

Applicazione dell'intelligenza artificiale per un precoce confronto di efficacia tra nuovi farmaci oncologici

VERA DAMUZZO¹, MELANIA RIVANO², PAOLO BALDO³, LUCA CANCANELLI¹, LORENZO DI SPAZIO⁴, ANDREA OSSATO⁵, MARCO CHIUMENTE⁶, ANDREA MESSORI⁷, DANIELE MENGATO⁸

¹Dipartimento Politiche del Farmaco, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana, Treviso; ²Farmacia Ospedaliera, Ospedale Binaghi, Cagliari; ³Farmacia Ospedaliera, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (Pordenone); ⁴Farmacia Ospedaliera Nord, Ospedale Santa Chiara di Trento, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS); ⁵Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova; ⁶Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFaCT), Milano; ⁷Unità di HTA, