di uso compassionevole o in EAP di un farmaco per la terapia di patologie oncologiche. La ricerca è stata effettuata tra Giugno 2023 e aggiornata a Settembre 2023 al fine di identificare tutti gli articoli che potessero risultare in linea con lo scopo di questa analisi, quindi articoli che presentassero i dati raccolti da una popolazione di pazienti trattati all'interno di programmi di uso compassionevole, uso nominale o da *Expanded Access Program*. Gli articoli raccolti di conseguenza comprendono sia studi prospettici a coorte, raccolte di dati osservazionali retrospettive e dati generati a partire da programmi di uso compassionevole pubblicati da Gennaio 2018 a Settembre 2023 in PubMed, Cochrane Library ed EMBASE. Parallelamente è stata condotta una ricerca attraverso ClinicalTrials.gov con lo scopo di identificare eventuali "*Expanded Access Studies*" di cui fossero stati pubblicati i dati e riconducessero a ulteriori pubblicazioni nello stesso intervallo temporale. La ricerca è stata condotta nei diversi database attraverso le seguenti stringhe di ricerca: ("*real-world*" or "*expanded-access program*") and (*cancer or carcinoma or tumor*); ("*real-world*" or "*compassionate use*") and (*cancer or carcinoma or tumor*); ("*expanded-access program*" or "*compassionate use*") and (*cancer or carcinoma or tumor*); ("*real-world*" or "*managed-access program*") and (*cancer or carcinoma or tumor*); ("*real-world*" or "*named patient program*") and (*cancer or carcinoma or tumor*). Le pubblicazioni correlate a "*Expanded Access Studies*" identificate tramite ClinicalTrials.gov, non pubblicate nell'intervallo temporale esaminato, sono state escluse. Precedentemente all'esclusione sono state però impiegate, in PubMed, per condurre un ricerca tra articoli simili o che eventualmente le citassero, in modo da identificare eventuali pubblicazioni nell'intervallo temporale esaminato. Sono stati definiti successivamente dei criteri di eleggibilità per la revisione degli articoli individuati. In particolare sono stati esclusi tutti gli articoli che:

1. Presentassero dati di studi clinici di fase I-IV o risultati di studi condotti su popolazione pediatrica.
2. *Case-report*, pubblicazioni costituite da un dettagliato rapporto della storia clinica di uno o più pazienti particolarmente di interesse per le caratteristiche peculiari che questo o questi presentano.

3. Altre pubblicazioni che non riportassero i dati ottenuti da un singolo programma di uso compassionevole.
4. Tutti i programmi di uso compassionevole per il trattamento di neoplasie ematologiche, poichè i parametri di valutazione dell'efficacia e del profilo di sicurezza differiscono dalle neoplasie solide.
5. Tutte le pubblicazioni che riportassero un'analisi dei risultati ad un *follow-up* inferiore ai 6 mesi dall'inizio del trattamento e/o su una popolazione inferiore ai 50 pazienti.

Da questa prima selezione sono stati successivamente esclusi i *record* duplicati intesi come articoli che presentassero l'analisi dei risultati di un sottogruppo di pazienti già inclusa in un altro articolo o la/le versioni meno aggiornate dei risultati di quest'ultimo. Per garantire l'omogeneità da un punto di vista normativo sulla modalità di accesso al programma da parte del paziente, infine, non sono stati presi in considerazione, per l'analisi, i programmi di uso compassionevole condotti nella loro interezza al di fuori della giurisdizione dell'EMA. Come riportato nel capitolo 1.5, la definizione di uso compassionevole, inteso come EAP, differisce rispetto a quella di altre agenzie regolatorie. Sono stati quindi analizzati solo programmi di uso compassionevole condotti all'interno dell'*European Economic Area* (EEA) o svolti a livello globale con inclusione di pazienti appartenenti a nazioni di quest'ultima. Gli articoli così identificati sono stati sottoposti ulteriormente ad un'analisi di qualità con lo scopo di ottenere un campione di articoli omogeneo che potessero essere adeguati per un lavoro di metanalisi.

A seguito dell'analisi della qualità dello studio, descritta nel capitolo 2.3, gli articoli eleggibili per l'analisi sono stati revisionati nella loro interezza con lo scopo di identificare gli studi registrativi corrispondenti citati dall'articolo. Questi sono stati a loro volta revisionati, definendo, come studi registrativi, studi clinici di fase III e/o fase I/II i cui dati sono stati impiegati a supporto dell'approvazione del farmaco. Come già avvenuto per gli articoli riguardanti i programmi di uso compassionevole, sono stati applicati dei criteri di eleggibilità che hanno portato alla selezione solo di studi:

1. Condotti nella medesima indicazione terapeutica e con la schedula di trattamento riportata nel programma di uso compassionevole.
2. Sperimentazioni cliniche che avessero arruolato almeno 50 pazienti nel braccio di sperimentale o complessivamente, se non randomizzate.
3. *Follow-up* all'analisi di almeno 6 mesi.

Ulteriormente, sulla base del codice *National Clinical Trial* (NCT) di quest'ultimi, sono state identificate le diverse pubblicazioni con lo scopo di ottenere il dato più aggiornato e la maggiore completezza possibile dei parametri ricercati.

## 2.2 Raccolta dei Dati

La premessa sulla cui base i dati dei programmi di uso compassionevole sono stati estrapolati era quella, inanzitutto, di ottenere un quadro chiaro dei dati che effettivamente vengono raccolti da quest'ultimi. Ulteriormente a questo, la raccolta dei dati è stata effettuata considerando quali dati sono ritenuti di interesse nell'area oncologica, indipendentemente dalla neoplasia esaminata. Conseguente sono stati estrapolati, ove disponibili, i dati riguardo:

- L'area geografica in cui programma è stato aperto (UE o GBL).
- Tipologia di programma.
- L'indicazione terapeutica per cui è stato aperto.
- Il periodo di inclusione dei pazienti esaminati nel programma.
- Il numero di pazienti.
- La mediana di *progression-free survival* (PFS) e di *overall survival* (OS) con il corrispondente intervallo di confidenza del 95% (95% CI).
- L'*objective response rate* (ORR) e il *disease control rate* (DCR).
- Il tasso di sopravvivenza a 12 mesi (*12-months OS rate*).
- La durata mediana del follow-up
- Il tipo di terapia ricevuta.

Sono state, inoltre, raccolte le caratteristiche dei pazienti all'inizio del trattamento al fine di valutare se ci fossero discrepanze in termini di popolazione eleggibile tra il programma di uso compassionevole e lo studio registrativo corrispondente. Le caratteristiche raccolte includevano:

- Il numero di linee precedenti di terapie antineoplastiche ricevute.
- L'età mediana.
- La percentuale di pazienti di sesso maschile.
- Lo stadio alla diagnosi.
- Distribuzione della frequenza dei siti metastatici.

Una delle ipotesi che questo studio voleva verificare era se l'inclusione di pazienti con ECOG PS >1 nei programmi di uso compassionevole potesse essere associata ad una variazione dei risultati ottenuti rispetto agli studi clinici registrativi di riferimento. Il *Performance Status* (PS) è uno dei fattori più importanti nella cura delle neoplasie. Ha infatti un ruolo sia nel definire la prognosi del paziente sia nella determinazione dell'idoneità di quest'ultimo a ricevere uno specifico trattamento. Il PS è definito da un punteggio che ha lo scopo di descrivere la capacità del paziente di svolgere le attività quotidiane (*Activities of Daily-Living*; ADL) in autonomia e che complessivamente definisce la "funzionalità" di quest'ultimo. È, inoltre, un parametro che può subire variazioni nel tempo, peggiorando alla progressione della malattia o migliorando in seguito alla risposta al trattamento e alla riduzione della sintomatologia legata a quest'ultima [158]. Negli studi clinici dell'area oncologica il PS è conseguentemente spesso impiegato come criterio di esclusione [33]. Questo in quanto, da un punto di vista etico, l'uso di un farmaco antitumorale sperimentale in pazienti con peggiore PS potrebbe peggiorare ulteriormente le loro condizioni di salute, anziché migliorarle. Da un punto di vista metodologico, invece, questi pazienti hanno problematiche concomitanti alla malattia, valutata nella sperimentazione, che possono condizionare la corretta misurazione del beneficio clinico del trattamento sperimentale. Comunemente, Karfnosky ed ECOG *score* sono le scale di valutazione più impiegati per la definizione del PS di un paziente. Il Karfnosky *score* [34] usa un punteggio da 0 a 100 per definire la capacità del paziente di svolgere le attività quotidiane e l'assistenza di cui necessita. L'ECOG *score* si basa, invece, su una scala di valutazione su 5 punti [35] e, data la sua più facile interpretabilità ed utilizzo, negli anni è diventato la scala di valutazione più comunemente impiegata da parte dei clinici [33]. Nella tabella qui riportata (Tabella 1; [35]) sono riportati i criteri di valutazione impiegata per il punteggio ECOG.

ECOG PERFORMANCE STATUS
0 - Pienamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività precedenti alla malattia senza limitazioni.
1 - Limitato nelle attività fisicamente faticose, ma deambulante e in grado di svolgere lavori di natura leggera o sedentaria, ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio
2 - Ambulante e in grado di prendersi cura di sé, ma non in grado di svolgere alcuna attività lavorativa; in movimento per oltre il 50% delle ore di veglia.
3 - Capacità di prendersi cura di sé solo in misura limitata; confinato a letto o su una sedia per più del 50% delle ore di veglia.
4 - Completamente disabile; non può svolgere alcuna attività di cura autonoma; totalmente confinato a letto o su una sedia.
5 - Morto

Tabella 1 Ottenuta a partire dai parametri forniti dall'articolo [35]

A seguito della revisione dei dati, è stato ipotizzato, sulla base di quanto noto, che la variabile con l'impatto maggiore sulla differenza riscontrata tra i risultati degli studi clinici rispetto ai programmi di uso compassionevole potesse essere il PS. Dato quanto riportato in Tabella 1, si può supporre che i pazienti con un ECOG *score* più alto siano pazienti con maggiore carico di malattia, potenzialmente affetti da diverse comorbidità indipendenti da quest'ultima [33]. Soggetti, quindi, tendenzialmente si

osserva una maggiore incidenza di eventi avversi di grado elevato ed un maggiore frequenza di discontinuazione del trattamento, sia per progressione di malattia che a causa di eventi avversi [33]. Su queste considerazioni, le variabili correlate sono state valutate al fine di determinare quali fossero maggiormente impattate dalla presenza di un maggior numero di pazienti con ECOG PS scaduto. È stato, quindi, calcolata, sulla base delle informazioni disponibili, la percentuale di *Treatment-Related Adverse Events* (TRAEs) di grado  $\geq 3$  sul totale dei TRAEs segnalati [ $\text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}}$  (%)], l'incidenza di TRAE di grado  $\geq 3$  nella popolazione in studio [ $\text{N}_{\text{TRAE}_{3+}}/\text{N}_{\text{tot}}$  (%)], la percentuale di pazienti che hanno discontinuato il trattamento a causa di un evento avverso di qualsiasi grado [ $\text{N}_{\text{AELD}}/\text{N}_{\text{tot}}$  (%)] e, infine, la percentuale di pazienti con *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) 0/1 e  $> 1$ . Tutti i dati raccolti sono stati estrapolati riportando le numeriche da cui sono state calcolate.

Parallelamente alla raccolta dei dati dei programmi di uso compassionevole, sono stati raccolti, con le stesse modalità, i dati degli studi clinici registrativi di riferimento secondo le modalità descritte nel paragrafo 2.1. Come citato precedentemente, allo scopo di ottenere i dati più completi possibili per la successiva analisi, per ogni studio clinico è stato riportato il codice NCT e, tramite quest'ultimo, i diversi articoli pubblicati per la medesima sperimentazione clinica sono stati revisionati valutando esclusivamente i dati del braccio sperimentale.

Gli articoli raccolti sono stati suddivisi sulla base dell'indicazione terapeutica e della tipologia di studio (registrativo vs RWE).

Sono stati presi in esame i seguenti parametri:

- i dati relativi al profilo di sicurezza precedentemente identificati;
- il tasso di risposta (sia ORR che DCR);
- le caratteristiche dei pazienti all'inizio del trattamento (percentuali di ECOG PS 0/1 e ECOG >1).

Per ciascuna patologia è stata, quindi, calcolata la media dei valori osservati per ciascun parametro negli studi registrativi e la media di quelli negli studi RWE. Il raggruppamento dei risultati come valore medio si è reso necessario al fine di ottenere un numero di valori equivalenti per la valutazione della sovrapponibilità e l'analisi di correlazione, la quale richiedeva il confronto diretto delle variabili analizzate. Successivamente le due medie sono state confrontate in termini percentuali, permettendo così di valutare la discrepanza dei risultati dei programmi di uso compassionevole rispetto ai risultati degli studi registrativi nella medesima indicazione. Tale analisi è servita ad osservare per quali indicazioni e per quali parametri si osservasse una differenza maggiore tra le due tipologie di studi.

### **2.3 Analisi di qualità degli studi eleggibili**

Nel paragrafo 1.4, è stato evidenziato come gli studi di RWE siano una tipologia di studi i cui risultati derivano dall'analisi strutturata di dati di natura eterogenea. La definizione RWD, infatti, identifica un insieme estremamente diversificato di informazioni generate dal paziente nel corso del suo percorso diagnostico-terapeutico. Conseguentemente, gli studi di RWE possono basarsi su una raccolta di dati, sia prospettica sia retrospettiva, derivanti dall'osservazione del paziente nella pratica clinica [22]. La qualità delle evidenze generate da questo tipo di studi risulta, quindi, egualmente molto eterogenea. È stato quindi ritenuto necessario, al fine di ottenere un campione di pubblicazioni, omogenee dal punto di vista qualitativo, procedere ad una valutazione della qualità delle evidenze degli articoli selezionati attraverso uno strumento di valutazione critica.

Questo frangente ha richiesto la risoluzione di una problematica di fondo. Dato il recente interesse per questa tipologia di studi, gli strumenti comunemente impiegati per la determinazione della qualità e l'utilizzo degli studi all'interno di una meta-analisi, non sono specificamente disegnati per valutare gli studi di RWE [37]. Questi *tools* di valutazione, inoltre, sono strumenti impiegati per verificare la completezza dei risultati ottenuti da uno studio, ma

non sono utili a valutare direttamente la qualità delle evidenze fornite da quest'ultimi, in un confronto con altre pubblicazioni all'interno di una meta-analisi [37]. È stato, quindi, necessario riferirsi alla letteratura al fine di determinare quale *tool* fosse il più adatto ad effettuare la selezione degli studi sulla base della qualità. Il primo *tool* testato, tra le possibili opzioni, è stato la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) uno strumento di valutazione della qualità per gli studi non-randomizzati basato su tre aree di valutazione: la selezione della popolazione dello studio, la comparabilità dei gruppi inclusi e l'accertamento dell'esposizione o dell'*outcome* di interesse [38]. Questa scala di valutazione permette di valutare solo studi caso-controllo, esclusi nel processo di selezione come studi *Case-report*, e studi di coorte, definizione applicabile solo ad alcuni degli studi eleggibili. Un altro *tool* valutato è stato *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) [39]. Una *checklist* spesso richiesta da parte degli editori per la pubblicazione di studi osservazionali, ma che risulta non applicabile agli studi osservazionali di RWE. Infine, è stato testato il *tool REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data* (RECORD) [40] che permette di estendere la STROBE *checklist* agli studi di RWE ma, in quanto *checklist*, risulta complessivamente più adatta alla valutazione della completezza delle informazioni fornite che alla determinazione della qualità delle evidenze ottenute da quest'ultime. Queste prove hanno portato, infine, alla scelta di impiegare, per l'analisi della qualità delle pubblicazioni, il *tool Assessment of Real-World Observational Studies* (ArRoWS) [37] uno strumento di valutazione basato su 16 quesiti di cui 9 "*core-items*" e 7 "*design-specific*", distinti a seconda che il disegno dello studio fosse uno studio di coorte, uno studio caso-controllo e/o uno studio di efficacia comparativa o studi su database elettronici.

I "*core items*" a loro volta sono suddivisi nelle diverse aree di interesse qui sotto evidenziate:

1. Rilevanza clinica del quesito o obiettivo della ricerca;
2. Rappresentatività del campione;
3. Affidabilità delle misure di esposizione e di esito;
4. Aggiustamento statistico per i fattori confondenti;
5. Appropriatezza dell'analisi statistica;
6. Riconoscimento e minimizzazione di eventuali *bias*;
7. Riconoscimento dei limiti per le inferenze basate sull'impiego di dati osservazionali;

Secondo la procedura prevista dal manuale del *tool* [37] ad ogni quesito, compresi i quesiti "*design-specific*", è stata fornita una risposta come *Good/Moderate/Poor/Unclear* ad eccezione

dei quesiti relativi alla indicazione del calcolo della dimensione del campione e della misura dell'incertezza i quali richiedevano una risposta come *Yes/No/Unclear*. La procedura di ArRoWS prevedeva che le risposte ai quesiti fossero date dallo sperimentatore, una volta dopo aver letto l'articolo in esame, sulla base del proprio giudizio. Le risposte fornite avrebbero dovuto poi essere impiegate per attribuire una valutazione complessiva allo studio e alla sua capacità di produrre RWEs affidabili. La procedura ArRoWS presentava delle linee guida su come effettuare la valutazione complessiva e attribuire un punteggio a quest'ultima:

- **“Good”**: Nessun difetto critico e difetti minori adeguatamente controllati; lo studio fornisce evidenze clinicamente rilevanti e di alta qualità del mondo reale.
- **“Moderate”**: Nessun difetto critico e difetti minori non adeguatamente controllati: lo studio fornisce prove reali, ma di utilità limitata.
- **“Poor”**: Uno o più difetti critici: lo studio non fornisce prove affidabili del mondo reale.

Dato che la risposta ai singoli quesiti avrebbe dovuto essere fornito sulla base del giudizio dello sperimentatore, è stato ritenuto necessario definire dei criteri più oggettivi sui quali basare le risposte. I seguenti criteri sono stati elaborati tenendo in considerazione sia le specifiche caratteristiche dei programmi di uso compassionevole, del loro ruolo come RWE, sia delle linee guida fornite da ArRoWS per la valutazione complessivo dello studio. I criteri sulla cui base sono state date le risposte sono stati qui descritti (Tabella 2; [37]):

	<b>Good</b>	<b>Moderate</b>	<b>Poor</b>	<b>Unclear</b>
<b>Il quesito della ricerca o i suoi obiettivi risultano chiari?</b>	È evidenziato un chiaro unmet need nella popolazione interessata dal programma	L'unmet need è presente ma esistono soluzioni terapeutiche già approvate per la popolazione interessata dal programma	Non è stato evidenziato l'unmet need per cui il programma è stato aperto	NA
<b>Il campione dello studio è rappresentativo della popolazione target?</b>	La popolazione <i>target</i> , i criteri di inclusione ed esclusione, le fonti dei dati, il metodo di reclutamento e il response rate sono riportati e ben definiti.	Uno di questi parametri non è ben definito o non riportato. Gli autori lo evidenziano e provvedono a giustificarlo.	Uno o più di questi parametri non è ben definito o non riportato. Gli autori non lo evidenziano ne forniscono una giustificazione.	Per motivazioni specifiche relative al programma queste informazioni non sono state raccolte.

<b>Le variabili di esposizione sono chiare ed appropriatamente descritte?<sup>1</sup></b>	Le variabili di esposizione al trattamento dei pazienti sono ben definite e riportate direttamente dall'investigatore	Le variabili di esposizione dei pazienti sono ben definite e riportate indirettamente dall'investigatore (es. <i>Patient-reported</i> )	Le variabili di esposizione non sono riportate	Le variabili di esposizione non sono ben definite. Non è possibile accertare se sono state riportate dall'investigatore o meno
<b>I risultati sono definiti chiaramente ed appropriati?</b>	I risultati dello studio sono ben definiti, sono correlati al quesito di ricerca, la loro scelta risulta ovvia dato il contesto terapeutico o è adeguatamente giustificata. Sono misurati sulla base di parametri di valutazione suggeriti dalle linee guida internazionali	I risultati dello studio sono ben definiti, sono correlati al quesito di ricerca, la loro scelta non risulta ovvia dato il contesto terapeutico ma è adeguatamente giustificata. Sono misurati sulla base di parametri di valutazione suggeriti dalle linee guida internazionali	I risultati dello studio non sono ben definiti o non risultano correlati al quesito di ricerca, la loro scelta non risulta ovvia dato il contesto terapeutico e non è adeguatamente giustificata.	Non è chiaro quale fosse il risultato che lo studio volesse raggiungere. Non è possibile determinarne la coerenza e validità
<b>I fattori confondenti chiaramente definiti ed appropriati?<sup>2</sup></b>	I fattori confondenti sono stati individuati ed adeguatamente segnalati. L'autore attraverso i criteri di esclusione ed inclusione del programma ha provveduto a mettere in atto misure per il loro contenimento.	I fattori confondenti sono stati individuati ed adeguatamente segnalati. Sono stati definiti dei criteri di inclusione ed esclusione del programma non tali però assicurare completamente il loro controllo	I fattori confondenti non sono stati adeguatamente segnalati. Ne i criteri di inclusione ed esclusione del programma sono sufficienti ad assicurare il loro controllo	Non sono stati riportati o non si riescono ad individuare fattori confondenti nel programma. I criteri di inclusione ed esclusione non sono ben definiti.
<b>Le analisi statistiche sono chiaramente definite ed appropriate?</b>	Nei limiti dati dalla natura osservazionale degli studi RWE, l'analisi statistica risulta ben pianificata nelle tempistiche e modalità. Le caratteristiche dei pazienti sono state ben descritte ed è stata prevista un'analisi di sensibilità	L'analisi statistica è esclusivamente di natura descrittiva, sufficiente però ad una adeguata valutazione dei risultati. Le caratteristiche dei pazienti sono state ben descritte non è stata prevista un'analisi di sensibilità	Le caratteristiche dei pazienti non sono riportate in modo completo. L'analisi statistica non consente di limitare la perdita di dati o di pazienti nel follow-up. Non è stata prevista un'analisi di sensibilità	Non ci sono riferimenti ad una pianificazione dell'analisi statistica di qualsiasi natura.

<b>Le limitazioni dello studio sono definite ed appropriatamente evidenziate?</b>	Le limitazioni dello studio sono state segnalate da parte dell'autore, il quale ha inoltre messo in atto misure volte a minimizzare i potenziali bias ed inferenze date dalla natura osservazionale delle evidenze raccolte	Le limitazioni dello studio sono state segnalate da parte dell'autore. I bias e le inferenze date dalla natura osservazionale delle evidenze sono state considerate ma non contenute	L'autore non ha segnalato alcuna limitazione dello studio. La natura osservazionale delle evidenze raccolte non è stata identificata come un potenziale bias o inferenza nell'interpretazione del risultato	Non è chiaro quali siano le limitazioni dello studio a causa della poca chiarezza nella definizione del protocollo e/o di altri parametri.
<b>Gli autori hanno tratto conclusioni appropriate dai risultati ottenuti?</b>	Le conclusioni tratte dall'autore sono appropriate, non generalizzate e non condizionate da eventuali inferenze. Le conclusioni tratte sono allineate con il quesito clinico a cui lo studio voleva rispondere.	Le conclusioni tratte dall'autore sono appropriate, non sono generalizzate. L'autore riporta delle limitazioni dovute alla presenza di inferenze nell'interpretazione dei risultati	Le conclusioni tratte non sono appropriate rispetto al quesito clinico cui lo studio voleva rispondere.	Le conclusioni tratte sono molto generali e, sebbene allineate con il quesito clinico cui il programma voleva rispondere, non risulta chiaro come l'autore sia giunto a quest'ultimo

1. Tabella 2; descrizione dei criteri applicati per rispondere ai quesiti definiti dalla procedura ArRoWS [37]
2. Le variabili di esposizione sono tutti i parametri che caratterizzano l'esposizione del paziente al trattamento
3. I fattori confondenti sono le variabili che se non controllate statisticamente possono comportare una errata correlazione tra esposizione al trattamento e risultato
4. Non è stato riportato il terzo item "Has a sample size, power calculation or measure of uncertainty been reported?" in quanto richiesta una risposta come Yes/No/Unclear

Tutti gli articoli definiti come eleggibili per l'analisi di qualità, secondo la procedura descritta precedentemente, sono stati revisionati singolarmente allo scopo di attribuire loro un punteggio per ciascuno dei quesiti previsti, con i criteri definiti nella Tabella 2. In funzione di ciò, è stato poi assegnato un punteggio complessivo sulla base del numero di quesiti con risposta *Good/Moderate/Poor* per poi escludere dall'analisi tutti gli articoli che non avessero una valutazione complessiva *Good* o *Moderate*. Tutti gli studi eligibili secondo i criteri di selezione e valutati di qualità sufficientemente elevata ai fini dell'analisi sono stati riportati nell'Appendice.

Autore	Anno	Titolo	Tipologia di programma	
Bernabé-Caro [55]	2022	Alectinib after failure to crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: results from the Spanish early access program	EAP	
	<b>Good</b>	<b>Moderate</b>	<b>Poor</b>	<b>Unclear</b>
Il quesito della ricerca o i suoi obiettivi risultano chiari?				
Il campione dello studio è rappresentativo della popolazione target?				
Le variabili di esposizione sono chiare ed appropriatamente descritte?				
I risultati sono definiti chiaramente ed appropriati?				
I fattori confondenti chiaramente definiti ed appropriati?				
Le analisi statistiche sono chiaramente definite ed appropriate?				
Le limitazioni dello studio sono definite ed appropriatamente evidenziate?				
Gli autori hanno tratto conclusioni appropriate dai risultati ottenuti?				
<b>Valutazione Complessiva</b>	<b>Good</b>			

Tabella 3 Esempio di valutazione della qualità di uno degli articoli selezionati

## 2.4 Analisi statistica

I dati estratti dagli studi selezionati sono stati raccolti ed organizzati mediante Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO (Version 2302 Build 16.0.16130.20848) 32-bit. Successivamente sono stati meta-analizzati mediante JASP (Version 0.18.3; JASP Team; 2024) utilizzando il modello DerSimonian and Laird [41] per calcolare la varianza tra i risultati di efficacia (PFS ed OS mediana) dei programmi per singola indicazione terapeutica, ove questa fosse trattata almeno i due programmi di uso compassionevole. La meta-analisi è un metodo statistico tramite il quale analizzare e combinare i risultati derivanti da diversi studi, ottenendo un risultato con un'accuratezza superiore a quella ottenibile dal singolo studio. A differenza di una revisione sistematica quest'ultima sfrutta specifici metodi statistici, dipendenti dal tipo di metodo scelto e dall'obiettivo della meta-analisi, per ottenere da due o più studi una stima

comune del risultato. Ove questa stima non sia ottenibile, in quanto i risultati non risultano combinabili, questi verranno riportati singolarmente per ogni studio in forma descrittiva. Data la natura osservazionale e retrospettiva dei programmi inclusi nell'analisi, è stata assunta che l'eterogeneità riscontrata tra i risultati non fosse data esclusivamente dall'errore randomico, ma da differenze effettive tra gli studi esaminati. Per questo motivo si è optato per impiegare un modello “*random-effect*” piuttosto che un modello “*fixed-effect*” per far sì che quest'ultima fosse tenuta in considerazione [42]. L'eterogeneità dei risultati è stata calcolata tramite la statistica  $I^2$  (Indice di eterogeneità di Gini), parametro statistico che definisce la percentuale di varianza tra i vari studi dovuta all'eterogeneità di quest'ultimi piuttosto che al caso, e il *Cochran Q test* che assume, come ipotesi nulla, la completa omogeneità degli studi o che lo studio misuri un effetto identico rispetto agli altri, permettendoci di ottenere il  $p$ -value dell'analisi della varianza. L'eterogeneità tra i risultati dei programmi è stata considerata significativa se  $I^2 > 50\%$  e  $p$ -value  $< 0,05$  [42].

L'analisi ha incluso inoltre una valutazione del bias di pubblicazione dei risultati di efficacia dei programmi tramite la rappresentazione dei risultati in un *Funnel plot* e l'effettuazione dell'*Egger's test*. Test basato sulla regressione lineare delle stime dell'effetto dell'intervento, sui loro errori standard, ponderata per la loro varianza inversa. Anche in questo caso si è considerato significativo il risultato se la  $p$ -value ottenuta era  $< 0,05$ . L'analisi della varianza ci ha permesso di calcolare, a scopo esclusivamente descrittivo, tramite con un intervallo di confidenza del 95%, i valori comuni di PFS mediana e OS mediana per singola indicazione terapeutica, ove i dati fossero disponibili [42].

È importante evidenziare che l'analisi effettuata è di natura esplorativa e non presenta precedenti noti in letteratura. Ove un risultato fosse statisticamente significativo per i valori di soglia definiti è comunque necessario tenere in considerazione che l'analisi, essendo basata solo su pubblicazioni disponibili e dati aggregati, è soggetta a limitazioni nell'interpretazione dei risultati.

## **2.5 Impostazione Analisi di Correlazione**

È stato precedentemente evidenziato l'importanza del PS come fattore prognostico, spesso impiegato come criterio di esclusione negli studi clinici, e anche in pratica clinica per determinare l'idoneità di un paziente a ricevere un dato trattamento. Si è quindi ipotizzato che la maggiore presenza di pazienti con ECOG PS  $> 1$  nella pratica clinica potesse essere una delle

cause della discrepanza nei risultati riscontrata tra le due tipologie di studi confrontate, anche in quanto parametro valutato, in oncologia, indipendentemente dall'indicazione terapeutica. Al fine di rispondere a quest'ipotesi si cercò di indagare quale fosse la correlazione tra l'incremento dei pazienti ECOG PS>1 nei programmi di uso compassionevole, rappresentato dalla differenza percentuale rispetto agli studi clinici, e la differenza percentuale calcolata per gli altri parametri esaminati. Più precisamente, è stata valutata la presenza di una relazione tra la differenza percentuale di pazienti con ECOG PS > 1, tra programma e studio clinico, e la differenza percentuale dei parametri relativi al profilo di sicurezza e risposta al trattamento ( $\Delta \text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}}$ ;  $\Delta \text{N}_{\text{TRAE}_{3+}}/\text{N}_{\text{tot}}$ ;  $\Delta \text{N}_{\text{AELD}}/\text{N}_{\text{tot}}$ ;  $\Delta \text{ORR}$ ;  $\Delta \text{DCR}$ ), in quanto variabili potenzialmente più impattate dall'incremento di pazienti con ECOG PS scaduto. Questa relazione è stata indagata tramite la Correlazione Tau di Kendall scelta, tra le possibili modalità di analisi correlazione, in quanto prevedibilmente le variabili analizzate non sarebbero state caratterizzate da una distribuzione normale ma avrebbero presentato un comportamento monotono [43]. Questo "indice" di correlazione, di valore tra -1 e 1, descrive la forza e la direzione della relazione tra due variabili, dove -1 implica una perfetta relazione negativa e +1 una perfetta relazione positiva. L'analisi è stata testata per la presenza di correlazione nel caso di  $\Delta \text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}}$  (%) e  $\Delta \text{N}_{\text{TRAE}_{3+}}/\text{N}_{\text{tot}}$  (%), per la presenza di correlazione positiva nel caso di  $\Delta \text{N}_{\text{AELD}}/\text{N}_{\text{tot}}$  (%) e  $\Delta \text{DCR}$  (%), sulla base delle considerazioni fatte sui pazienti con ECOG PS >1. Per le stesse motivazioni,  $\Delta \text{ORR}$  (%) è stata testata per la correlazione negativa. Infine, come a dimostrazione della corretta impostazione dell'analisi, si è calcolata la correlazione Tau di Kendall anche tra la differenza percentuale di  $\Delta \text{ORR}$  (%) e di  $\Delta \text{DCR}$  (%), variabili che sono per loro definizione correlate positivamente tra loro.

### 3. ANALISI DEI RISULTATI

#### 3.1 Programmi individuati e loro caratteristiche

Attraverso la ricerca mediante PubMed, Cochrane Library ed EMBASE sono stati identificati 795 articoli completi, pubblicati tra Gennaio 2018 e Settembre 2023, a cui si aggiungono 373 risultati di “*Expanded Access Studies*” individuati in *ClinicalTrials.gov* da cui sono state raccolte ulteriori 46 pubblicazioni complete per un totale di 841 articoli. Il processo di selezione è stato riassunto attraverso il diagramma di flusso riportato in Figura 1 [44-100]. A seguito di

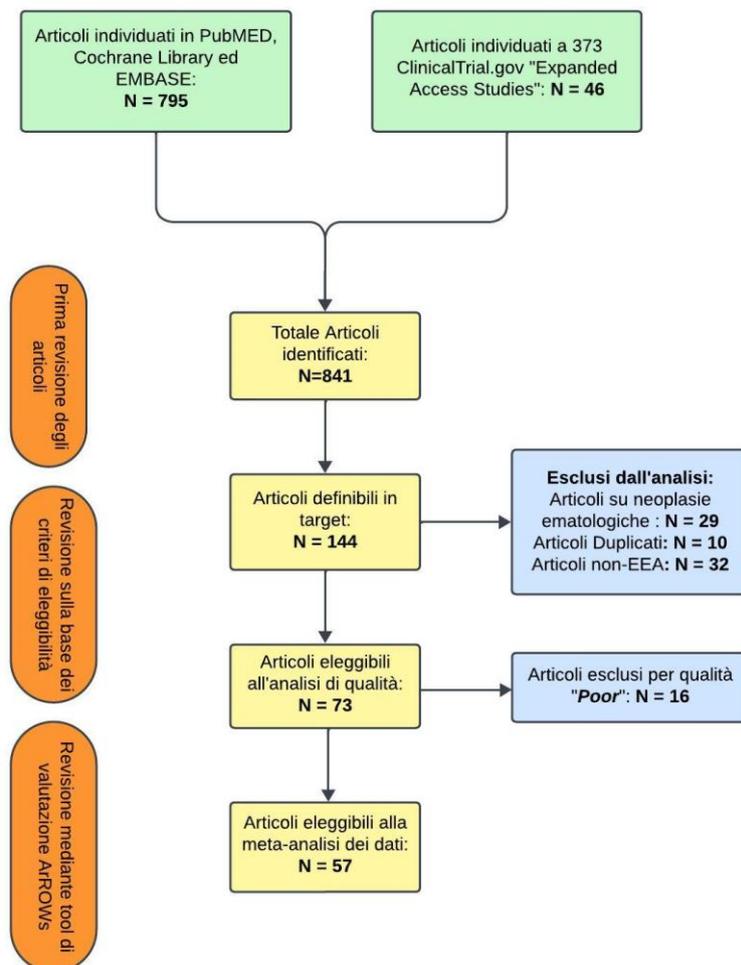


Figura 1: Processo di identificazione degli articoli eleggibili per l'analisi

un'iniziale revisione dei contenuti e l'applicazione dei criteri di eleggibilità prespecificati nel precedente capitolo sono stati definiti in accordo con l'argomento d'interesse 144 articoli. Questo ha portato infine, sulla base dei risultati dell'analisi della qualità degli studi, all'identificazione di 57 articoli eleggibili su altrettanti programmi di uso compassionevole (Appendice). Di questi, 49 sono stati condotti esclusivamente in paesi appartenenti a EEA, 8 invece sono stati condotti a livello globale, ma con l'inclusione di pazienti

arruolati in nazioni EEA. Complessivamente, quindi, nell'analisi sono stati presi in considerazione i risultati aggregati ottenuti da un totale di 13 692 pazienti che hanno ricevuto una terapia antitumorale attraverso un programma di uso compassionevole, su base nominale o mediante *Expanded Access Programs* precedentemente all'autorizzazione di quest'ultima al commercio. Di questi, 10 684 hanno ricevuto una terapia all'interno di 43 *Expanded Access*

*Program*, 1314 attraverso 7 programmi di uso compassionevole non meglio specificati (definiti come *Compassionate Use Program*) e 1694 attraverso altrettanti protocolli di uso terapeutico nominale (*Individual* o *Named Patient Program*). Nel 42 % (N = 24/57) dei casi il programma era destinato a trattare pazienti affetti da una neoplasie polmonari, di diverse istologie e sottogruppi molecolari, garantendo l'uso compassionevole di un farmaco ad un totale di 7278 pazienti affetti da quest'ultime (oltre il 52% del totale di pazienti arruolati). Inoltre, rispettivamente nel 39 % (N = 22/57) e nel 35% (N = 20/57) dei casi i pazienti hanno ricevuto una terapia a base *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI), precisamente *Anti PD-1* o *Anti PD-L1*, o una terapia a base di *Tyrosine Kinase Inhibitor* indipendentemente dall'indicazione terapeutica a cui era destinato il programma. Per riassumere il quadro descritto dai programmi identificati, la frequenza delle diverse tipologie di programmi e la distribuzione dei pazienti all'interno di quest'ultimi è riportata nella Figura 2 e Figura 3. Nella Figura 4 sono invece riportati i diversi tipi di programmi per indicazione terapeutica. Infine è stata evidenziata la distribuzione dei pazienti all'interno delle singole indicazioni terapeutiche in Figura 5.

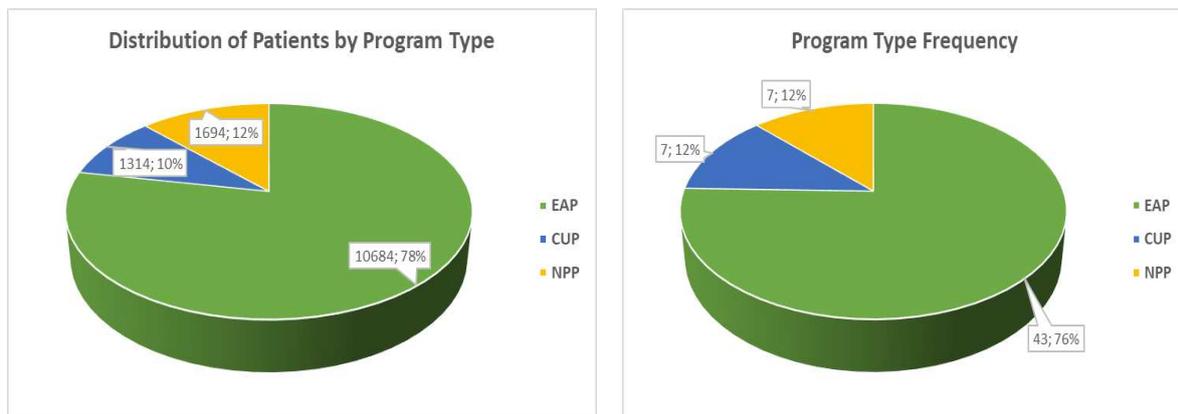


Figura 2; Figura 3: Frequenza delle diverse tipologie di programmi e distribuzione dei pazienti al loro interno

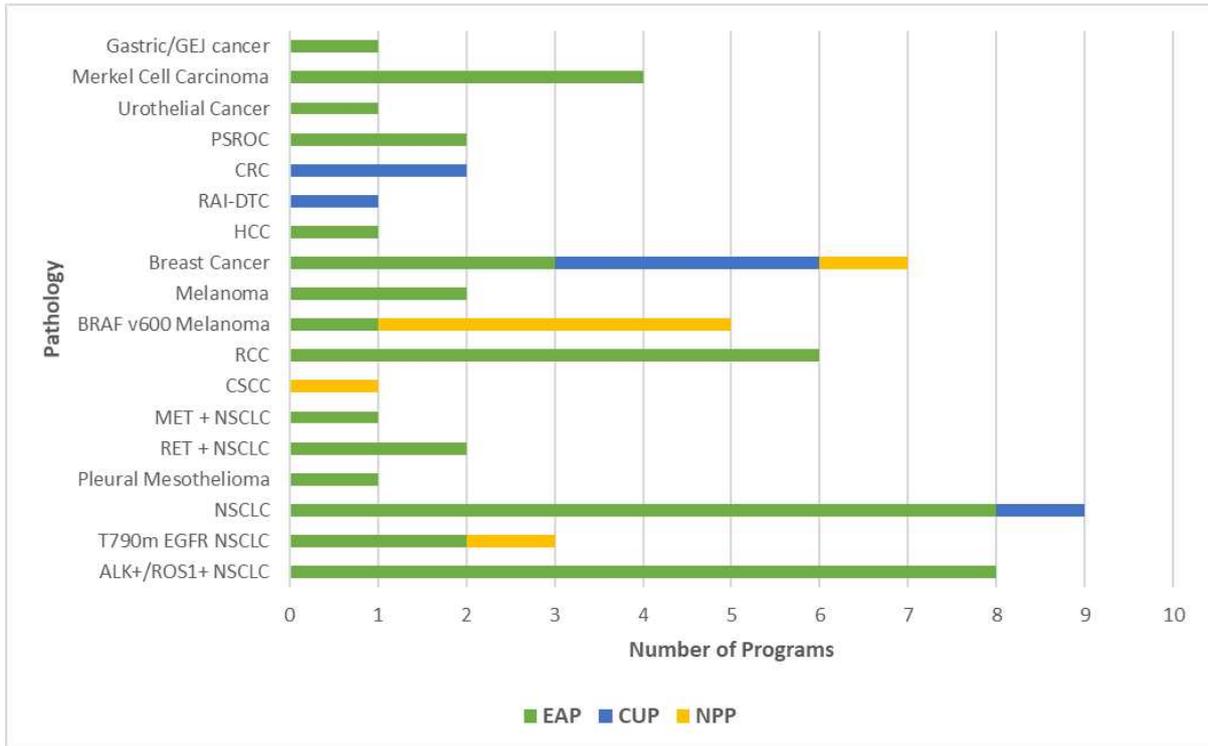


Figura 4: Numero e Tipologia di programmi per indicazione terapeutica; NSCLC: No Small Cell Lung Cancer; CSCC: Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma; RCC: Renal Cell Carcinoma; HCC: Hepatocellular Cell Carcinoma; RAI-DTC: RadioIodine refractory Differentiated Thyroid Cancer; CRC: Colon-Rectal Cancer; PSROC: Platinum-Sensitive

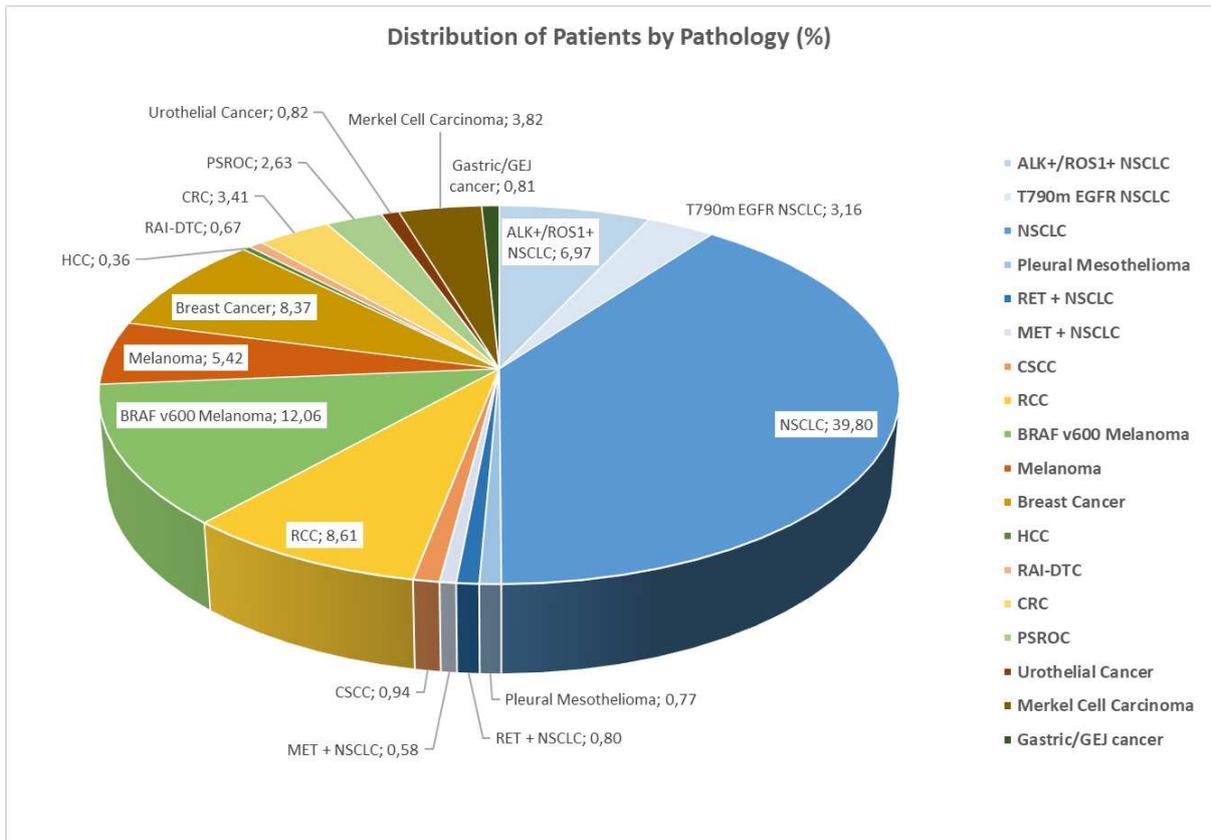


Figura 3: Distribuzione dei pazienti in funzione della patologia

In Figura 6, è invece illustrata la distribuzione con la quale i pazienti hanno ricevuto una determinata terapia all'interno dei diversi programmi di uso compassionevole.

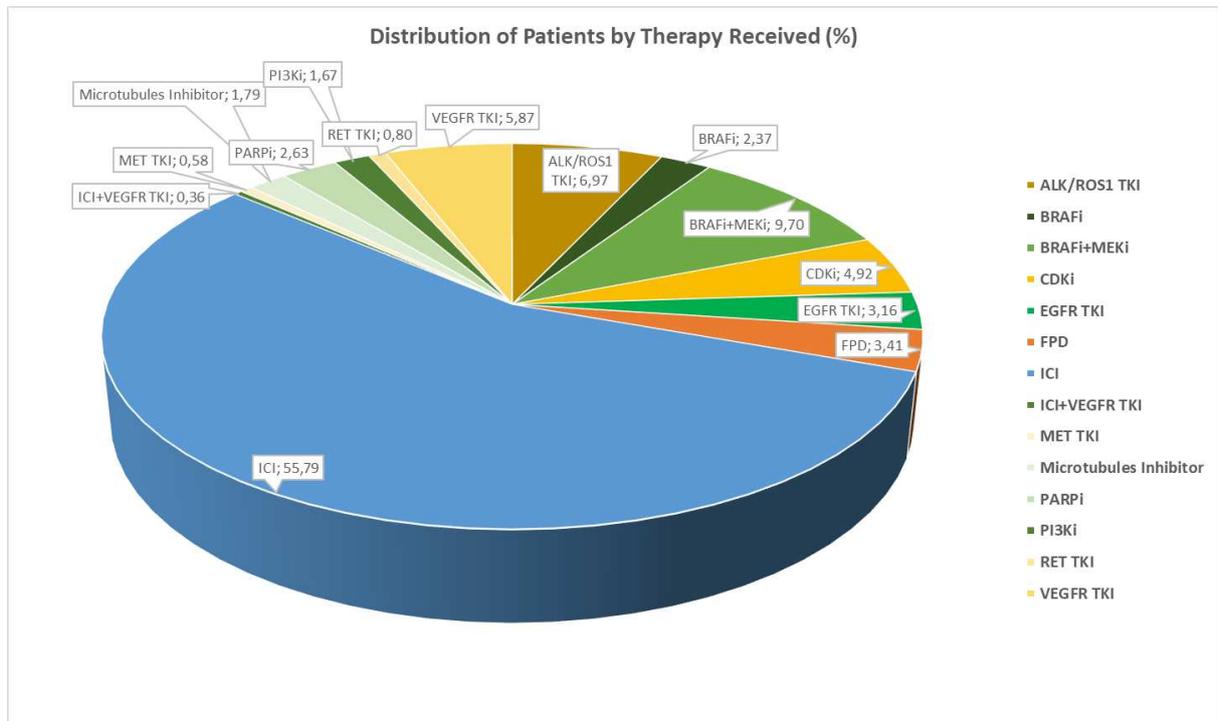


Figura 6: Distribuzione dei pazienti per terapia ricevuta

### 3.2 Confronto tra i risultati dei programmi di uso compassionevole e studi clinici corrispondenti

I dati raccolti dai singoli programmi di uso compassionevole sono stati sottoposti a meta-analisi, svolta secondo il metodo DerSimonian Laird, con approccio *random-effect*. Questo ha permesso di calcolare la varianza tra i risultati ottenuti dai programmi svolti nella medesima indicazione terapeutica e ha consentito di evidenziare eventuali *bias* di pubblicazione in quest'ultimi. Sono qui riportati i valori di varianza tra gli studi per tutte le indicazioni terapeutiche riportate in più di un articolo (Tabella 3; Tabella 4):

Indicazione Terapeutica	Varianza <i>I</i> <sup>2</sup> (%)	Cochran Q test		Egger's test <sup>1</sup>	
		<i>Q</i>	<i>p</i> -value	Z	<i>p</i> -value
ALK/ROS1+ NSCLC	51.159	12.285	0.056	0.235	0.824
T790m EGFR NSCLC	43.613	3.547	0.170	0.532	0.594
NSCLC	99.624*	2127.718	< .001*	5.308	< .001*
RET+ NSCLC	63.908	2.771	0.096	NA	NA
RCC	89.721*	48.642	< .001*	0.445	0.656
BRAF v600 Melanoma	98.765*	485.828	< .001*	4.644	< .001*
Breast Cancer	92.165*	76.584	< .001*	4.756	< .001*
CRC	70.354	3.373	0.066	NA	NA
PSROC	0	0.063	0.801	NA	NA
Merkel Cell Carcinoma	94.693	56.527	< .001	0.142	0.887

Tabella 3 Riassunto delle analisi di varianza e bias di pubblicazione dei risultati di PFS per ogni indicazione terapeutica con  $N \geq 2$ ; (\*) indica i risultati statisticamente significativi per i criteri selezionati; (1) l'Egger's test ha necessità di almeno tre osservazioni per poter essere svolto, dove riportato (NA) il numero di parametri disponibili non è sufficiente a condurre questo test.

Indicazione Terapeutica	Varianza <i>I</i> <sup>2</sup> (%)	Cochran Q test		Egger's test <sup>1</sup>	
		<i>Q</i>	<i>p</i> -value	Z	<i>p</i> -value
ALK/ROS1+ NSCLC	5.334	5.282	0.382	3.292	0.030
T790m EGFR NSCLC	25.536	1.343	0.247	NA	NA
NSCLC	77.386	22.110	< .001	1.669	0.095
RCC	31.186	2,906	0.234	0.421	0.674
BRAF v600 Melanoma	98.057*	257.317	< .001*	6.129	< .001*
Breast Cancer	90.896*	32.954	< .001*	3.309	< .001*
CRC	0	0.844	0.358	NA	NA

Tabella 4 Riassunto delle analisi di varianza e bias di pubblicazione dei risultati di OS per ogni indicazione terapeutica con  $N \geq 2$ ; (\*) indica i risultati statisticamente significativi per i criteri selezionati; (1) l'Egger's test ha necessità di almeno tre osservazioni per poter essere svolto, dove riportato (NA) il numero di parametri disponibili non è sufficiente a condurre questo test.

È stato inoltre riportata la varianza e l'analisi dei bias di pubblicazione tra i risultati di efficacia dei programmi di uso compassionevole in cui i pazienti hanno ricevuto lo stesso tipo di terapia per patologie differenti:

Terapia	Varianza <i>I</i> <sup>2</sup> (%)	Cochran Q test		Egger's test <sup>1</sup>	
		<i>Q</i>	<i>p</i> -value	Z	<i>p</i> -value
TKI	78.923*	85.403	< .001*	2.675	0.007*
ICI	99.491*	3932.747	< .001*	2.669	0.008*

Tabella 5 Riassunto delle analisi di varianza e bias di pubblicazione dei risultati di PFS per ogni terapia impiegata in più di una singola indicazione terapeutica; (\*) indica i risultati statisticamente significativi per i criteri selezionati; (1) l'Egger's test ha necessità di almeno tre osservazioni per poter essere svolto, dove riportato (NA) il numero di parametri disponibili non è sufficiente a condurre questo test.

Terapia	Varianza <i>I</i> <sup>2</sup> (%)	Cochran Q test		Egger's test <sup>1</sup>	
		<i>Q</i>	<i>p</i> -value	Z	<i>p</i> -value
TKI	80.561*	66.875	< .001*	1.757	0.079
ICI	76.695*	47.201	< .001*	3,413	< .001*

Tabella 6 Riassunto delle analisi di varianza e bias di pubblicazione dei risultati di OS per ogni terapia impiegata in più di una singola indicazione terapeutica; (\*) indica i risultati statisticamente significativi per i criteri selezionati; (1) l'Egger's test ha necessità di almeno tre osservazioni per poter essere svolto, dove riportato (NA) il numero di parametri disponibili non è sufficiente a condurre questo test.

La meta-analisi dei dati raccolti ci ha permesso di calcolare, a scopo puramente descrittivo, la stima della PFS mediana e dell'OS mediana, con un intervallo di confidenza del 95%, per i programmi di uso compassionevole aperti una specifica indicazione terapeutica sia per i

programmi di uso compassionevole in cui i pazienti hanno ricevuto lo stesso tipo di terapia, ma per patologie differenti (Tabella 7; Tabella 8):

Indicazione Terapeutica	PFS (mo)*	CI (95%)		OS (mo)*	CI (95%)	
ALK/ROS1+ NSCLC	8.48	6.80	10.17	21.10	17.03	25.17
T790m EGFR NSCLC	10.40	9.06	11.74	18.98	15.85	22.11
NSCLC	7.98	6.17	9.76	10.33	8.84	11.81
RET+ NSCLC	11.66	5.20	18.13	NA	NA	NA
RCC	7.65	5.62	9.69	13.75	10.96	16.54
BRAF v600 Melanoma	8.65	6.30	11.00	17.10	11.41	22.79
Breast Cancer	5.65	4.36	6.94	15,74	12.22	19.27
CRC	2.26	1.97	2.55	5.98	5.21	6.74
PSROC	8.65	7.51	9.79	NA	NA	NA
Merkel Cell Carcinoma	8.33	7.09	9.57	NA	NA	NA

Tabella 7 Riassunto dei valori di PFS e OS mediana con CI (95%) per ogni indicazione terapeutica  $N \geq 2$ ; (\*) i valori ottenuti sono puramente una statistica descrittiva ottenuta durante l'analisi di varianza e bias di pubblicazione, non sono calcolati per poter essere impiegati nella valutazione della prognosi di una data indicazione terapeutica.

Terapia	PFS (mo)*	CI (95%)		OS (mo)*	CI (95%)	
TKI	8.80	8.19	9.41	18.84	16.81	20.88
ICI	6.74	5.51	7.97	10.65	9.17	12.12

Tabella 8 Riassunto dei valori di PFS e OS mediana con CI (95%) per ogni terapia impiegata in più di una singola indicazione terapeutica; (\*) i valori ottenuti sono puramente una statistica descrittiva ottenuta durante l'analisi di varianza e bias di pubblicazione, non sono calcolati per poter essere impiegati nella valutazione della prognosi di una data indicazione terapeutica

Secondo quanto previsto dall'ipotesi iniziale, era prevedibile che, data l'eterogeneità del disegno degli studi di RWE e le differenze presenti all'interno della popolazione inclusa, i risultati di PFS e OS differissero tra loro. La meta-analisi di quest'ultimi ci ha permesso di confermare, come riportato in Tabella 7 e Tabella 8, la presenza di varianza tra i programmi anche all'interno della specifica indicazione terapeutica. Essendo patologie differenti non è stato ritenuto lecito calcolare la varianza dei risultati ottenuti in diverse patologie. Sebbene in modo puramente descrittivo, ci ha consentito, inoltre, di stimare il valore comune di PFS e OS mediana, in queste indicazioni. Parametri che ci hanno permesso avere un quadro generale di quale fosse il beneficio clinico riscontrato nei programmi di uso compassionevole analizzati.

Come descritto nella parte di metodi, si proceduto poi a calcolare la media, per ogni indicazione terapeutica, dei parametri che potenzialmente potessero maggiormente essere impattati dal PS; quindi, i dati relativi al profilo di sicurezza ( $N_{AE\text{LD}}/N_{\text{tot}}$ ;  $\text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}}$ ;  $N_{\text{TRAE}3+}/N_{\text{tot}}$ ), il tasso di risposta al trattamento (ORR; DCR) e le caratteristiche al baseline dei pazienti ( $N_{\text{ECOG}0/1}/N_{\text{tot}}$ ;  $N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$ ) (Tabella 9; Tabella 10). A seconda del programma di uso compassionevole considerato ed il periodo temporale in cui è stato condotto, i pazienti affetti dalla stessa patologia sono stati trattati mediante terapie differenti. Facendo alcuni esempi, i pazienti affetti *Renal Cell Carcinoma*, avanzato o metastatico, sono stati trattati in due EAP con *Nivolumab*, un anticorpo monoclonale *Anti PD-I*, appartenente alla classe degli ICI. In altri 4 EAP, invece,

sono stati trattati con *Cabozantinib*, un *Multiple Tyrosine-Kinase Inhibitor*. La patologia e l'indicazione terapeutica trattata era la medesima, in entrambi i casi infatti i pazienti dovevano aver ricevuto almeno una linea di trattamento per RCC avanzato o metastatico precedentemente all'inclusione nel programma. Gli EAP di *Nivolumab*, svolti in nazioni differenti, sono stati aperti nel periodo da Luglio 2015 a Gennaio 2017. Nel caso, invece, degli EAP di *Cabozantinib* questi sono stati aperti, sempre in nazioni differenti, nel periodo da Settembre 2016 a Marzo 2018. Lo stesso si può osservare nei programmi di uso compassionevole per il trattamento di NSCLC. I pazienti, in questo caso, hanno ricevuto, attraverso diversi EAP in 7 nazioni differenti, *Nivolumab*, come terapia dalla seconda linea di trattamento in poi, o *Durvalumab*, anticorpo monoclonale *Anti PD-L1*, in 3 EAP, come terapia *add-on* e di consolidamento della prima di linea di chemioterapia, in pazienti che presentavano tumore di stadio III inoperabile. Ulteriore esempio è il caso del tumore al seno, riportato come *Breast Cancer*, in cui i pazienti hanno ricevuto, tramite un programma aperto tra Ottobre 2009 e Novembre 2012, *Eribulina*, un agente antimitotico, inibitore della polimerizzazione dei microtubuli, per la terapia di tumori localmente avanzati o metastatici. In programmi più recenti, invece, pazienti con tumore localmente avanzato o metastatico *HR+/HER2-negative* hanno ricevuto *Palbociclib*, inibitore di *Cyclin-Dependant Kinase*, in combinazione con terapia endocrina o *Fulvenstrant*, un antiestrogenico, e nel caso fossero portatori di mutazione *PIK3CA*, *Alpelisib*, inibitore selettivo di *PhosphoInositide 3 Kinase*. Diverso, infine, è quanto si osserva nel caso del melanoma *BRAF v600* mutato. In questo caso, infatti, nello stesso arco temporale i pazienti potevano ricevere, tramite NPP, *Dabrafenib*, inibitore di *B-Raf*, o *Dabrafenib* in combinazione con *Trametinib*, inibitore di *MEK1 (MAP2K1)*. In quanto popolazioni differenti, appartenenti a sottogruppi molecolari specifici, che avevano ricevuto precedentemente differenti linee di terapia o presentavano un diverso stadio di malattia, i risultati sono stati riportati separatamente in funzione del tipo di trattamento ricevuto per la stessa patologia. Sono stati inoltre riportati, come negli altri casi, anche i valori medi per le terapie impiegate in più patologie (TKI; ICI; Tabella 10).

<b>Indicazione Terapeutica</b>	<b>TRAE<sub>3+</sub>/TRAE<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>N<sub>TRAE3+</sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>N<sub>AE<sub>LD</sub></sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>DCR (%)</b>	<b>N<sub>ECOG0/1</sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>N<sub>ECOG1+</sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>
<b>ALK/ROS1+ NSCLC</b>	10.13	23.93	9.11	48.18	76.59	76.99	20.60
<b>T790m EGFR NSCLC</b>	12.06	10.74	4.24	60.95	84.40	81.62	18.38
<b>NSCLC</b>	20.05	12.34	11.28	19.87	53.10	90.83	9.12
Consolidation Therapy	22.78	19.83	14.83	NA	NA	97.56	2.44
ICI	18.96	8.60	9.15	19.87	53.10	87.47	12.46
<b>Pleural Mesothelioma</b>	NA	NA	NA	10.00	37.00	93.62	6.38
<b>RET+ NSCLC</b>	NA	38.71	5.65	67.05	85.85	77.80	22.20
<b>MET+ NSCLC</b>	21.49	19.75	13.58	58.02	80.25	69.14	30.86
<b>CSCC</b>	21.43	9.16	9.16	44.00	81.00	81.60	18.40
<b>RCC</b>	10.42	24.17	9.91	27.87	63.51	83.49	16.51
ICI	8.30	5.77	5.13	25.94	52.22	90.71	9.29
MTKI	12.54	42.58	12.30	29.15	71.04	79.88	20.12
<b>BRAF v600 Melanoma</b>	13.59	16.52	12.71	54.34	68.88	90.80	9.20
BRAF <sub>i</sub>	7.26	13.90	3.93	45.92	66.16	86.40	13.60
BRAF <sub>i</sub> +MEK <sub>i</sub>	15.18	17.12	14.90	57.15	69.79	91.90	8.10
<b>Melanoma</b>	17.21	14.59	10.16	25.40	58.90	89.93	10.07
<b>Breast Cancer</b>	26.27	51.04	10.37	24.12	59.58	87.91	12.09
CDK <sub>i</sub>	30.64	50.76	6.25	23.03	60.77	85.05	14.95
Microtubules I.	22.63	51.60	1.20	15.53	46.60	100	0
PI3K <sub>i</sub>	12.40	NA	36.05	38.17	66.67	87.22	12.78
<b>HCC</b>	19.44	NA	12.00	14.00	56.00	86.00	14.00
<b>RAI-DTC</b>	31.89	22.34	NA	36.00	77.00	85.00	15.00
<b>CRC</b>	27.03	45.37	3.45	2.00	28.52	94.59	5.41
<b>PSROC</b>	23.67	39.20	7.12	NA	NA	92.03	2,94
<b>Urothelial Cancer</b>	22.62	20.87	6.96	28.70	NA	96.52	3.48
<b>Merkel CC</b>	33.39	7.64	NA	44.55	65.89	90.31	8.23
<b>Gastric/GEJ C.</b>	NA	NA	NA	NA	NA	83.93	8.93

Tabella 9 Riassunto dei valori medi calcolati a partire dai risultati dei programmi di uso compassionevole suddivisi per indicazione terapeutica e tipo di trattamento ricevuto;

-(NA) il programma non riportava le numeriche necessarie al fine del calcolo del parametro o non riportava il dato in quanto non tra gli obiettivi della pubblicazione

<b>Terapia</b>	<b>TRAE<sub>3+</sub>/TRAE<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>N<sub>TRAE3+</sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>N<sub>AE<sub>LD</sub></sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>DCR (%)</b>	<b>N<sub>ECOG0/1</sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>	<b>N<sub>ECOG1+</sub>/N<sub>tot</sub> (%)</b>
<b>TKI</b>	16.44	25.74	9.31	46.59	76.65	78.80	20.24
<b>ICI</b>	20.88	11.18	9.41	28.55	57.14	90.11	9.28

Tabella 20 Riassunto dei valori medi calcolati a partire dai risultati dei programmi in cui la stessa terapia è stata impiegata in più di un'indicazione terapeutica;

La stessa modalità è stata impiegata anche per riportare la media dei valori ottenuti a partire dagli studi registrativi corrispondenti [101-155], i cui dati sono stati raccolti sempre in accordo con le modalità descritte nella parte di metodi (Tabella 11; Tabella 12).

Indicazione Terapeutica	TRAE <sub>3+</sub> /TRAE <sub>tot</sub> (%)	N <sub>TRAE3+</sub> /N <sub>tot</sub> (%)	NAELD/N <sub>tot</sub> (%)	ORR (%)	DCR (%)	NECOG0/1/N <sub>tot</sub> (%)	NECOG1+/N <sub>tot</sub> (%)
ALK/ROS1+ NSCLC	20.62	38.2	3.34	48.43	81.66	94,16	5,84
T790m EGFR NSCLC	4.68	22.3	8.91	73.63	93.81	100,00	0,00
NSCLC	7.22	16.1	8.83	20.49	53.52	100,00	0,00
Consolidation Therapy	5.30	29.9	15.43	28.44	81,04	100,00	0,00
ICI	7.86	11.5	6.63	17.84	44,35	100,00	0,00
Pleural Mesothelioma	16.07	14.3	4.76	17.46	39.68	100,00	0,00
RET+ NSCLC	19.34	32.1	9.70	64.94	91.57	96,70	3,30
MET+ NSCLC	15.25	75.3	13.40	48.45	81.44	100,00	0,00
CSCC	18.61	27.0	7.39	47.02	71.76	100,00	0,00
RCC	10.72	51.5	13.34	20.88	60.68	90,58	9,42
ICI	7.26	18.7	7.64	25.12	60.10	84,39	15,61
MTKI	12.45	68.0	16.19	18.76	60.98	93,67	6,33
BRAF v600 Melanoma	9.47	49.4	9.09	63.27	92.65	100,00	0,00
BRAF <sub>i</sub>	12.06	48.0	2.67	51.72	92.94	100,00	0,00
BRAF <sub>i</sub> +MEK <sub>i</sub>	8.17	50.0	12.29	69.04	92.50	100,00	0,00
Melanoma	5.38	8.2	8.20	21.11	38.89	100,00	0,00
Breast Cancer	23.80	67.6	10.49	23,61	76,33	97,96	2,04
CDK <sub>i</sub>	21.56	72.1	8.99	34,66	84,07	99,32	0,68
Microtubules I.	22.98	45.8	10.73	11,60	45,08	94,89	5,11
PI3K <sub>i</sub>	32.16	76.1	25.00	26,63	61,90	100,00	0,00
HCC	14.96	56.5	15.50	27,30	73,62	100,00	0,00
RAI-DTC	16.18	75.9	14.18	64,75	87,74	95,02	4,98
CRC	20.02	66.9	3.93	1,59	44,02	100,00	0,00
PSROC	11.64	55.7	10.34	NA	NA	100,00	0,00
Urothelial Cancer	6.83	16.1	5.77	13,60	35,51	96,62	3,38
Merkel CC	15.64	15.9	12.24	47,51	57,80	100,00	0,00
Gastric/GEJ C.	9.91	13.6	3.06	11,53	36,25	100,00	0,00

Tabella 11 Riassunto dei valori medi calcolati a partire dai risultati dei programmi di uso compassionevole suddivisi per indicazione terapeutica e tipo di trattamento ricevuto;

- (NA) il programma non riportava le numeriche necessarie al fine del calcolo del parametro o non riportava il dato in quanto non tra gli obiettivi della pubblicazione

Terapia	TRAE <sub>3+</sub> /TRAE <sub>tot</sub> (%)	N <sub>TRAE3+</sub> /N <sub>tot</sub> (%)	NAELD/N <sub>tot</sub> (%)	ORR (%)	DCR (%)	NECOG0/1/N <sub>tot</sub> (%)	NECOG1+/N <sub>tot</sub> (%)
TKI	15,25	45,5	10,28	54,54	83,03	96,60	3,40
ICI	10,81	19,4	6,84	26,27	52,02	98,65	1,35

Tabella 12 Riassunto dei valori medi calcolati a partire dai risultati dei programmi in cui la stessa terapia è stata impiegata in più di un'indicazione terapeutica;

I valori calcolati per le due categorie di studio sono stati messi a confronto al fine di valutare la discrepanza, in termine di differenza percentuale, dei risultati dei programmi di uso compassionevole rispetto ai risultati degli studi clinici registrativi nella medesima indicazione terapeutica. A seguire, sono stati, quindi, evidenziati i valori di differenza percentuale ottenuti

dalla differenza tra il valore medio dei programmi di uso compassionevole e il valore medio degli studi clinici.

<b>Indicazione Terapeutica</b>	$\Delta\text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}}$ (%)	$\Delta\text{N}_{\text{TRAE}_{3+}}/\text{N}_{\text{tot}}$ (%)	$\Delta\text{N}_{\text{AELD}}/\text{N}_{\text{tot}}$ (%)	$\Delta\text{ORR}$ (%)	$\Delta\text{DCR}$ (%)	$\Delta\text{NECOG}_{0/1}/\text{N}_{\text{tot}}$ (%)	$\Delta\text{NECOG}_{1+}/\text{N}_{\text{tot}}$ (%)
<b>ALK/ROS1+ NSCLC</b>	-10,49	-14,28	5,77	-0,25	-5,07	-17,16	14,76
<b>T790m EGFR NSCLC</b>	7,38	-11,54	-4,67	-12,68	-9,41	-18,38	18,38
<b>NSCLC</b>	12,83	-3,74	2,45	-0,63	-0,42	-9,17	9,12
Consolidation Therapy	17,48	-10,06	-0,61	NA	NA	-2,44	2,44
<b>ICI</b>	11,09	-2,88	2,52	2,02	8,75	-12,53	12,46
<b>Pleural Mesothelioma</b>	NA	NA	NA	-7,46	-2,68	-6,38	6,38
<b>RET+ NSCLC</b>	NA	6,58	-4,05	2,11	-5,72	-18,89	18,89
<b>MET+ NSCLC</b>	6,23	-55,50	0,18	9,57	-1,20	-30,86	30,86
<b>CSCC</b>	2,82	-17,87	1,77	-3,02	9,24	-18,40	18,40
<b>RCC</b>	-0,30	-27,37	-3,43	6,98	2,83	-7,09	7,09
<b>ICI</b>	1,04	-12,95	-2,51	0,81	-7,88	6,32	-6,32
<b>MTKI</b>	0,09	-25,39	-3,89	10,39	10,06	-13,79	13,79
<b>BRAF v600 Melanoma</b>	4,13	-33,04	3,62	-8,93	-23,76	-9,20	9,20
BRAF <sub>i</sub>	-4,80	-34,14	1,25	-5,80	-26,78	-13,60	13,60
BRAF <sub>i</sub> +MEK <sub>i</sub>	7,01	-32,90	2,61	-11,90	-22,71	-8,10	8,10
<b>Melanoma</b>	11,83	6,40	1,97	4,29	20,01	-10,07	10,07
<b>Breast Cancer</b>	2,47	-16,57	-0,12	0,51	-16,74	-10,05	10,05
CDK <sub>i</sub>	9,09	-21,31	-2,74	-11,64	-23,31	-14,27	14,27
Microtubules I.	-0,35	5,83	-9,53	3,94	1,52	5,11	-5,11
PI3K <sub>i</sub>	-19,77	NA	11,05	11,54	4,76	-12,78	12,78
<b>HCC</b>	4,49	NA	-3,50	-13,30	-17,62	-14,00	14,00
<b>RAI-DTC</b>	15,70	-53,52	NA	-28,75	-10,74	-10,02	10,02
<b>CRC</b>	7,00	-21,54	-0,48	0,41	-15,51	-5,41	5,41
<b>PSROC</b>	12,03	-16,47	-3,23	NA	NA	-7,97	2,94
<b>Urothelial Cancer</b>	15,79	4,74	1,19	15,10	NA	-0,10	0,10
<b>Merkel CC</b>	17,76	-8,30	NA	-2,97	8,09	-9,69	8,23
<b>Gastric/GEJ C.</b>	NA	NA	NA	NA	NA	-16,07	8,93

Tabella 13 Differenza percentuale tra i valori medi derivanti dai programmi di uso compassionevole e studi clinici registrati;

-(NA) assenza di almeno un dato nello studio clinico o nel programma di uso compassionevole

### 3.3 Risultati Analisi di Correlazione Tau di Kendall

I risultati ottenuti da questo confronto sono stati poi impiegati per valutare l'esistenza di una correlazione tra la differenza, in termini di percentuale, di pazienti con ECOG PS >1 nelle due tipologie di studio e gli altri parametri esaminati. La forza e la direzione di questa relazione è stata definita tramite la correlazione Tau B di Kendall. Date le ipotesi precedentemente formulate sul potenziale dell'ECOG PS sulla differenza riscontrata nei risultati rispetto allo studio clinico, si è deciso di testare la differenza percentuale di pazienti con ECOG PS >1 per la presenza di correlazione con  $\Delta\text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}}$  (%) e  $\Delta\text{N}_{\text{TRAE}_{3+}}/\text{N}_{\text{tot}}$  (%). Questo in quanto

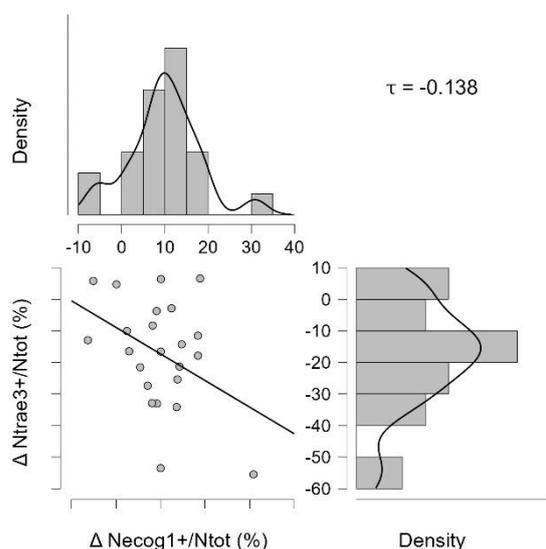
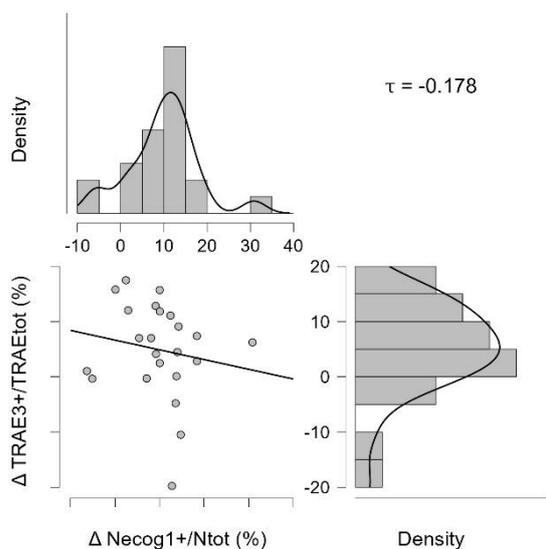
l'ipotesi era che l'aumento dell'incidenza di pazienti con ECOG PS > 1 nei programmi di uso precoce fosse associato ad un aumento frequenza di questo tipo di eventi avversi. Allo stesso tempo questo parametro è stata testato per la presenza di una correlazione positiva con  $\Delta N_{AE\text{LD}}/N_{\text{tot}}$  (%) e  $\Delta \text{DCR}$  (%), in quanto, ipotizzando che i pazienti con ECOG PS >1 fossero soggetti con condizioni di salute complessivamente peggiori, per l'elevato carico di malattia ed eventuali comorbidità, il tasso di discontinuazione del trattamento a causa di AE e il numero di pazienti con malattia stabile, quindi non in risposta, sarebbe ipoteticamente dovuto crescere. Per le stesse motivazioni,  $\Delta \text{ORR}$  (%) è stata, invece, testata per la presenza di una correlazione negativa, poichè in questo caso l'ipotesi era che nei pazienti si osservasse una minore frequenza di risposte complete o parziali. I risultati ottenuti dalle singole analisi sono state riportati in Tabella 14 associando ad ogni analisi effettuata il valore corrispondente di Tau B di Kendall, indicativo della forza e direzione dell'interazione, e il p-value per l'ipotesi alternativa.

<b>Analisi di Correlazione</b>	<b>Tau B di Kendall</b>	<b>p-value</b>
$\Delta \text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}}$ vs. $\Delta N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$	-0.178	0.248
$\Delta N_{\text{TRAE}3+}/N_{\text{tot}}$ vs. $\Delta N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$	-0.138	0.373
$\Delta N_{\text{AELD}}/N_{\text{tot}}$ vs. $\Delta N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$	0.169	0.144
$\Delta \text{ORR}$ vs. $\Delta N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$	-0.065	0.338
$\Delta \text{DCR}$ vs. $\Delta N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$	0.030	0.434
$\Delta \text{ORR}$ vs. $\Delta \text{DCR}$ <sup>1</sup>	0.264*	0.045*

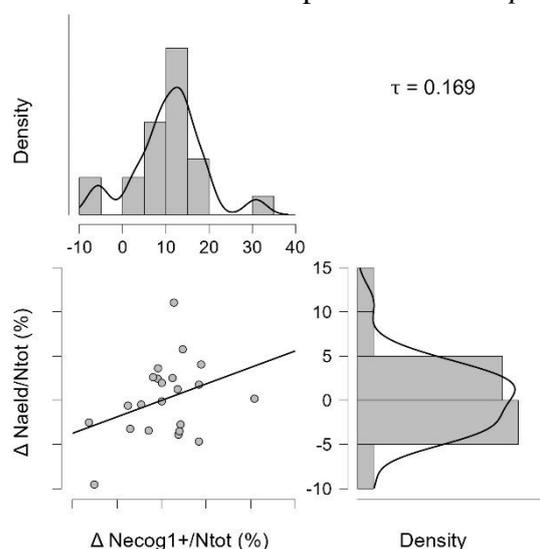
Tabella 14 Risultati delle diverse analisi di correlazione effettuate; <sup>(1)</sup> Analisi effettuata a scopo di valutare la correttezza dell'impostazione dell'analisi in quanto per definizione ORR e DCR sono correlati tra loro; (\*) risultato statisticamente significativo per  $p < .05$

I risultati evidenziano, come da ipotesi, l'esistenza di una correlazione positiva tra la differenza, in termini di percentuale, di pazienti con ECOG PS > 1 e la differenza percentuale nel tasso di discontinuazione a causa di eventi avversi e tasso di controllo di malattia dei programmi di uso compassionevole rispetto agli studi clinici di riferimento. Osservabile è anche l'esistenza, sempre come da ipotesi, di una correlazione negativa tra la differenza, in termini di percentuale, del tasso di risposte obiettive e la differenza percentuale di pazienti con ECOG PS >1 tra le due tipologie di studio. È essenziale tenere in considerazione che il valore di Tau B di Kendall comprende un intervallo di valori che va da -1 a 1, ai cui estremi si definisce una perfetta correlazione tra le variabili, ottenibile esclusivamente se i valori confrontati possiedono un andamento lineare [43]. Più il valore di Tau B si avvicina a questi, più la forza della relazione in quella direzione è forte. Data la natura esplorativa dell'analisi, non era tra i suoi obiettivi dimostrare la presenza di una correlazione certa tra le variabili ( $\tau > 0.8$ ) [43], ma valutarne

i



l'esistenza e l'andamento. A conferma di ciò, risultati ottenuti non sono tali da definire con certezza la presenza di una relazione certa tra le variabili, anche dato dall'assenza di significatività statistica, ma confermano le ipotesi del ruolo del ECOG PS nella differenza riscontrata tra i risultati di efficacia e sicurezza degli studi di RWEs da EAP/NPP e gli studi clinici randomizzati. Dalla Figura 7 a Figura 11 sono stati riportate in dettaglio le diverse analisi i rispettivi *scatter plot*,



grafici impiegati comunemente per evidenziare la relazione tra due variabili, e la densità delle variabili analizzate tra loro.

Ogni punto dello *scatter plot* è dato dal valore di  $\Delta N_{ECOG1+}/N_{tot}$  (%) sull'asse delle ascisse e della variabile correlata nell'analisi sull'asse delle ordinate. In Figura 12, è riportata l'analisi di controllo tra  $\Delta ORR$  (%) e  $\Delta DCR$  (%).

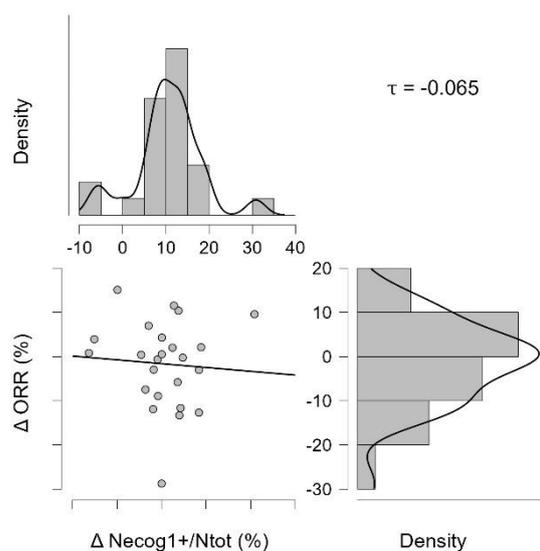


Figura 7 a Figura 10 Partendo da in alto a sinistra l' analisi  $\Delta TRAE_{3+}/TRAE_{tot}$  vs.  $\Delta N_{ECOG1+}/N_{tot}$ ;  $\Delta N_{TRAE3+}/N_{tot}$  vs.  $\Delta N_{ECOG1+}/N_{tot}$ ;  $\Delta N_{AEID}/N_{tot}$  vs.  $\Delta N_{ECOG1+}/N_{tot}$ ;  $\Delta ORR$  vs.  $\Delta N_{ECOG1+}/N_{tot}$

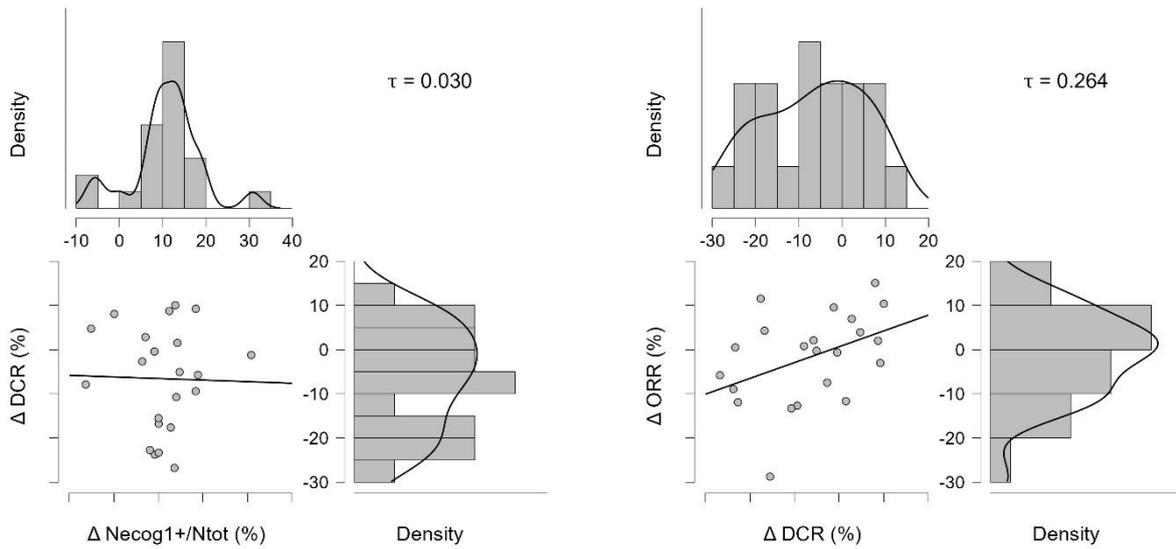


Figura 11 e 12 Analisi di correlazione  $\Delta DCR$  vs.  $\Delta NECOG1+/Ntot$  ;  $\Delta ORR$  vs.  $\Delta DCR$ , analisi di controllo.

Complessivamente, i risultati ottenuti hanno, quindi, permesso di evidenziare e quantificare la differenza, in termine di percentuale, tra i parametri descrittivi del profilo di sicurezza, di risposta la trattamento e delle caratteristiche dei pazienti all'inizio di quest'ultimo osservati nei programmi di uso compassionevole rispetto agli studi clinici di riferimento. Allo stesso tempo, l'analisi di correlazione ci ha permesso di indagare l'esistenza di una correlazione tra la differenza osservata nel numero di pazienti con ECOG PS > 1 e la differenza osservata negli altri parametri tra le due tipologie di studi.

## 4. DISCUSSIONE

### 4.1 Valutazione dei risultati ottenuti

I risultati ottenuti permettono complessivamente di confermare le ipotesi inizialmente formulate e sulla cui base questa tesi ha avuto origine. È stato, infatti, evidenziato come, a seguito dello sviluppo di nuove tecniche di individuazione di bersagli molecolari, negli ultimi anni il processo di approvazione ed ingresso di un farmaco antitumorale in commercio avvenga in tempi molto più brevi rispetto all'inizio del secolo e molto più comunemente sulla base di dati derivanti da studi clinici di fase precoce, anziché esclusivamente sulla base degli studi clinici randomizzati [4]. È stato poi osservato come, in questo contesto, il ruolo delle RWEs e gli studi osservazionali di quest'ultime, nei processi decisionali, sia diventato un argomento di grande interesse per le autorità competenti [23]. Focalizzando l'attenzione sulle differenze metodologiche tra RCTs [17], considerati il *gold-standard* delle evidenze ottenibili, e gli studi osservazionali di RWEs è stato, infine, riportato come entrambi presentino delle limitazioni, ma anche che, quest'ultimi, possano fornire dati complementari a quelli degli RCTs [21].

È stato, inoltre, evidenziato che i RWD e le RWE generate nel corso di programmi di uso compassionevole, in ambito oncologico, consentono di effettuare una valutazione estremamente precoce dell'efficacia e sicurezza di un farmaco in un contesto di pratica clinica, precedentemente alla sua approvazione, fornendo ai clinici e all'autorità regolatorie ulteriori elementi su cui basare la valutazione del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Sebbene sia noto che gli RCT, pur essendo il *gold-standard* delle evidenze della ricerca clinica, sono caratterizzati da possibili limitazioni nella riproducibilità dei loro risultati nella pratica clinica [21], non esiste in letteratura un lavoro che abbia provato a mettere a confronto quest'ultimi con i risultati degli studi RWE. Tantomeno con i risultati di studi RWE da programmi di uso compassionevole. A conferma di ciò, il confronto effettuato in questa tesi tra i risultati ottenuti dagli studi di RWE condotti in seguito a programmi di uso compassionevole e i risultati evidenziati dagli studi clinici registrativi corrispondenti, ha permesso di individuare delle differenze significative nel il profilo di sicurezza e tasso di risposta al trattamento. È chiaramente necessario tenere in considerazione che il confronto diretto tra due studi, con disegno differente, deve essere interpretato con la dovuta attenzione in quanto i risultati sono ottenuti a partire da popolazioni di pazienti differenti. A questo proposito, è stata formulata la seconda ipotesi che questa tesi ha voluto indagare, cioè valutare l'esistenza di una correlazione tra l'aumento della percentuale di pazienti con ECOG PS > 1 nei programmi di

uso compassionevole e la differenza osservata nei parametri osservata nei parametri di efficacia e sicurezza.

Come era stato inizialmente previsto, l'incremento percentuale, rispetto agli studi clinici, di questo sottogruppo di pazienti nella popolazione complessiva dei programmi di uso compassionevole è associabile ad una diminuzione del numero di pazienti in risposta completa o parziale. A conferma di questo, si può osservare che l'aumento di  $\Delta N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$  (%) è correlato negativamente con  $\Delta \text{ORR}$  (%) ( $\tau = -0.065$ ;  $p\text{-value} = 0.338$ ). Il valore di  $\tau$ , in questo caso, è prossimo allo zero; la correlazione negativa osservata è quindi molto debole, ma è possibile quanto meno attestare l'esistenza di una tendenza verso quest'ultima. Facendo alcuni esempi, la percentuale di pazienti con ECOG PS > 1 riportato dal CUP [80] di *Lenvatinib*, inibitore di VEGFR, per il trattamento di *RadioActive Iodine refractory-Differentiated Thyroid Cancer* è del 10% superiore a quella riportata dal corrispondente studio registrativo. A questo si correla una diminuzione di circa il 30% di risposte obiettive osservate nel CUP. Altro esempio è dato dagli EAP/NPP di *Osimertinib*, inibitore chinasi di EGFR, per il trattamento *NSCLC EGFR T790m-positive* [50; 90; 94]. In questo caso la percentuale di pazienti con ECOG PS > 1, riportata dai programmi di uso compassionevole, è di circa il 18 % superiore a quanto riportato nei corrispondenti studi clinici [123; 140] a questa si correla una diminuzione di circa il 13 % delle risposte obiettive osservate negli EAP/NPP. Da questi esempi, è possibile osservare la mancanza di un andamento lineare tra le variabili, giustificando la scelta di impiegare la correlazione Tau di Kendall per valutare la relazione tra quest'ultime [43].

Anche per  $\Delta \text{DCR}$  (%), l'analisi ha confermato l'ipotesi iniziale, ovvero che all'aumentare del numero di pazienti con ECOG PS > 1, si è osservato un aumento della percentuale di pazienti in controllo della malattia ( $\tau = 0.030$ ;  $p\text{-value} = 0.434$ ). Come nel caso di  $\Delta \text{ORR}$  (%), il valore di Tau è prossimo allo zero e non permette di affermare con certezza l'esistenza di una correlazione positiva tra le due variabili, ma solo di constatare l'esistenza di una tendenza in quella direzione. Facendo anche in questo caso alcuni esempi, nell'EAP di *Cemiplimab* [52], anticorpo *Anti PD-1*, per il trattamento di *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma* si può osservare che, ad un aumento del 18 % della frequenza di ECOG PS >1 si associa un aumento di circa il 9 % del DCR, rispetto agli studi clinici [136; 137]. Allo stesso modo, si osserva negli EAP di *Avelumab* [47; 70; 79; 99], anticorpo *Anti PD-L1*, per il trattamento del *Merkel Cell Carcinoma* metastatico, che ad un incremento del 8 % della percentuale di pazienti con ECOG PS > 1 è associabile un incremento dell'8 % di DCR rispetto ai corrispondenti studi [112; 113].

Come descritto nel capitolo 2.5, è stata ulteriormente effettuata anche l'analisi di correlazione tra  $\Delta\text{ORR} (\%)$  e  $\Delta\text{DCR} (\%)$  con lo scopo di verificare la corretta impostazione dell'analisi di correlazione nel suo complesso. Questi parametri sono, come riportato nel capitolo 2.5, dipendenti tra loro in quanto il DCR è dato dalla somma della percentuale di pazienti in risposta completa o parziale, che equivale all'ORR, e la percentuale di pazienti con malattia stabile. Conseguentemente è prevedibile aspettarsi che ci sia tra loro una correlazione positiva; ovvero all'aumentare del valore di ORR debba aumentare, anche se non linearmente, il valore di DCR. Data la correlazione positiva tra questi parametri, è possibile suggerire che l'incremento che si osserva negli studi di RWE segua l'andamento dell'incremento osservabile negli studi clinici e quindi che anche la differenza tra i valori riportati abbia lo stesso andamento, anche se non linearmente. L'analisi conferma quest'ipotesi ( $\tau = 0,264$ ;  $p\text{-value} = 0,045^*$ ) e con un risultato statisticamente significativo per l'ipotesi alternativa di presenza di correlazione positiva. Anche qui è possibile riportare alcuni esempi. Nel caso dei programmi di uso compassionevole di *Palbociclib* [54; 73; 74; 81; 85], inibitore delle CDKs, per il trattamento di tumore al seno *HR+/HER2-negative* si può osservare una percentuale inferiore del 12 % di ORR ed inferiore del 23 % di DCR rispetto ai corrispondenti studi clinici [111; 117; 118]. Invece nel caso degli EAP di *Nivolumab* [62; 98], per il trattamento dell'RCC avanzato o metastatico, invece si osserva che il valore di ORR è coincidente rispetto al risultato ottenuto dallo studio clinico registrativo [142] (0,8 % in più negli EAP) e che la percentuale di DCR rilevata negli EAP è inferiore solo dell'8 % rispetto a quella rilevata in quest'ultimi. Infine, nel caso degli EAP di *Nivolumab* [60; 66; 71; 77; 84; 97], per il trattamento di NSCLC avanzato o metastatico dalla seconda linea di terapia in poi, l'ORR riscontrata negli EAP è superiore del 2 % a quello degli studi clinici così come il DCR rilevato è superiore del 9 % rispetto a quello di quest'ultimi [105; 106; 147]. Questo risultato consente di confermare la corretta l'impostazione dell'analisi di correlazione in quanto la correlazione positiva osservata, sebbene modesta, è anche statisticamente significativa. In questo caso solo andamento non lineare tra ORR e DCR è ciò che non consente di accertare l'esistenza di una correlazione certa ( $\tau > 0,8$ ) tra le variabili.

L'analisi di correlazione aveva come obiettivo anche verificare l'esistenza di una relazione tra  $\Delta\text{N}_{\text{ECOG1+}}/\text{N}_{\text{tot}} (\%)$  e la differenza percentuale calcolata per parametri descrittivi del profilo di sicurezza del medicinale. Era stato precedentemente ipotizzato che, essendo i pazienti con ECOG PS  $> 1$  un sottogruppo di pazienti caratterizzati da maggiore carico di malattia e condizioni scadute, fossero anche soggetti generalmente più fragili in cui il rapporto rischio/beneficio della terapia sarebbe risultato minore. Conseguentemente, si voleva osservare

se l'aumento della percentuale di questo sottogruppo di pazienti nei programmi di uso compassionevole fosse correlato ad una crescita del tasso di discontinuazione del trattamento a causa di eventi avversi e ad un incremento sia dell'incidenza di TRAE di grado  $\geq 3$  nella popolazione sia della percentuale di eventi di questo grado sul totale di TRAE segnalati.

Confermando l'ipotesi iniziale, si è osservato che  $\Delta N_{\text{ECOG1+}}/N_{\text{tot}} (\%)$  e  $\Delta N_{\text{AELD}}/N_{\text{tot}} (\%)$  sono correlati positivamente ( $\tau = 0.169$ ;  $p\text{-value} = 0.144$ ). Anche in questo caso, infatti, le due variabili analizzate hanno lo stesso andamento e sebbene la correlazione tra loro sia modesta. Nel caso dell'EAP di *Alpelisib* [91], inibitore di PI3K, per il trattamento di pazienti con tumore al seno *HR+/HER2-negative* e *PIK3CA* mutato, è riportata una percentuale di pazienti con ECOG PS  $>1$  del 13 % superiore a quella dello studio clinico [101] e il tasso di discontinuazione a causa di eventi avversi è dell'11 % superiore a quello riportato in quest'ultimo. Nel caso dell'EAP di *Eribulina* [92], invece, la percentuale di pazienti con ECOG PS  $>1$  è inferiore di circa il 5% nell'uso compassionevole rispetto ai corrispondenti studi clinici [110; 131]. A ciò si associa un tasso di discontinuazione a causa di eventi avversi di circa il 10 % inferiore. Questo ultimo esempio, nel suo complesso, risulta particolarmente rilevante nei confronti dell'analisi di correlazione. Sebbene, infatti, la schedula di trattamento e, in generale, tutte le variabili di esposizione nell'uso compassionevole risultino equivalenti a quelle riportate negli studi clinici, a differenza di quest'ultimi, l'uso compassionevole non ha incluso pazienti con ECOG PS  $\geq 2$ . A differenza di quasi tutti gli altri usi compassionevoli analizzati, la popolazione nello studio clinico registrativo è risultata quella con peggiore prognosi. I fattori prognostici, oltre all'ECOG PS, sono molteplici ed è necessario considerare sempre la natura osservazionale degli studi RWE da EAP. È comunque però interessante osservare come in questo caso, in tutte le variabili analizzate, ci sia una quasi completa sovrapposibilità tra i risultati delle due tipologie di studio:  $\Delta \text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}} = -0.35 \%$ ;  $\Delta N_{\text{TRAE}_{3+}}/N_{\text{tot}} = 5.83 \%$ ;  $\Delta N_{\text{AELD}}/N_{\text{tot}} = -9.53 \%$ ;  $\Delta \text{ORR} = 3.94 \%$ ;  $\Delta \text{DCR} = 1.52 \%$ .

Tra le diverse analisi discusse abbiamo sempre evidenziato come, sebbene il risultato non garantisse con certezza l'esistenza di una correlazione, fosse possibile constatare la presenza di una tendenza verso una correlazione positiva o negativa che permettesse di confermare l'ipotesi iniziale. Nel caso sia dell'analisi di correlazione tra  $\Delta N_{\text{ECOG1+}}/N_{\text{tot}} (\%)$  e  $\Delta \text{TRAE}_{3+}/\text{TRAE}_{\text{tot}} (\%)$  sia dell'analisi tra  $\Delta N_{\text{ECOG1+}}/N_{\text{tot}} (\%)$  e  $\Delta N_{\text{TRAE}_{3+}}/N_{\text{tot}} (\%)$  il risultato, invece, è contrario all'ipotesi iniziale, smentendola. Quest'ultima, infatti, presupponeva che, data le condizioni più scadute dei pazienti con ECOG PS  $> 1$ , si osservasse in entrambe le analisi la presenza di una correlazione positiva tra le variabili. Invece, quanto rivelano quest'ultime è che in entrambi i

casi esiste, invece, una modesta correlazione negativa ( $\tau = -0.178$ ;  $\rho$ -value = 0.248) ( $\tau = -0.138$ ;  $\rho$ -value = 0.373). Al fine di valutare quale fosse la motivazione di questo risultato, si è proceduto ad una rivalutazione dei dati. Questo ha permesso di giungere a delle possibili motivazioni. Il primo fattore da considerare è inanzitutto è che gli studi osservazionali di RWE, condotti su pazienti trattati all'interno di programmi di uso compassionevole, non presentano criteri stringenti di segnalazione degli eventi avversi come quelli di uno studio clinico. Tendenzialmente, quindi, i pazienti inclusi in questi programmi risultano meno monitorati rispetto ai pazienti inclusi all'interno di uno studio. I dati sul profilo di sicurezza del medicinale sono raccolti secondo le normali procedure previste nella pratica clinica, risultando, specialmente nel caso di segnalazione di eventi avversi, maggiormente soggetti ad *under-reporting*. Un esempio di questo fenomeno, è potenzialmente il caso dell'EAP di *Capmatinib* [75], inibitore di c-MET, per il trattamento di NSCLC *MET-positive*. In questo caso, infatti, sebbene nell'EAP la percentuale di TRAE di grado  $\geq 3$  sul totale di TRAE segnalati sia superiore del 6 % circa rispetto a quanto riportato nello studio clinico [156], il numero di eventi effettivamente segnalati è circa la metà di quanto riportato in quest'ultimo (121 vs 354). Nello studio clinico registrativo, uno studio clinico di fase I/II, inoltre, l'incidenza, al tempo dell'analisi, di TRAE di grado  $\geq 3$  è risultata circa il 75 % su un totale di 97 pazienti (comprendendo anche gli eventi ematologici). Nell'EAP questa percentuale è notevolmente inferiore, attestandosi attorno al 22 % su un totale di 81 pazienti. È interessante riportare come in questa indicazione terapeutica, tra le pubblicazioni esaminate, sia evidenziata la maggiore discrepanza in termini differenza percentuale del numero di pazienti con ECOG PS > 1. Nell'EAP infatti quest'ultimi costituiscono più del 30 % della popolazione inclusa, mentre nello studio registrativo l'ECOG PS  $\geq 2$  costituiva uno dei fattori di esclusione da quest'ultimo. In altri casi, però, il numero di TRAE totale segnalati è chiaramente minore a causa delle differenti numeriche di pazienti analizzati, ma allo stesso tempo si notano grandi discrepanze in termini di incidenza di TRAE di grado  $\geq 3$  nella popolazione.

Questo porta alla seconda possibile spiegazione dei risultati ottenuti. Dato, infatti, che nella precedente analisi è stata dimostrata la presenza di una modesta correlazione positiva tra  $\Delta N_{\text{ECOG}1+}/N_{\text{tot}}$  (%) e  $\Delta N_{\text{AELD}}/N_{\text{tot}}$  (%) è possibile ipotizzare che, dato il maggiore tasso di discontinuazione, il tempo di esposizione al trattamento sia conseguentemente più breve, all'aumentare del numero di pazienti con ECOG PS > 1. Questo ci porta a suggerire che il numero di eventi avversi di qualsiasi grado e casualità segnalati per paziente risulti inferiore, in quanto inferiore è anche il tempo in cui il paziente è esposto al trattamento prima di

discontinuare. Essendo però la *Duration of Treatment* (DOT) valutata come parametro solamente in 6 programmi di uso compassionevole non è stato possibile valutare più approfonditamente l'ipotesi. Complessivamente, anche considerato che è supportata dall'analisi precedentemente effettuata, la seconda spiegazione sembrerebbe essere la più credibile. Il risultato, quindi, sebbene contrario alla nostra ipotesi iniziale, rimane comunque giustificabile suggerendo che all'aumentare della percentuale di questo sottogruppo di pazienti nei programmi di uso compassionevole la frequenza di TRAE di grado  $\geq 3$  rispetto al numero di TRAE segnalati e la loro incidenza nella popolazione esaminata sia minore.

#### **4.2 Ruolo dello studio nel contesto delle RWE**

L'assenza di lavori comparabili in letteratura rende nel suo complesso le analisi effettuate di natura esplorativa e caratterizzate da chiare inferenze date dalla natura osservazionale dei dati. Allo stesso tempo, essere riusciti ad osservare che l'ECOG PS potrebbe essere un parametro in grado influenzare la differenza riscontrata tra i risultati degli studi clinici registrativi e gli studi di RWE da programmi di uso compassionevole rappresenta un potenziale *proof of concept* indagabile in altri contesti. L'impiego di criteri di esclusione stringenti nei RCT si conferma sia un vantaggio che un limite di quest'ultimi. Un vantaggio perchè consente di ottenere risultati riproducibili e credibili grazie all'eliminazione di fattori confondenti. Uno svantaggio, perchè il risultato è ottenuto su una popolazione di soggetti ideale la cui effettiva prevalenza nella pratica clinica è minore. Si confermano, allo stesso tempo, i limiti dei dati ottenuti da studi osservazionali di RWE. Gli articoli analizzati, sebbene a loro volta sottogruppo di questa tipologia di studi, sono infatti costituiti da un miscelaneo gruppo di natura eterogenea che comprende sia studi prospettici di coorte sia studi retrospettivi basati su raccolta di dati da cartelle cliniche elettroniche. È evidente dall'analisi di qualità svolta come anche la qualità di queste pubblicazioni sia a sua volta eterogenea, comportando difficoltà nel comprendere se l'articolo fornisca evidenze sufficientemente affidabili. L'analisi della qualità ha, infatti, portato all'esclusione di un totale 16 articoli dall'analisi in quanto non fornivano informazioni di sufficiente qualità per poter essere considerati. È interessante riportare che nessuno tra questi prendeva in esame soggetti trattati all'interno di EAP (7 CUP e 9 NPP), suggerendo che, data la loro gestione più simile a quella di uno studio clinico, la qualità delle pubblicazioni basate sui dati di quest'ultimi sia maggiore. Tutti gli articoli esclusi presentavano l'analisi dei dati in modo incompleto, omettendo fonti dei dati, su quali basi i pazienti potessero accedere al programma, quale fosse la schedula di trattamento impiegata, come fossero stati calcolati i risultati etc. Rimane quindi di importanza centrale, al fine poter sfruttare queste informazioni

in contesto regolatorio, che siano definite delle linee guida da parte delle agenzie regolatorie dalle quali si possano definire quali siano RWE impiegabili a supporto del rilascio dell'AIC.

È chiaro che questo tipo di processo debba avvenire facendo coincidere l'interesse delle diverse parti interessate. Nell'introduzione abbiamo riportato come l'EMA stia discutendo sul ruolo delle RWE rispetto alle evidenze degli RCT mediante la creazione del network istituzionale DARWIN EU il quale dovrebbe fungere da piattaforma per la generazione di RWE a supporto del processo decisionale dei comitati scientifici dell'EMA e delle autorità nazionali competenti, durante i processi regolatori [157]. A partire dalla sua istituzione nel Febbraio 2022, il network ha avviato 4 studi sulla base di RWD raccolti a livello europeo grazie alla collaborazione con 10 partner, tra cui ospedali e biobanche. Tra questi anche uno studio di epidemiologia che ha analizzato la prevalenza di rari tumori ematologici nei paesi europei. Per ora questi studi non sono associati a singoli medicinali attualmente in corso di procedura di valutazione, ma sono stati selezionati sulla base di precedenti procedure e richieste da parte dei comitati scientifici dell'EMA. Nel 2023, era prevista l'apertura di ulteriori 16 studi grazie all'inclusione di nuovi partner in grado di fornire un maggiore quantitativo di RWD su tutto il territorio europeo. Nei piani dell'EMA questo network, una volta pienamente operativo nel 2025, dovrebbe poter consentire l'avvio di 150 studi osservazionali di RWE all'anno [157]. Nella speranza che ciò porti ad una collaborazione proficua tra le parti coinvolte, è importante che anche a livello locale le agenzie regolatorie attuino misure volte a migliorare la qualità della raccolta dei RWD al fine di favorire uno sviluppo omogeneo a livello comunitario.

## 5. CONCLUSIONI

I risultati di quest'analisi, sebbene esploratoria, ci permettono di confermare che ci sia una evidente differenza in molti casi tra i risultati ottenuti dagli studi registrativi e i dati forniti dagli studi di RWE da programmi di uso compassionevole, indipendentemente dall'indicazione terapeutica esaminata. La correlazione osservata tra la differenza percentuale calcolata per i diversi parametri esaminati e la differenza percentuale di pazienti con ECOG PS > 1 suggerisce che quest'ultimo sia una dei fattori in grado di influenzare la differenza riscontrata rispetto ai risultati dei corrispondenti studi clinici. Necessariamente questi risultati dovranno essere riconfermati in altri contesti, ma ci portano comunque a confermare la presenza di possibili limitazioni nell'interpretazione dei risultati degli RCT, in quanto ottenuti in condizioni ideali su un gruppo di soggetti che costituisce solo una porzione della più eterogenea popolazione trattata nella pratica clinica. Allo stesso tempo, viene confermata l'importanza dei programmi di uso compassionevole, primariamente poichè garantiscono un precoce accesso ai pazienti a terapie efficaci e successivamente come fonte di evidenze precoci sul rapporto rischio/beneficio di un medicinale nella pratica.

L'interesse dimostrato da parte delle agenzie regolatorie nell'impiego delle RWE a supporto del rilascio dell'approvazione per un medicinale non può che portare, infine, alla crescita dell'interesse anche da parte degli altri interlocutori tra cui aziende farmaceutiche, società scientifiche e organizzazioni sanitarie locali, a generare RWE sempre di maggiore qualità. In questo, la definizione, attraverso anche il network DARWIN EU, di linee guida più puntuali sulla definizione di RWE impiegabili a supporto dell'AIC potrebbe fornire nuove opportunità di sviluppo nei prossimi anni.

## 6. APPENDICE

Programmi di uso compassionevole eleggibili analizzati, Gennaio 2018 - Settembre 2023

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Tipo di programma</b>	<b>Popolazione Inclusa</b>	<b>Terapia ricevuta</b>
Aglietta M. [43] 2021	<i>Retrospective Chart Review of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with Metastatic BRAF V600-Mutant Melanoma Treated in the Individual Patient Program (DESCRIBE Italy).</i>	NPP (Individual Patient Program)	390	BRAF <sub>i</sub> + MEK <sub>i</sub>
Albigès L. [44] 2021	<i>Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program.</i>	EAP	410	VEGFR <sub>i</sub>
Ascierto P.A. [45] 2023	<i>Italian nivolumab Expanded Access Program in melanoma adjuvant setting: patient outcomes and safety profile.</i>	EAP	611	Anti PD-1
Ascierto P.A. [46] 2021	<i>Avelumab expanded access program in metastatic Merkel cell carcinoma: Efficacy and safety findings from patients in Europe and the Middle East</i>	EAP	150	Anti PD-L1
Atkinson V. [47] 2021	<i>A Retrospective Analysis of Dabrafenib and/or Dabrafenib Plus Trametinib Combination in Patients with Metastatic Melanoma to Characterize Patients with Long-Term Benefit in the Individual Patient Program (DESCRIBE III)</i>	NPP (Individual Patient Program)	271	BRAF <sub>i</sub> + MEK <sub>i</sub> OR BRAF <sub>i</sub>
Atkinson V. [48] 2020	<i>Dabrafenib plus trametinib is effective in the treatment of BRAF V600-mutated metastatic melanoma patients: analysis of patients from the dabrafenib plus trametinib Named Patient Program (DESCRIBE II)</i>	NPP	509	BRAF <sub>i</sub> + MEK <sub>i</sub>
Auliac J. [49] 2019	<i>Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer</i>	EAP	205	EGFR <sub>i</sub>

Avrillon V. [50] 2022	<i>harboring EGFR T790M mutation Real-Life Safety and Treatment Exposure data on Durvalumab after concurrent chemoradiotherapy in unresectable stage III, locally advanced, non-small cell lung cancer: Analysis of patients enrolled in the French Early Access Program</i>	EAP	454	Anti PD-L1
Baggi A. [51] 2021	<i>Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>	NPP	131	Anti PD-1
Baldacci S. [52] 2022	<i>Lorlatinib for advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Results of the IFCT-1803 LORLATU cohort</i>	EAP	208	ALK/ROS1 TKI
Battisti N. [53] 2019	<i>Palbociclib and endocrine therapy in heavily pretreated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: the UK Compassionate Access Program experience</i>	CUP	118	CDKi
Bernabé R. [54] 2022	<i>Alectinib after failure to crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: results from the Spanish early access program.</i>	EAP	120	ALK+ TKI
Bisschop K. [55] 2019	<i>Association between pembrolizumab-related adverse events and treatment outcome in advanced melanoma: results from the Dutch Expanded Access Program</i>	EAP	147	Anti PD-1
Bodnar L. [56] 2019	<i>Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish Managed Access Program</i>	EAP (Managed Access Program)	115	VEGFRi

Cantini L. [57] 2020	<i>Nivolumab in pre-treated malignant pleural mesothelioma: real-world data from the Dutch expanded access program</i>	EAP	107	Anti PD-1
Cremolini C. [58] 2018	<i>Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter register in the frame of the Italian Compassionate Use Program.</i>	CUP	341	FPD
Crinò L. [59] 2019	<i>Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population.</i>	EAP	371	Anti PD-1
Cueva J. [60] 2023	<i>Real-world safety and effectiveness of maintenance niraparib for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A GEICO retrospective observational study within the Spanish expanded-access program</i>	EAP	316	PARPi
De Giorgi U. [61] 2018	<i>Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access program</i>	EAP	389	Anti PD-1
Descourt R. [62] 2022	<i>Brigatinib for Pretreated, ALK-Positive, Advanced Non-Small-Cell lung cancers: Long-Term Follow-Up and Focus on Post-Brigatinib Lorlatinib efficacy in the Multicenter, Real-World BrigALK2 Study.</i>	EAP	183	ALK TKI
Descourt R. [63] 2019	<i>Brigatinib in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer pretreated with sequential ALK inhibitors: A multicentric real-world study (BRIGALK study).</i>	EAP	104	ALK+ TKI
Faehling M. [64] 2021	<i>Durvalumab after definitive chemoradiotherapy in locally</i>	EAP	67	Anti PD-L1

*advanced NSCLC: Data of the German EAP.*

Figueiredo A. [65] 2020	<i>Real-world data from the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in previously treated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i>	EAP	219	Anti PD-1
Frost N. [66] 2021	<i>Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program.</i>	EAP	52	ALK/ROS1 TKI
Girard N. [67] 2023	<i>Treatment characteristics and Real-World Progression-Free survival in patients with unresectable Stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study</i>	EAP	1399	Anti PD-L1
Girard N. [68] 2022	<i>Lorlatinib for advanced ROS1+ non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1803 LORLATU study</i>	EAP	80	ALK/ROS1 TKI
Grignani N. [69] 2021	<i>Avelumab treatment in Italian patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from an expanded access program</i>	EAP	90	Anti PD-L1
Grossi F. [70] 2019	<i>Real-life results from the overall population and key subgroups within the Italian cohort of nivolumab expanded access program in non-squamous non-small cell lung cancer</i>	EAP	1588	Anti PD-1
Haghnejad J. [71] 2023	<i>Atezolizumab plus bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma after treatment failure with multikinase inhibitors</i>	EAP	50	Anti PD-L1 + Anti VEGFR
Herrscher H. [72] 2019	<i>Fulvestrant and palbociclib combination in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative</i>	EAP	77	CDKi

	<i>metastatic breast cancer patients.</i>			
Hoste G. [73] 2018	<i>Palbociclib in highly pretreated metastatic ER-positive HER2-negative breast cancer</i>	CUP	82	CDKi
Illini O. [74] 2022	<i>Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program</i>	EAP	81	MET TKI
Illini O. [75] 2021	<i>Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (SIREN): a retrospective analysis of patients treated through an access program</i>	EAP	50	RET TKI
Joris S. [76] 2020	<i>Real life safety and effectiveness of nivolumab in older patients with non-small cell lung cancer: Results from the Belgian compassionate use program</i>	CUP	324	Anti PD-1
Kwakman J. [77] 2018	<i>Feasibility and effectiveness of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: real-life data from The Netherlands</i>	CUP	136	FPD
Levy S. [78] 2020	<i>Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort</i>	EAP	54	Anti PD-L1
Locati L. [79] 2019	<i>Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy.</i>	CUP	94	VEGFRi
Manso L. [80] 2020	<i>Palbociclib combined with endocrine therapy in heavily pretreated HR+/HER2-advanced breast cancer patients: Results from the</i>	CUP	219	CDKi

	<i>compassionate use program in Spain (PALBOCOMP)</i>			
Martin-Algarra S. [81] 2019	<i>Effectiveness of dabrafenib in the treatment of patients with BRAF V600-mutated metastatic melanoma in a Named Patient Program</i>	NPP	331	BRAF <sub>i</sub>
Meyer N. [82] 2022	<i>Survival in adult patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: a noninterventional ambispective study of patients with cobimetinib combined with vemurafenib during the French early access program: MELANIS study</i>	EAP	185	BRAF <sub>i</sub> + MEK <sub>i</sub>
Molinier O. [83] 2022	<i>IFCT-1502 CLINIVO: real-world evidence of long-term survival with nivolumab in a nationwide cohort of patients with advanced non-small-cell lung cancer.</i>	EAP	902	Anti PD-1
Palmieri C. [84] 2023	<i>A real-world study of the first use of palbociclib for the treatment of advanced breast cancer within the UK National Health Service as part of the novel Ibrance® Patient Program</i>	NPP	191	CDK <sub>i</sub>
Passaro A. [85] 2022	<i>Pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: A real-world data (RWD) analysis from the Italian expanded access program (EAP).</i>	EAP	62	RET TKI
Peled N. [86] 2020	<i>GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients.</i>	EAP	123	ALK/ROS1 TKI
Popat S. [87] 2021	<i>Real-world treatment outcomes with brigatinib in patients with pretreated ALK+ metastatic non-small cell lung cancer</i>	EAP	104	ALK TKI
Procopio G. [88] 2018	<i>Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic</i>	EAP (Managed Access Program)	96	VEGFR <sub>i</sub>

*Renal-Cell carcinoma: Real-World data from an Italian managed access program*

Provencio M. [89] 2021	<i>Osimertinib in advanced EGFR-T790M mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated within the Special Use Medication Program in Spain: OSIREX-Spanish Lung Cancer Group.</i>	NPP	155	EGFRi
Roufai D. [90] 2023	<i>Alpelisib and fulvestrant in PIK3CA-mutated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer included in the French early access program.</i>	EAP	233	PI3Ki
Sabatier R. [91] 2018	<i>Safety Results and Analysis of Eribulin Efficacy according to Previous Microtubules-Inhibitors Sensitivity in the French Prospective Expanded Access Program for Heavily Pre-treated Metastatic Breast Cancer.</i>	EAP	250	Microtubules Inhibitor
Soni M. [92] 2021	<i>Nivolumab in gastric/gastroesophageal junction cancer: real-world data from UK Early Access to Medicines Scheme.</i>	EAP	113	Anti PD-1
Stratmann J. [93] 2018	<i>Efficacy and safety analysis of the German expanded access program of osimertinib in patients with advanced, T790M-positive non-small cell lung cancer.</i>	EAP	81	EGFRi
Tural D. [94] 2021	<i>Atezolizumab in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed After First-line Chemotherapy: Results of Real-life Experiences.</i>	EAP	115	Anti PD-L1
Venugopal B. [95] 2022	<i>Early Clinical Experience with Cabozantinib for Advanced Renal Cell Carcinoma in the UK: Real-World Treatment</i>	EAP	106	VEGFRi

*Pathways and Clinical Outcomes.*

Vrdoljak E. [96] 2020	<i>Real-World Safety and efficacy of nivolumab in advanced squamous and no squamous Non-Small-Cell lung Cancer: A Retrospective cohort Study in Croatia, Hungary, and Malta.</i>	EAP	239	Anti PD-1
Vrdoljak E. [97] 2021	<i>Real-world safety and efficacy of nivolumab for <math>\geq</math> 2nd line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A retrospective cohort study in Croatia, Hungary, and Malta.</i>	EAP	87	Anti PD-1
Walker J. [98] 2020	<i>Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program</i>	EAP	240	Anti PD-L1
Yubero A. [99] 2022	<i>Rucaparib in recurrent ovarian cancer: real-world experience from the rucaparib early access program in Spain – A GEICO study</i>	EAP	51	PARPi

Studi clinici registrativi analizzati

<b>Autore</b>	<b>Titolo</b>	<b>Disegno</b>	<b>Popolazione Inclusa</b>	<b>Terapia Ricevuta</b>
André F. [100] 2019	<i>Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer</i>	Fase III	169	PI3Ki
Antonia S. [102] 2017	<i>Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer</i>	Fase III	473	Anti PD-L1
Borghaei H. [104] 2015	<i>Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer</i>	Fase III	287	Anti PD-1
Brahmer J. [105] 2015	<i>Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.</i>	Fase III	135	Anti PD-1
Choueiri T.K. [106] 2016	<i>Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final</i>	Fase III	330	VEGFRi

	<i>results from a randomised, open-label, phase 3 trial.</i>			
Choueiri T.K. [107] 2018	<i>Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update.</i>	Fase II	79	VEGFRi
Coleman R.L. [108] 2017	<i>Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.</i>	Fase III	375	PARPi
Cortés J. [109] 2011	<i>Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study.</i>	Fase III	508	Microtubules Inhibitor
Cristofanilli M. [110] 2016	<i>Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial</i>	Fase III	347	CDKi
D'Angelo S.P. [111] 2020	<i>Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial</i>	Fase II	88	Anti PD-L1
Drilon A. [113] 2020	<i>Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell lung Cancer.</i>	Fase I-II	105	RET TKI
Eggermont A. [114] 2021	<i>Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results</i>	Fase III	514	Anti PD-1

	<i>from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial.</i>			
Finn R. [116] 2015	<i>The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study.</i>	Fase II	84	CDKi
Finn R. [117] 2016	<i>Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer.</i>	Fase III	444	CDKi
Finn R. [118] 2016	<i>Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma.</i>	Fase III	336	Anti PD-L1 +Anti VEGFR
Flaherty K.T. [120] 2012	<i>Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations.</i>	Fase I-II	162	BRAF <sub>i</sub> + MEK <sub>i</sub>
Gainor J.F. [121] 2021	<i>Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study.</i>	Fase I-II	114	RET TKI
Goss G.D. [122] 2016	<i>Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study.</i>	Fase II	210	EGFR <sub>i</sub>
Griesinger F. [123] 2022	<i>Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial.</i>	Fase I-II	211	RET TKI
Hauschild A. [125] 2012	<i>Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.</i>	Fase III	187	BRAF <sub>i</sub>
Huber R.M. [126] 2020	<i>Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial outcomes in the Phase 2 ALTA Trial.</i>	Fase II	222	ALK TKI

Janjigian Y. [127] 2018	<i>CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer.</i>	Fase I-II	59	Anti PD-1
Kang H. [128] 2017	<i>Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.</i>	Fase III	330	Anti PD-1
Kaufman P.A. [130] 2015	<i>Phase III Open-Label randomized study of Eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane.</i>	Fase III	554	<i>Microtubules Inhibitor</i>
Larkin J. [131] 2014	<i>Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-Mutated melanoma.</i>	Fase III	247	BRAF <sub>i</sub> +MEK <sub>i</sub>
Long G.V. [134] 2015	<i>Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.</i>	Fase III	211	BRAF <sub>i</sub> +MEK <sub>i</sub>
Mayer R.J. [135] 2015	<i>Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer.</i>	Fase III	534	FPD
Migden M.R. [136] 2020	<i>Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial.</i>	Fase II	56	Anti PD-1
Migden M.R. [137] 2018	<i>PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma.</i>	Fase I	85	Anti PD-1
Mirza M.R [138] 2016	<i>Niraparib maintenance therapy in Platinum-Sensitive, recurrent ovarian cancer.</i>	Fase III	372	PARP <sub>i</sub>

Mok T. [139] 2017	<i>Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive lung cancer.</i>	Fase III	279	EGFRi
Motzer R.J. [141] 2015	<i>Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma.</i>	Fase III	406	Anti PD-1
Novello S. [142] 2018	<i>Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study.</i>	Fase III	72	ALK TKI
Powles T. [143] 2018	<i>Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.</i>	Fase III	467	Anti PD-L1
Ribas A. [145] 2015	<i>Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial.</i>	Fase II	180	Anti PD-1
Rizvi N.A. [146] 2015	<i>Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial.</i>	Fase II	117	Anti PD-1
Robert C. [147] 2015	<i>Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib.</i>	Fase III	354	BRAF <sub>i</sub> +MEK <sub>i</sub>
Rosenberg J.E. [148] 2016	<i>Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial.</i>	Fase II	315	Anti PD-L1
Scherpereel A. [149] 2019	<i>Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with</i>	Fase II	63	Anti PD-1

	<i>relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial.</i>			
Schlumberger M. [150] 2015	<i>Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer.</i>	Fase III	261	VEGFRi
Shaw a.T. [151] 2019	<i>Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial.</i>	Fase I-II	69	ALK/ROS1 TKI
Solomon B. [152] 2018	<i>Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study.</i>	Fase II	198	ALK/ROS1 TKI
Sternberg C.N. [153] 2019	<i>Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract.</i>	Fase III	997	Anti PD-L1
Wolf J. [155] 2020	<i>Capmatinib in MET EXON 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell lung Cancer.</i>	Fase II	97	MET TKI
Wu X. [156] 2021	<i>Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial</i>	Fase III	177	PARPi

## 7. BIBLIOGRAFIA

### INTRODUZIONE

1. *Clinical trials in human medicines* | European Medicines Agency. (n.d.-b). Retrieved December 23, 2023, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/clinical-trials-human-medicines>.
2. *Clinical trials concerning medicinal products*. (n.d.-b). Retrieved January 11, 2024, from <https://www.aifa.gov.it/en/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>
3. Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(3), 203–214. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
4. Scott, E. C., Baines, A., Gong, Y., Moore, R. V., Pamuk, G. E., Saber, H., Subedee, A., Thompson, M. D., Xiao, W., Pazdur, R., Rao, V. A., Schneider, J. A., & Beaver, J. A. (2023). Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(8), 625–640. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00723-4>
5. Doroshow, D., & Doroshow, J. H. (2020). Genomics and the history of Precision Oncology. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 29(1), 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.08.003>
6. Human medicines: highlights of 2015 | European Medicines Agency. (2016, January 12). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2015>
7. Human medicines: highlights of 2016 | European Medicines Agency. (2017, January 17). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2016>
8. Human medicines: highlights of 2017 | European Medicines Agency. (2018, January 23). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2017>
9. Human medicines: highlights of 2018 | European Medicines Agency. (2019, January 4). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2018>
10. Human medicines: highlights of 2019 | European Medicines Agency. (2020, January 9). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2019>
11. Human medicines: highlights of 2020 | European Medicines Agency. (2021, January 21). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2020>
12. Human medicines: highlights of 2021 | European Medicines Agency. (2022, February 15). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2021>

13. Human medicines: highlights of 2022 | European Medicines Agency. (2023, February 16). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2022>
14. Human medicines: highlights of 2023 | European Medicines Agency. (2024, January 16). <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2023>
15. *Conditional marketing authorisation* | *European Medicines Agency*. (n.d.). Retrieved January 11, 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
16. Kurzrock, R., Kantarjian, H. M., Kesselheim, A. S., & Sigal, E. V. (2020). New drug approvals in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(3), 140–146. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0313-2>
17. Zabor, E. C., Kaizer, A., & Hobbs, B. P. (2020). Randomized controlled trials. *Chest*, 158(1), S79–S87. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.013>
18. Saldanha, I. J., Skelly, A. C., Ley, K. V., Wang, Z., Berliner, E., Bass, E. B., Devine, B., Hammarlund, N., Adam, G. P., Duan-Porter, D., Bañez, L. L., Jain, A., Norris, S. L., Wilt, T. J., Leas, B. F., Siddique, S. M., Fiordalisi, C., Patino, C. M., & Viswanathan, M. (2022). *Inclusion of nonrandomized studies of interventions in Systematic Reviews of Intervention Effectiveness: an update*. <https://doi.org/10.23970/ahrqepcmethodsguidenrsi>
19. Belin, L., Tan, A. L., De Rycke, Y., & Dechartres, A. (2020). Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. *British Journal of Cancer*, 122(11), 1707–1714. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0805-y>
20. Ottaiano, A. (2018). Real practice studies in oncology: A positive perspective. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 10(9), 228–230. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i9.228>
21. Di Maio, M., Perrone, F., & Conté, P. (2019). Real-World Evidence in Oncology: Opportunities and Limitations. *Oncologist*, 25(5), e746–e752. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0647>.
22. *Documenti e Position paper – Farindustria: Documento Farindustria Sulla Rilevanza della real world evidence*. (n.d.). Retrieved January 11, 2024, from <https://www.farindustria.it/documenticategory/documenti-e-position-paper/>.
23. *A vision for use of real-world evidence in EU medicines regulation* | *European Medicines Agency*. (2021, November 24). <https://www.ema.europa.eu/en/news/vision-use-real-world-evidence-eu-medicines-regulation>
24. *Framework for FDA S Real World Evidence Program*. (2018, December). <https://www.fda.gov/media/120060/download>

25. Cave, A. C., Kurz, X., & Arlett, P. (2019). Real-World Data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *106*(1), 36–39. <https://doi.org/10.1002/cpt.1426>
26. Flynn, R., Plueschke, K., Quinten, C., Strassmann, V., Duijnhoven, R. G., Gordillo-Marañón, M., Rueckbeil, M., Cohet, C., & Kurz, X. (2021). Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *111*(1), 90–97. <https://doi.org/10.1002/cpt.2461>
27. *Gazzetta Ufficiale: Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*. (2017, November 2). Retrieved January 11, 2024, from <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/sg>.
28. *Early access and off-label use*. (n.d.-b). Retrieved January 11, 2024, from <https://www.aifa.gov.it/en/accesso-precoce-uso-off-label>.
29. *Compassionate use | European Medicines Agency*. (n.d.). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/compassionate-use>
30. *WMA - the World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects*. (n.d.). WMA - the World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Retrieved January 11, 2024, from <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
31. Iudicello, A., Alberghini, L., Benini, G., & Mosconi, P. (2016). Expanded Access Programme: looking for a common definition. *Trials*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1108-0>
32. De Panfilis, L., Satolli, R., & Costantini, M. (2018). Compassionate use programs in Italy: ethical guidelines. *BMC Medical Ethics*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12910-018-0263-8>

## **MATERIALI E METODI**

33. Datta, S. S., Ghosal, N., Daruvala, R., Chakraborty, S., Shrimali, R., Van Zanten, C., Parry, J., Agrawal, S. K., Atreya, S., Sinha, S., Chatterjee, S., & Gollins, S. (2019). How do clinicians rate patient's performance status using the ECOG performance scale? A mixed-methods exploration of variability in decision-making in oncology. *Ecancermedicalscience*, *13*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.913>

34. Karnofsky, D. A., Abelmann, W. H., Craver, L. F., & Burchenal, J. H. (1948). The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1(4), 634–656. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4)
35. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649–656. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>
36. Coles, B., Tyrer, F., Hussein, H., Dhalwani, N., & Khunti, K. (2021). Development, content validation, and reliability of the Assessment of Real-World Observational Studies (ArRoWS) critical appraisal tool. *Annals of Epidemiology*, 55, 57-63.e15. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.09.014>
37. Wells, G.A., Wells, G., Shea, B., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, Losos, M., Tugwell, P., Ga, S.W., Zello, G.A., & Petersen, J.A. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses.
38. Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Annals of Internal Medicine*, 147(8), 573. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>
39. Benchimol, E. I., Smeeth, L., Guttman, A., Harron, K., Moher, D., Petersen, I., Sørensen, H. T., Von Elm, E., & Langan, S. (2015). The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Medicine*, 12(10), e1001885. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>
40. DerSimonian, R., & Laird, N. (2015). Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemporary clinical trials*, 45(Pt A), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>
41. Veroniki, A. A., Jackson, D., Viechtbauer, W., Bender, R., Bowden, J., Knapp, G., Kuss, O., Higgins, J. P., Langan, D., & Salanti, G. (2016). Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Research synthesis methods*, 7(1), 55–79. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1164>
42. Miot H. A. (2018). Correlation analysis in clinical and experimental studies. *Jornal vascular brasileiro*, 17(4), 275–279. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.174118>

## **PROGRAMMI DI USO COMPASSIONEVOL E SELEZIONATI**

43. Aglietta, M., Chiarion-Sileni, V., Fava, P., Giusti, M., Depenni, R., Minisini, A. M., Consoli, F., Ascierto, P. A., Rinaldi, G., Banzi, M., Marconcini, R., Gueli, R., Ferraresi, V., Tucci, M., Tonini, G., Lo Re, G., Guida, M., Del Vecchio, M., Marcon, I., & Queirolo, P. (2021). Retrospective Chart Review of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with Metastatic BRAF V600-Mutant Melanoma Treated in the Individual Patient Program (DESCRIBE Italy). *Targeted Oncology*, 16(6), 789–799. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00850-1>
44. Albigès, L., Fléchon, A., Chevreau, C., Topart, D., Gravis, G., Oudard, S., Jm, T., Geoffrois, L., Meriaux, É., Thiery-Vuillemin, A., Barthélémy, P., Ladoire, S., Laguerre, B., Perrot, V., Billard, A., Escudier, B., & Gross-Goupil, M. (2021). Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *European Journal of Cancer*, 142, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.030>
45. Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., Chiarion-Sileni, V., Queirolo, P., Spagnolo, F., De Galitiis, F., Cognetti, F., Mandalà, M., Giusti, M., Rinaldi, G., Depenni, R., Consoli, F., Troiani, T., Guida, M., Marconcini, R., Ferrucci, P. F., Strippoli, S., Fava, P., Merelli, B., . . . Del Vecchio, M. (2023). Italian nivolumab Expanded Access Programme in melanoma adjuvant setting: patient outcomes and safety profile. *European Journal of Cancer*, 191, 113246. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113246>
46. Ascierto, P. A., Orlova, K. V., Grignani, G., Dudzisz-Śledź, M., Fenig, E., Sileni, V. C., Fazio, N., Samimi, M., Mortier, L., Gebhardt, C., Kramkimel, N., Steven, N., Bechter, O., Arance, A., Benincasa, E., Kostkova, L., Costa, N., & Lorigan, P. (2021). Avelumab expanded access program in metastatic Merkel cell carcinoma: Efficacy and safety findings from patients in Europe and the Middle East. *International Journal of Cancer*, 149(11), 1926–1934. <https://doi.org/10.1002/ijc.33746>
47. Atkinson, V., Quagliano, P., Aglietta, M., Del Vecchio, M., Depenni, R., Consoli, F., Bafaloukos, D., Ferrucci, P. F., Tulytè, S., Krajsová, I., Ascierto, P. A., Gueli, R., Arance, A., Gogas, H., Banerjee, H., Saliba, T., De Jong, E., & Neyns, B. (2021). A Retrospective Analysis of Dabrafenib and/or Dabrafenib Plus Trametinib Combination in Patients with Metastatic Melanoma to Characterize Patients with Long-Term Benefit in the Individual Patient Program (DESCRIBE III). *Cancers*, 13(10), 2466. <https://doi.org/10.3390/cancers13102466>
48. Atkinson, V., Sandhu, S., Hospers, G. A., Long, G. V., Aglietta, M., Ferrucci, P. F., Tulytè, S., Cappellini, G. C. A., Soriano, V., Ali, S., Poprach, A., Česas, A., Abreu, D. R., Lau, M., De Jong, E., Legenne, P., Stein, D., King, B., & Van Thienen, J. V. (2020). Dabrafenib plus trametinib is effective in the treatment of BRAF V600-mutated metastatic melanoma patients:

analysis of patients from the dabrafenib plus trametinib Named Patient Program (DESCRIBE II). *Melanoma Research*, 30(3), 261–267. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000654>

49. Auliac, J. B., Pérol, M., Planchard, D., Monnet, I., Wislez, M., Doubre, H., Guisier, F., Pichon, É., Greillier, L., Mastroianni, B., Decroisette, C., Schött, R., Moulec, S. L., Arrondeau, J., Cortot, A., Gérinière, L., Renault, A., Daniel, C., Falchero, L., & Chouaïd, C. (2019). Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation. *Lung Cancer*, 127, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.037>

50. Avrillon, V., Daniel, C., Boisselier, P., Péchoux, C. L., & Chouaïd, C. (2022). Nationwide Real-Life Safety and Treatment Exposure data on Durvalumab after concurrent chemoradiotherapy in unresectable stage III, locally advanced, non-small cell lung cancer: Analysis of patients enrolled in the French Early Access Program. *Lung*, 200(1), 95–105. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00511-8>

51. Baggi, A., Quaglino, P., Rubatto, M., Depenni, R., Guida, M., Ascierto, P. A., Trojaniello, C., Queirolo, P., Saponara, M., Peris, K., Spagnolo, F., Bianchi, L., De Galitiis, F., Potenza, M. C., Proietti, I., Marconcini, R., Botticelli, A., Barbieri, V., Licitra, L., . . . Bossi, P. (2021). Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, 157, 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.08.018>

52. Baldacci, S., Besse, B., Avrillon, V., Mennecier, B., Mazières, J., Dubray-Longeras, P., Cortot, A., Descourt, R., Doubre, H., Quantin, X., Duruisseaux, M., Monnet, I., Moro-Sibilot, D., Cadranet, J., Clément-Duchêne, C., Cousin, S., Ricordel, C., Merle, P., Otto, J., . . . Girard, N. (2022). Lorlatinib for advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Results of the IFCT-1803 LORLATU cohort. *European Journal of Cancer*, 166, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.018>

53. Battisti, N. M. L., Kingston, B., King, J. P., Denton, A., Waters, S., Sita-Lumsden, A., Rehman, F. L., Stavrou, C., Kristeleit, H., Sawyer, E. J., Houghton, D., Davidson, N., Howell, S. J., Choy, J., Harper, P., Roylance, R., Raja, F., Mohammed, K., Ring, A., & Johnston, S. (2019). Palbociclib and endocrine therapy in heavily pretreated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: the UK Compassionate Access Programme experience. *Breast Cancer Research and Treatment*, 174(3), 731–740. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05134-x>

54. Bernabé, R., Garrido, P., García-Campelo, R., Palmero, R., Artal, A., Bayona, C., Rodríguez-Abreu, D., López-Brea, M., Paredes, A., Vicente, D., Torres, J., Majem, M., Díz, P.,

- Gordo, R., Coca, M., & De Castro, J. (2022). Alectinib after failure to crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: results from the Spanish early access program. *Oncotarget*, 13(1), 812–827. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28244>
55. Bisschop, K., Wind, T. T., Blank, C. U., Koornstra, R. H., Kapiteijn, E., Van Den Eertwegh, A., De Groot, J. W. B., Jalving, M., & Hospers, G. A. (2019). Association between pembrolizumab-related adverse events and treatment outcome in advanced melanoma: results from the Dutch Expanded Access Program. *Journal of Immunotherapy*, 42(6), 208–214. <https://doi.org/10.1097/cji.0000000000000271>
56. Bodnar, L., Kopczyńska, A., Żołnierek, J., Wieczorek-Rutkowska, M., Chrom, P., & Tomczak, P. (2019). Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish Managed Access Program. *Clinical Genitourinary Cancer*, 17(3), e556–e564. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.02.002>
57. Cantini, L., Belderbos, R. A., De Gooijer, C. J., Dumoulin, D. W., Cornelissen, R., Baart, S. J., Burgers, J. A., Baas, P., & Aerts, J. (2020). Nivolumab in pre-treated malignant pleural mesothelioma: real-world data from the Dutch expanded access program. *Translational Lung Cancer Research*, 9(4), 1169–1179. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-686>
58. Cremolini, C., Rossini, D., Martinelli, E., Pietrantonio, F., Lonardi, S., Noventa, S., Tamburini, E., Frassineti, G. L., Mosconi, S., Nichetti, F., Murgioni, S., Troiani, T., Borelli, B., Zucchelli, G., Maso, A. D., Sforza, V., Masi, G., Antoniotti, C., Di Bartolomeo, M., . . . Falcone, A. (2018). Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter register in the frame of the Italian Compassionate Use Program. *Oncologist*, 23(10), 1178–1187. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0573>
59. Crinò, L., Bidoli, P., Delmonte, A., Grossi, F., De Marinis, F., Ardizzoni, A., Vitiello, F., Lo Russo, G., Parra, H. S., Cortesi, E., Cappuzzo, F., Calabrò, L., Tiseo, M., Turci, D., Gamucci, T., Antonelli, P., Morabito, A., Chella, A., Giannarelli, D., & Galetta, D. (2019). Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *The Oncologist*, 24(11), e1165–e1171. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0737>
60. Cueva, J., Palacio, I., Churrua, C., Herrero, A., Pardo, B., Constenla, M., Santaballa, A., Manso, L., Estévez, P., Maximiano, C., Legerén, M., Marquina, G., De Juan, A., Quindós, M., Sánchez-Lorenzo, L., Barquín, A., Fernández, I., Martín, C., Juárez, A., . . . González-Martín, A. (2023). Real-world safety and effectiveness of maintenance niraparib for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A GEICO retrospective observational study within the Spanish

expanded-access programme. *European Journal of Cancer*, 182, 3–14.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.12.023>

61. De Giorgi, U., Cartenì, G., Giannarelli, D., Basso, U., Galli, L., Cortesi, E., Caserta, C., Pignata, S., Sabbatini, R., Bearz, A., Buti, S., Lo Re, G., Berruti, A., Bracarda, S., Cognetti, F., Rastelli, F., Fornarini, G., Porta, C., Turci, D., . . . Procopio, G. (2018). Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. *BJU International*, 123(1), 98–105. <https://doi.org/10.1111/bju.14461>

62. Descourt, R., Pérol, M., Rousseau-Bussac, G., Planchard, D., Mennequier, B., Wislez, M., Cadranet, J., Cortot, A., Guisier, F., Galland, L., Dô, P., Schött, R., Dansin, É., Arrondeau, J., Auliac, J., Geier, M., & Chouaïd, C. (2022). Brigatinib for Pretreated, ALK-Positive, Advanced Non-Small-Cell lung cancers: Long-Term Follow-Up and Focus on Post-Brigatinib Lorlatinib efficacy in the Multicenter, Real-World BrigALK2 Study. *Cancers*, 14(7), 1751. <https://doi.org/10.3390/cancers14071751>

63. Descourt, R., Pérol, M., Rousseau-Bussac, G., Planchard, D., Mennequier, B., Wislez, M., Cortot, A., Guisier, F., Galland, L., Dô, P., Schött, R., Dansin, É., Arrondeau, J., Auliac, J., & Chouaïd, C. (2019). Brigatinib in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer pretreated with sequential ALK inhibitors: A multicentric real-world study (BRIGALK study). *Lung Cancer*, 136, 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.010>

64. Faehling, M., Schümann, C., Christopoulos, P., Hoffknecht, P., Alt, J. A., Horn, M., Eisenmann, S., Schlenska-Lange, A., Schütt, P., Steger, F., Brückl, W., & Christoph, D. C. (2021). Durvalumab after definitive chemoradiotherapy in locally advanced NSCLC: Data of the German EAP. *Data in Brief*, 34, 106556. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.106556>

65. Figueiredo, A., Almeida, M. A., Almodôvar, T., Alves, P. M., Araújo, A., Araújo, D., Barata, F., Barradas, L., Barroso, A., Brito, U., Camacho, E. C., Canário, D., Cardoso, T., Chaves, A., Costa, L., Cunha, J., Duarte, J., Estevinho, F., Felizardo, M., . . . Hespanhol, V. (2020). Real-world data from the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in previously treated Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pulmonology*, 26(1), 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.06.001>

66. Frost, N., Christopoulos, P., Kauffmann-Guerrero, D., Stratmann, J., Riedel, R., Schaefer, M., Alt, J. A., Gütz, S., Christoph, D. C., Laack, E., Faehling, M., Fischer, R., Fenchel, K., Haen, S. P., Heukamp, L. C., Schulz, C., & Griesinger, F. (2021). Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 13, 175883592098055. <https://doi.org/10.1177/1758835920980558>

67. Girard, N., Bar, J., Garrido, P., Garassino, M. C., McDonald, F., Mornex, F., Filippi, A., Smit, H., Peters, S., Field, J. K., Christoph, D. C., Sibille, A., Fietkau, R., Haakensen, V. D., Chouaid, C., Markman, B., Hiltermann, T. J. N., Taus, Á., Sawyer, W. T., . . . Solomon, B. (2023). Treatment characteristics and Real-World Progression-Free survival in patients with unresectable Stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(2), 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.003>
68. Girard, N., Galland-Girodet, S., Avrillon, V., Besse, B., Duruisseaux, M., Cadranet, J., Otto, J., Prévost, A., Roch, B., Bennouna, J., Bouledrak, K., Coudurier, M., Egenod, T., Lamy, R., Ricordel, C., Moro-Sibilot, D., Odier, L., Tillon-Strozyk, J., Zalcman, G., . . . Baldacci, S. (2022). Lorlatinib for advanced ROS1+ non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1803 LORLATU study. *ESMO Open*, 7(2), 100418. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100418>
69. Grignani, G., Sileni, V. C., Pinto, C., Depenni, R., Fazio, N., Galli, L., Giuffrida, D., Carnaghi, C., Ciliberto, D., Corsi, D., Queirolo, P., Benincasa, E., Venturini, F., Fazzi, G., Costa, N., & Ascierto, P. A. (2021). Avelumab treatment in Italian patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from an expanded access program. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02730-8>
70. Grossi, F., Genova, C., Crinò, L., Delmonte, A., Turci, D., Signorelli, D., Passaro, A., Parra, H. S., Catino, A., Landi, L., Gelsomino, F., Tiseo, M., Puppò, G., Roila, F., Ricciardi, S., Tonini, G., Cognetti, F., Toschi, L., Tassinari, D., . . . Cortesi, E. (2019). Real-life results from the overall population and key subgroups within the Italian cohort of nivolumab expanded access program in non-squamous non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*, 123, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.011>
71. Haghnejad, V., Müller, M., Blaise, L., Gérolami, R., Benameur, M., Assénat, E., Manfrédi, S., Péron, J., Burcheri-Curatolo, A., Lopez, A., Ressiot, E., Nahon, P., & Bronowicki, J. (2023). Atezolizumab plus bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma after treatment failure with multikinase inhibitors. *Digestive and Liver Disease*, 55(7), 938–944. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.03.005>
72. Herrscher, H., Velten, M., Leblanc, J., Kalish-Weindling, M., Fischbach, C., Exinger, D., Pivot, X., & Petit, T. (2019). Fulvestrant and palbociclib combination in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 179(2), 371–376. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05439-x>
73. Hoste, G., Punie, K., Wildiers, H., Beuselinck, B., Lefever, I., Van Nieuwenhuysen, E., Han, S., Berteloot, P., Concin, N., Salihi, R., Vergote, I., & Neven, P. (2018). Palbociclib in

highly pretreated metastatic ER-positive HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 171(1), 131–141. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4827-6>

74. Illini, O., Fabikan, H., Swalduz, A., Vikström, A., Krenbek, D., Schumacher, M. A., Dudnik, E., Studnicka, M., Öhman, R., Wurm, R., Wannesson, L., Peled, N., Kian, W., Bar, J., Daher, S., Addeo, A., Rotem, O., Pall, G., Zer, A., . . . Hochmair, M. (2022). Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 14, 175883592211032. <https://doi.org/10.1177/17588359221103206>

75. Illini, O., Hochmair, M., Fabikan, H., Weinlinger, C., Tufman, A., Swalduz, A., Lamberg, K., Hashemi, S., Huemer, F., Vikström, A., Wermke, M., Absenger, G., Addeo, A., Banerji, S., Calles, A., Clarke, S., Di Maio, M., Durand, A., Duruisseaux, M., . . . Valipour, A. (2021). Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (SIREN): a retrospective analysis of patients treated through an access program. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 13, 175883592110196. <https://doi.org/10.1177/17588359211019675>

76. Joris, S., Pieters, T., Sibille, A., Bustin, F., Jacqmin, L., Kalantari, H. R., Surmont, V., Goeminne, J., Clinckart, F., Pat, K., Demey, W., Deschepper, K., Lambrechts, M., Holbrechts, S., Schallier, D., & Decoster, L. (2020). Real life safety and effectiveness of nivolumab in older patients with non-small cell lung cancer: Results from the Belgian compassionate use program. *Journal of Geriatric Oncology*, 11(5), 796–801. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.09.011>

77. Kwakman, J. J., Vink, G. R., Vestjens, J., Beerepoot, L. V., De Groot, J. W., Jansen, R. L. H., Opdam, F., Boot, H., Creemers, G., Van Rooijen, J. M., Los, M., Vulink, A. J. E., Schut, H., Van Meerten, E., Baars, A., Hamberg, P., Kapiteijn, E., Sommeijer, D. W., Punt, C. J., & Koopman, M. (2018). Feasibility and effectiveness of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: real-life data from The Netherlands. *International Journal of Clinical Oncology*, 23(3), 482–489. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1220-0>

78. Levy, S., Aarts, M. J., Eskens, F. A., Keymeulen, K., Been, L. B., Grünhagen, D. J., Van Akkooi, A. C. J., Jalving, M., & Tesselaaar, M. (2020). Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(2), e001076. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001076>

79. Locati, L. D., Piovesan, A., Durante, C., Bregni, M., Castagna, M. G., Zovato, S., Giusti, M., Ibrahim, T., Puxeddu, E., Fedele, G., Pellegriti, G., Rinaldi, G., Giuffrida, D., Verderame, F., Bertolini, F., Bergamini, C., Nervo, A., Grani, G., Rizzati, S., . . . Elisei, R. (2019). Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of

radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *European Journal of Cancer*, 118, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.031>

80. Manso, L., Hernando, C., Galan, M., Oliveira, M., Cabrera, M. A., Bratos, R., Rodríguez, C., Ruíz-Borrego, M., Blanch, S., Llombart-Cussac, A., Delgado-Mingorance, J. I., Álvarez-Busto, I., Gallegos, I., González-Cortijo, L., Morales, S., Aguirre, E., Hernando, B., Ballesteros, A. I., Alés-Martínez, J. E., . . . Moreno, F. (2020). Palbociclib combined with endocrine therapy in heavily pretreated HR+/HER2- advanced breast cancer patients: Results from the compassionate use program in Spain (PALBOCOMP). *The Breast*, 54, 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.11.005>

81. Martín-Algarra, S., Hinshelwood, R. A., Mesnage, S., Cebon, J., Ferrucci, P. F., Aglietta, M., Neyns, B., Chiarion-Sileni, V., Lindsay, C. R., Del Vecchio, M., Linardou, H., Merelli, B., Tonini, G., Atkinson, V., Freivogel, K., Stein, D., Dalland, L. D., Lau, M., Legenne, P., . . . Millward, M. (2019). Effectiveness of dabrafenib in the treatment of patients with BRAF V600-mutated metastatic melanoma in a Named Patient Program. *Melanoma Research*, 29(5), 527–532. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000608>

82. Meyer, N., Pérol, D., Duval-Modeste, A., Adaoui, L. E., Lelarge, Y., Niarra, R., & Mateus, C. (2022). Survival in adult patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: a noninterventional ambispective study of patients with cobimetinib combined with vemurafenib during the French early access program: MELANIS study. *Melanoma Research*, 32(4), 269–277. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000833>

83. Molinier, O., Besse, B., Barlési, F., Audigier-Valette, C., Friard, S., Monnet, I., Jeannin, G., Mazières, J., Cadranet, J., Hureauux, J., Hilgers, W., Quoix, É., Coudert, B., Moro-Sibilot, D., Fauchon, E., Westeel, V., Brun, P., Langlais, A., Morin, F., . . . Girard, N. (2022). IFCT-1502 CLINIVO: real-world evidence of long-term survival with nivolumab in a nationwide cohort of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*, 7(1), 100353. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100353>

84. Palmieri, C., Musson, A. E., Harper-Wynne, C., Wheatley, D., Bertelli, G., Macpherson, I. R., Nathan, M. A., McDowall, E., Bhojwani, A. A., Verrill, M., Eva, J., Doody, C., & Chowdhury, R. (2023). A real-world study of the first use of palbociclib for the treatment of advanced breast cancer within the UK National Health Service as part of the novel Ibrance® Patient Program. *British Journal of Cancer*, 129(5), 852–860. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02352-5>

85. Passaro, A., Lo Russo, G., Passiglia, F., D’Arcangelo, M., Sbrana, A., Russano, M., Bonanno, L., Giusti, R., Metro, G., Bertolini, F., Grisanti, S., Carta, A., Cecere, F. L., Montrone,

- M., Massa, G., Perrone, F., Simionato, F., Guaitoli, G., Scotti, V., . . . De Marinis, F. (2022). Pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: A real-world data (RWD) analysis from the Italian expanded access program (EAP). *Lung Cancer*, 174, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.11.005>
86. Peled, N., Gillis, R., Kılıçkap, S., Froesch, P., Орлов, С. В., Филиппова, Е. А., Demirci, U., Christopoulos, P., Çiçin, İ., Başal, F. B., Yılmaz, C., Moiseenko, F., Korkmaz, T., Paydaş, S., Gautschi, O., Zırtıloğlu, A., Eralp, Y., Çinkır, H. Y., Sezer, A., . . . Roisman, L. C. (2020). GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. *Lung Cancer*, 148, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.07.022>
87. Popat, S., Brustugun, O. T., Cadranel, J., Felip, E., Garassino, M. C., Griesinger, F., Helland, Å., Hochmair, M., Pérol, M., Bent-Enakhil, N., Kruhl, C., & Novello, S. (2021). Real-world treatment outcomes with brigatinib in patients with pretreated ALK+ metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 157, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.05.017>
88. Procopio, G., Prisciandaro, M., Iacovelli, R., Cortesi, E., Fornarini, G., Facchini, G., Cartenì, G., Sabbatini, R., Del Bene, G., Galli, L., Caserta, C., Multari, A. G., Bregni, M., Massari, F., Buti, S., De Giorgi, U., Zustovich, F., Milella, M., Calabrò, F., . . . Verzoni, E. (2018). Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic Renal-Cell carcinoma: Real-World data from an Italian managed access program. *Clinical Genitourinary Cancer*, 16(4), e945–e951. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.014>
89. Provencio, M., Terrasa, J., Garrido, P., Campelo, R. G., Aparisi, F., Díz, P., Aguiar, D., García-Girón, C., Hidalgo, J., Aguado, C., Gonzalez, J. G., Esteban, E., Gómez-Aldavari, L., Morán, T., Juan, Ó., Chara, L., Martí, J., Castro, R. L., Ortega, A. L., . . . Calvo, V. (2021). Osimertinib in advanced EGFR-T790M mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated within the Special Use Medication Program in Spain: OSIREX-Spanish Lung Cancer Group. *BMC Cancer*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07922-5>
90. Roufai, D. B., Gonçalves, A., De La Motte Rouge, T., Akla, S., Blonz, C., Grenier, J., Gligorov, J., Saghatchian, M., Bailleux, C., Simon, H., Desmoulins, I., Tharin, Z., Renaud, E., Bertho, M., Benderra, M., Delalogue, S., Robert, L., Cottu, P., Pierga, J., . . . Lerebours, F. (2023). Alpelisib and fulvestrant in PIK3CA-mutated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer included in the French early access program. *Oncogene*, 42(23), 1951–1956. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02585-3>
91. Sabatier, R., Dièras, V., Pivot, X., Brain, É., Roché, H., Extra, J., Monneur, A., Provansal, M., Tarpin, C., Bertucci, F., Viens, P., Zemmour, C., & Gonçalves, A. (2018). Safety Results

and Analysis of Eribulin Efficacy according to Previous Microtubules-Inhibitors Sensitivity in the French Prospective Expanded Access Program for Heavily Pre-treated Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research and Treatment*, 50(4), 1226–1237.

<https://doi.org/10.4143/crt.2017.446>

92. Soni, M., Kiff, C., Carroll, R., Stein, D., Saragoussi, D., Nassar, A. H., Maisey, N., & Tyas, D. (2021). Nivolumab in gastric/gastroesophageal junction cancer: real-world data from UK Early Access to Medicines Scheme. *Future Oncology*, 17(24), 3163–3174.

<https://doi.org/10.2217/fon-2021-0199>

93. Stratmann, J., Michels, S., Hornetz, S., Christoph, D. C., Sackmann, S., Spengler, W., Bischoff, H., Schäfer, M., Alt, J. A., Müller, A., Laack, E., Kimmich, M., Griesinger, F., & Sebastian, M. (2018). Efficacy and safety analysis of the German expanded access program of osimertinib in patients with advanced, T790M-positive non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144(12), 2457–2463. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2754-x>

94. Tural, D., Ölmez, Ö. F., Sümbül, A. T., Artaç, M., Özhan, N., Akar, E., Çakar, B., Köstek, O., Ekenel, M., Erman, M., Çoşkun, H. Ş., Selçukbiricik, F., Keskin, Ö., Türköz, F. P., Oruç, K., Bayram, S., Yılmaz, U., Bilgetekin, İ., Yıldız, B., . . . Kılıçkap, S. (2021). Atezolizumab in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed After First-line Chemotherapy: Results of Real-life Experiences. *European Urology Focus*, 7(5), 1061–1066.

<https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.010>

95. Venugopal, B., Pillai, M., Powles, T., Savage, P., Michael, A., Fife, K., Klair, B., Perrot, V., & Szabados, B. (2022). Early Clinical Experience with Cabozantinib for Advanced Renal Cell Carcinoma in the UK: Real-World Treatment Pathways and Clinical Outcomes. *Clinical Genitourinary Cancer*, 20(1), 94-94.e10. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.09.005>

96. Vrdoljak, E., Jakopović, M., Gergely, L., Bogos, K., Bošković, L., Magri, C., Bitar, L., Bajić, Ž., & Samaržija, M. (2020). Real-World Safety and efficacy of nivolumab in advanced squamous and nonsquamous Non-Small-Cell lung Cancer: A Retrospective cohort Study in Croatia, Hungary, and Malta. *Journal of Oncology*, 2020, 1–9.

<https://doi.org/10.1155/2020/9246758>

97. Vrdoljak, E., Magri, C., Gamulin, M., Bošković, L., Omrčen, T., Bajić, Ž., Dienes, T., & Gergely, L. (2021). Real-world safety and efficacy of nivolumab for  $\geq 2$ nd line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A retrospective cohort study in Croatia, Hungary, and Malta.

*Neoplasma*, 68(01), 208–215. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2020\\_200512n519](https://doi.org/10.4149/neo_2020_200512n519)

98. Walker, J., Lebbé, C., Grignani, G., Nathan, P., Dirix, L., Fenig, E., Ascierto, P. A., Sandhu, S., Munhoz, R. R., Benincasa, E., Flaskett, S., Reed, J., Engelsberg, A., Subramanian, H., & Kasturi, V. (2020). Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(1), e000313. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000313>
99. Yubero, A., Barquín, A., Estévez, P., Pajares, B., Asensio, L., Reche, P., Alarcón, J. D., Calzas, J., Gaba, L., Fuentes, J., Santaballa, A., Coloma, C. S., Manso, L., Herrero, A., Taus, Á., Márquez, R., Madani, J., Merino, M. J., Marquina, G., . . . González-Martín, A. (2022). Rucaparib in recurrent ovarian cancer: real-world experience from the rucaparib early access programme in Spain – A GEICO study. *BMC Cancer*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10191-5>

## STUDI CLINICI REGISTRATIVI CORRISPONDENTI

100. André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., Iwata, H., Conte, P., Mayer, I. A., Kaufman, B., Yamashita, T., Lu, Y., Inoue, K., Takahashi, M., Pápai, Z., Longin, A., Mills, D., Wilke, C., Hirawat, S., & Juric, D. (2019). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929–1940. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813904>
101. Antonia, S., Villegas, A., Daniel, D. B., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., Kurata, T., Chiappori, A., Lee, K. H., De Wit, M., Cho, B. C., Bourhaba, M., Quantin, X., Tokito, T., Mekhail, T., Planchard, D., Kim, Y., Karapetis, C. S., Hirt, S., . . . Özgüroğlu, M. (2018). Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, 379(24), 2342–2350. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809697>
102. Antonia, S., Villegas, A., Daniel, D. B., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., Yokoi, T., Chiappori, A., Lee, K. H., De Wit, M., Cho, B. C., Bourhaba, M., Quantin, X., Tokito, T., Mekhail, T., Planchard, D., Kim, Y., Karapetis, C. S., Hirt, S., . . . Özgüroğlu, M. (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 377(20), 1919–1929. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709937>
103. Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Di Giacomo, A. M., Mandalà, M., Демидов, Л. В., Stroyakovskiy, D., Thomas, L., De La Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Yan, Y., Wongchenko, M. J., Chang, I., Hsu, J. J., Koralek, D. O., Rooney, I., . . . Larkin, J. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-

blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(9), 1248–1260. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30122-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30122-x)

104. Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N., Chow, L. Q., Vokes, E. E., Felip, E., Holgado, E., Barlési, F., Kohlhüfl, M., Arrieta, Ó., Burgio, M. A., Fayette, J., Léna, H., Poddubskaya, E., Gerber, D. E., Gettinger, S., . . . Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627–1639. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507643>

105. Brahmer, J. R., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W., Poddubskaya, E., Antonia, S., Płuzański, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J. F., Frontera, O. A., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J., Dómine, M., . . . Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(2), 123–135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>

106. Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., Tannir, N. M., Mainwaring, P. N., Rini, B. I., Hammers, H. J., Donskov, F., Roth, B. J., Peltola, K., Lee, J., Heng, D. Y. C., Schmidinger, M., Agarwal, N., Sternberg, C. N., McDermott, D. F., Aftab, D. T., Hessel, C., Scheffold, C., . . . Motzer, R. J. (2016). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(7), 917–927. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30107-3)

107. Choueiri, T. K., Hessel, C., Halabi, S., Sanford, B., Michaelson, M. D., Hahn, O., Walsh, M., Olencki, T., Picus, J., Small, E. J., Dakhil, S. R., Feldman, D. R., Mangeshkar, M., Scheffold, C., George, D. J., & Morris, M. J. (2018). Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European Journal of Cancer*, 94, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012>

108. Coleman, R. L., Oza, A. M., Lorusso, D., Aghajanian, C., Oaknin, A., Dean, A., Colombo, N., Weberpals, J. I., Clamp, A. R., Scambia, G., Leary, A., Holloway, R. W., Gancedo, M. A., Fong, P., Goh, J. C., O'Malley, D. M., Armstrong, D. K., García-Donás, J., Swisher, E. M., . . . Mutch, D. G. (2017). Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10106), 1949–1961. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32440-6)

109. Cortés, J., O’Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J., Vahdat, L. T., Petráková, K., Chollet, P., Manikas, A., Dièras, V., Delozier, T., Vladimirov, V., Cardoso, F., Koh, H., Bougnoux, P., Dutcus, C. C., Seegobin, S., Mir, D., Meneses, N., Wanders, J., & Twelves, C. (2011). Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*, *377*(9769), 914–923. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60070-6)
110. Cristofanilli, M., Turner, N. C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S. A., Masuda, N., Colleoni, M., DeMichele, A., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., Harbeck, N., Zhang, K., Theall, K. P., Jiang, Y., Bartlett, C. H., Koehler, M., & Slamon, D. J. (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *17*(4), 425–439. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00613-0)
111. D’Angelo, S. P., Bhatia, S., Brohl, A. S., Hamid, O., Mehnert, J. M., Terheyden, P., Shih, K. C., Brownell, I., Lebbe, C., Lewis, K. D., Linette, G. P., Milella, M., Georges, S., Shah, P. K., Ellers-Lenz, B., Bajars, M., Güzel, G., & Nghiem, P. (2020). Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, *8*(1), e000674. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674>
112. D’Angelo, S. P., Russell, J. S., Lebbe, C., Chmielowski, B., Gambichler, T., Grob, J., Kiecker, F., Rabinowits, G., Terheyden, P., Zwiener, I., Bajars, M., Hennessy, M., & Kaufman, H. L. (2018). Efficacy and safety of first-line Avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma. *JAMA Oncology*, *4*(9), e180077. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0077>
113. Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S., Loong, H. H., Johnson, M. L., Gainor, J. F., McCoach, C. E., Gautschi, O., Besse, B., Cho, B. C., Peled, N., Weiss, J., Kim, Y., Ohe, Y., Nishio, M., Park, K., Patel, J. D., Seto, T., Sakamoto, T., . . . Subbiah, V. (2020). Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *383*(9), 813–824. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2005653>
114. Eggermont, A., Blank, C. U., Mandalà, M., Long, G. V., Atkinson, V., Dalle, S., Haydon, A., Meshcheryakov, A., Khattak, A., Carlino, M. S., Sandhu, S., Larkin, J., Puig, S., Ascierto, P. A., Rutkowski, P., Schadendorf, D., Koornstra, R. H., Hernandez-Aya, L. F., Di Giacomo, A. M., . . . Ferrucci, P. F. (2021). Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from

a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(5), 643–654. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00065-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00065-6)

115. Felip, E., Shaw, A. T., Bearz, A., Camidge, D. R., Solomon, B., Bauman, J. R., Bauer, T. M., Peters, S., Toffalorio, F., Abbattista, A., Thurm, H., Peltz, G., Wiltshire, R., & Besse, B. (2021). Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Annals of Oncology*, 32(5), 620–630. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.012>

116. Finn, R. S., Crown, J., Lång, I., Boér, K., Bondarenko, I., Kulyk, S. O., Ettl, J., Patel, R., Pintér, T., Schmidt, M., Shparyk, Y., Thummala, A., Voytko, N. L., Fowst, C., Huang, X., Kim, S. T., Randolph, S., & Slamon, D. J. (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 16(1), 25–35. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71159-3)

117. Finn, R. S., MartíN, M., Rugo, H. S., Jones, S. E., Im, S. A., Gelmon, K. A., Harbeck, N., Lipatov, O., Walshe, J., Moulder, S. L., Gauthier, E., Lu, D. R., Randolph, S., Dièras, V., & Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607303>

118. Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P. R., Ducreux, M., Kim, T., Kudo, M., Бредер, B. B., Merle, P., Kaseb, A. O., Li, D., Verret, W., Xu, D., Hernandez, S., Liu, J., Huang, C., Mulla, S., Wang, Y., Lim, H. Y., . . . Cheng, A. (2020). Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 382(20), 1894–1905. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915745>

119. Finn, R. S., Rugo, H. S., Dièras, V., Harbeck, N., Im, S., Gelmon, K. A., Walshe, J., MartíN, M., Mac Gregor, M. C., Bananis, E., Gauthier, E., Lu, D. R., Kim, S., & Slamon, D. J. (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of Clinical Oncology*, 40(17\_suppl), LBA1003. [https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.17\\_suppl.lba1003](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.17_suppl.lba1003)

120. Flaherty, K. T., Infante, J., Daud, A., González, R., Kefford, R., Sosman, J. A., Hamid, O., Schuchter, L. M., Cebon, J., Ibrahim, N., Kudchadkar, R. R., Burris, H. A., Falchook, G. S., Algazi, A. P., Lewis, K. D., Long, G. V., Puzanov, I., Lebowitz, P. F., Singh, A. P., . . . Weber, J. S. (2012). Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600

Mutations. *The New England Journal of Medicine*, 367(18), 1694–1703.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1210093>

121. Gainor, J. F., Curigliano, G., Kim, D. W., Lee, D. H., Besse, B., Baik, C. S., Doebele, R. C., Cassier, P., Lopes, G., Tan, D. S., Garralda, E., Paz-Ares, L., Cho, B. C., Gadgeel, S. M., Thomas, M., Liu, S. V., Taylor, M. H., Mansfield, A. S., Zhu, V. W., . . . Subbiah, V. (2021). Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *The Lancet Oncology*, 22(7), 959–969.  
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00247-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00247-3)

122. Goss, G. D., Tsai, C., Shepherd, F. A., Bazhenova, L., Lee, J. S., Chang, G., Crinò, L., Satouchi, M., Chu, Q. S., Hida, T., Han, J., Juan, Ó., Dunphy, F., Nishio, M., Kang, J., Majem, M., Mann, H., Cantarini, M., Ghiorghiu, S., & Mitsudomi, T. (2016). Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 17(12), 1643–1652.  
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30508-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30508-3)

123. Griesinger, F., Curigliano, G., Thomas, M., Subbiah, V., Baik, C. S., Tan, D. S., Lee, D., Misch, D., Garralda, E., Kim, D., Van Der Wekken, A., Gainor, J. F., Paz-Ares, L., Liu, S., Kalemkerian, G. P., Houvras, Y., Bowles, D. W., Mansfield, A. S., Lin, J. J., . . . Mazières, J. (2022). Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Annals of Oncology*, 33(11), 1168–1178. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.002>

124. Hamid, O., Puzanov, I., Dummer, R., Schachter, J., Daud, A., Schadendorf, D., Blank, C. U., Cranmer, L. D., Robert, C., Pavlick, A. C., González, R., Hodi, F. S., Ascierto, P. A., Salama, A. K., Margolin, K., Gangadhar, T. C., Wei, Z., Ebbinghaus, S., Ibrahim, N., & Ribas, A. (2017). Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer*, 86, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.022>

125. Hauschild, A., Grob, J., Демидов, Л. В., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Kaempgen, E., Martín-Algarra, S., Karaszewska, B., Mauch, C., Chiarion-Sileni, V., Martin, A. M., Swann, S., Haney, P., Mirakhur, B., Guckert, M., . . . Chapman, P. B. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9839), 358–365.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60868-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60868-x)

126. Huber, R. M., Hansen, K. H., Rodríguez, L. P., West, H., Reckamp, K. L., Leighl, N. B., Tiseo, M., Smit, E. F., Kim, D. W., Gettinger, S., Hochmair, M., Kim, S. W., Langer, C. J.,

Ahn, M. J., Kim, E. S., Kerstein, D., Groen, H. J., & Camidge, D. R. (2020). Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, *15*(3), 404–415. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.004>

127. Janjigian, Y. Y., Bendell, J. C., Calvo, E., Kim, J. W., Ascierto, P. A., Sharma, P., Ott, P. A., Peltola, K., Jaeger, D., Evans, J., De Braud, F., Chau, I., Harbison, C., Dorange, C., Tschaika, M., & Le, D. T. (2018). CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(28), 2836–2844. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.6212>

128. Kang, Y. K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M. H., Chao, Y., Kato, K., Chung, H. C., Chen, J. S., Muro, K., Kang, W. K., Yeh, K., Yoshikawa, T., Oh, S. C., Li, B., Tamura, T., Lee, M. H., Hamamoto, Y., Kim, J. G., Chìn, K., . . . Chen, L. T. (2017). Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, *390*(10111), 2461–2471. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31827-5)

129. Kaufman, H. L., Russell, J. S., Hamid, O., Bhatia, S., Terheyden, P., D’Angelo, S. P., Shih, K. C., Lebbe, C., Linette, G. P., Milella, M., Brownell, I., Lewis, K. D., Lorch, J. H., Chin, K. M., Mahnke, L., Von Heydebreck, A., Cuillerot, J. M., & Nghiem, P. (2016). Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *17*(10), 1374–1385. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30364-3)

130. Kaufman, P. A., Awada, A., Twelves, C., Yelle, L., Perez, E. A., Velikova, G., Olivo, M., He, Y., Dutcus, C. E., & Cortés, J. (2015). Phase III Open-Label randomized study of Eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(6), 594–601. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.52.4892>

131. Larkin, J., Ascierto, P. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Maio, M., Mandalà, M., Демидов, Л. В., Stroyakovskiy, D., Thomas, L., De La Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Sovak, M. A., Chang, I., Choong, N. W., Hack, S. P., McArthur, G. A., & Ribas, A. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-Mutated melanoma. *The New England Journal of Medicine*, *371*(20), 1867–1876. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1408868>

132. Latimer, N., Abrams, K. R., Amonkar, M. M., Stapelkamp, C., & Swann, R. (2015). Adjusting for the confounding effects of treatment Switching—The BREAK-3 trial: Dabrafenib

versus Dacarbazine. *Oncologist*, 20(7), 798–805. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0429>

133. Long, G. V., Grob, J., Nathan, P., Ribas, A., Robert, C., Schadendorf, D., Lane, S. R., Mak, C., Legenne, P., Flaherty, K. T., & Davies, M. A. (2016). Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet Oncology*, 17(12), 1743–1754. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30578-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30578-2)

134. Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., De Braud, F., Larkin, J., Garbe, C., Jouary, T., Hauschild, A., Grob, J., Chiarion-Sileni, V., Lebbe, C., Mandalà, M., Millward, M., Arance, A., Bondarenko, I., Haanen, J. B., Hansson, J., Utikal, J., . . . Flaherty, K. T. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 386(9992), 444–451. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60898-4)

135. Mayer, R. J., Van Cutsem, É., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., Yamazaki, K., Shimada, Y., Tabernero, J., Komatsu, Y., Sobrero, A., Boucher, É., Peeters, M., Tran, B., Lenz, H., Zaniboni, A., Hochster, H. S., Cleary, J. M., Prenen, H., . . . Ohtsu, A. (2015). Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 372(20), 1909–1919. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414325>

136. Migden, M. R., Khushalani, N. I., Chang, A. L. S., Lewis, K. D., Schmults, C. D., Hernandez-Aya, L. F., Meier, F., Schadendorf, D., Guminski, A., Hauschild, A., Wong, D. J. L., Daniels, G. A., Berking, C., Janković, V., Stankevich, E., Booth, J., Li, S., Weinreich, D. M., Yancopoulos, G. D., . . . Rischin, D. (2020). Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*, 21(2), 294–305. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30728-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30728-4)

137. Migden, M. R., Rischin, D., Schmults, C. D., Guminski, A., Hauschild, A., Lewis, K. D., Chung, C. H., Hernandez-Aya, L. F., Lim, A., Chang, A. L. S., Rabinowits, G., Thai, A., Dunn, L., Hughes, B., Khushalani, N. I., Modi, B., Schadendorf, D., Gao, B., Seebach, F., . . . Fury, M. G. (2018). PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 379(4), 341–351. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805131>

138. Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J. A., Lorusso, D., Vergote, I., Ben-Baruch, N., Marth, C., Mądry, R., Christensen, R. D., Berek, J. S., Dørum, A., Tinker, A. V., Du Bois, A., González-Martín, A., .

- . . Matulonis, U. A. (2016). Niraparib maintenance therapy in Platinum-Sensitive, recurrent ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine*, 375(22), 2154–2164. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611310>
139. Mok, T., Wu, Y., Ahn, M. J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., Shepherd, F. A., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, W. S., Lee, C. K., Sebastian, M., Templeton, A., Mann, H., Marotti, M., Ghiorghiu, S., & Papadimitrakopoulou, V. A. (2017). Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 376(7), 629–640. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612674>
140. Motzer, R. J., Escudier, B., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., Tykodi, S. S., Sosman, J. A., Plimack, E. R., Procopio, G., McDermott, D. F., Castellano, D., Choueiri, T. K., Donskov, F., Gurney, H., Oudard, S., Richardet, M. E., Peltola, K., Alva, A., Carducci, M. A., . . . Tannir, N. M. (2020). Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*, 126(18), 4156–4167. <https://doi.org/10.1002/cncr.33033>
141. Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, R., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., Tykodi, S. S., Sosman, J. A., Procopio, G., Plimack, E. R., Castellano, D., Choueiri, T. K., Gurney, H., Donskov, F., Bono, P., Wagstaff, J., Gauler, T., Ueda, T., Tomita, Y., . . . Sharma, P. (2015). Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 373(19), 1803–1813. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510665>
142. Novello, S., Mazières, J., Oh, I., De Castro, J., Migliorino, M. R., Helland, Å., Dziadziuszko, R., Griesinger, F., Kotb, A., Zeaiter, A., Cardona, A. F., Balas, B., Johannsdottir, H. K., Das-Gupta, A., & Wolf, J. (2018). Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of Oncology*, 29(6), 1409–1416. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121>
143. Powles, T., Durán, I., Van Der Heijden, M. S., Loriot, Y., Vogelzang, N. J., De Giorgi, U., Oudard, S., Retz, M., Castellano, D., Bamias, A., Fléchon, A., Gravis, G., Hussain, S. A., Takano, T., Leng, N., Kadel, E. E., Banchereau, R., Hegde, P. S., Mariathasan, S., . . . Ravaud, A. (2018). Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 391(10122), 748–757. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33297-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33297-x)
144. Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B. C., Gray, J. E., Ohe, Y., Zhou, C., Reungwetwattana, T., Cheng, Y., Chewaskulyong, B., Shah, R., Cobo, M., Lee, K.

- H., Cheema, P., Tiseo, M., John, T., Lin, M., Imamura, F., Kurata, T., . . . Soria, J. (2020). Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, 382(1), 41–50. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913662>
145. Ribas, A., Puzanov, I., Dummer, R., Schadendorf, D., Hamid, O., Robert, C., Hodi, F. S., Schachter, J., Pavlick, A. C., Lewis, K. D., Cranmer, L. D., Blank, C. U., O’Day, S., Ascierto, P. A., Salama, A. K., Margolin, K., Loquai, C., Eigentler, T., Gangadhar, T. C., . . . Daud, A. (2015). Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 16(8), 908–918. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00083-2)
146. Rizvi, N. A., Mazières, J., Planchard, D., Stinchcombe, T. E., Dy, G. K., Antonia, S., Horn, L., Léna, H., Minenza, E., Mennequier, B., Otterson, G. A., Campos, L. T., Gandara, D. R., Levy, B., Nair, S., Zalcman, G., Wolf, J., Souquet, P. J., Baldini, E., . . . Ramalingam, S. S. (2015). Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*, 16(3), 257–265. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70054-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70054-9)
147. Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Maćkiewicz, A., Stroiakovski, D., Lichinitser, M., Dummer, R., Grange, F., Mortier, L., Chiarion-Sileni, V., Drucis, K., Krajsová, I., Hauschild, A., Lorigan, P., Wolter, P., Long, G. V., Flaherty, K. T., Nathan, P., . . . Schadendorf, D. (2015). Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *The New England Journal of Medicine*, 372(1), 30–39. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412690>
148. Rosenberg, J. E., Hoffman-Censits, J. H., Powles, T., Van Der Heijden, M. S., Balar, A. V., Necchi, A., Dawson, N. A., O’Donnell, P. H., Balmanoukian, A. S., Loriot, Y., Srinivas, S., Retz, M., Grivas, P., Joseph, R. W., Galsky, M. D., Fleming, M. T., Petrylak, D. P., Pérez-Gracia, J. L., Burris, H. A., . . . Dreicer, R. (2016). Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*, 387(10031), 1909–1920. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00561-4)
149. Scherpereel, A., Mazières, J., Greillier, L., Lantuéjoul, S., Dô, P., Bylicki, O., Monnet, I., Corre, R., Audigier-Valette, C., Locatelli-Sanchez, M., Molinier, O., Guisier, F., Urban, T., Ligeza-Poisson, C., Planchard, D., Amour, E., Morin, F., Moro-Sibilot, D., Zalcman, G., . . . Carmier, D. (2019). Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised,

non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 20(2), 239–253. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30765-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30765-4)

150. Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B. G., Brose, M. S., Elisei, R., Habra, M. A., Newbold, K., Shah, M. H., Hoff, A. O., Gianoukakis, A. G., Kiyota, N., Taylor, M. H., Kim, S., Krzyzanowska, M. K., Dutcus, C. E., De Las Heras, B., Zhu, J., & Sherman, S. I. (2015). Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 372(7), 621–630. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406470>

151. Shaw, A. T., Solomon, B., Chiari, R., Riely, G. J., Besse, B., Soo, R. A., Kao, S., Lin, C., Bauer, T. M., Clancy, J. S., Thurm, H., Martini, J., Peltz, G., Abbattista, A., Li, S., & Ou, S. I. (2019). Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*, 20(12), 1691–1701. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30655-2)

152. Solomon, B., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A., Camidge, D. R., Chiari, R., Bearz, A., Lin, C., Gadgeel, S. M., Riely, G. J., Tan, E. H., Seto, T., James, L. P., Clancy, J. S., Abbattista, A., Martini, J., Chen, J., Peltz, G., . . . Shaw, A. T. (2018). Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(12), 1654–1667. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30649-1)

153. Sternberg, C. N., Loriot, Y., James, N. D., Choy, E., Castellano, D., López-Ríos, F., Banna, G. L., De Giorgi, U., Masini, C., Bamias, A., Del Muro, X. G., Durán, I., Powles, T., Gamulin, M., Zengerling, F., Gergely, L., Gedye, C., De Ducla, S., Fear, S., & Merseburger, A. S. (2019). Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *European Urology*, 76(1), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.015>

154. Wolf, J., Helland, Å., Oh, I., Migliorino, M. R., Dziadziuszko, R., De Castro Carpeño, J., Mazières, J., Griesinger, F., Chlistalla, M., Cardona, A. F., Ruf, T., Trunzer, K., Smoljanović, V., & Novello, S. (2019). OA02.07 Phase 3 ALUR Study of Alectinib in pretreated ALK+ NSCLC: Final efficacy, safety and targeted genomic sequencing analyses. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(10), S210. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.416>

155. Wolf, J., Seto, T., Han, J., Reguart, N., Garon, E. B., Groen, H. J., Tan, D. S. W., Hida, T., De Jonge, M., Orlov, S., Smit, E. F., Souquet, P., Vansteenkiste, J., Hochmair, M., Felip, E., Nishio, M., Thomas, M., Ohashi, K., Toyozawa, R., . . . Heist, R. S. (2020). Capmatinib INMETEXON 14–Mutated orMET-Amplified Non–Small-Cell lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 383(10), 944–957. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002787>

156. Wu, X., Zhu, J., Yin, R., Yang, J., Liu, J., Wang, J., Wu, L., Liu, Z., Gao, Y., Wang, D., Lou, G., Yang, H., Zhou, Q., Kong, B., Huang, Y., Chen, L., Li, G., An, R., Wang, K., . . . Mirza, M. R. (2021). Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial☆. *Annals of Oncology*, 32(4), 512–521. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.018>
157. *DARWIN EU® has completed its first studies and is calling for new data partners* | European Medicines Agency. (2023, March 28). <https://www.ema.europa.eu/en/news/darwin-eur-has-completed-its-first-studies-and-calling-new-data-partners>
158. West, H., & Jin, J. (2015). Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncology*, 1(7), 998. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3113>
159. Ahn, E., & Kang, H. (2018). Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean journal of anesthesiology*, 71(2), 103–112. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103>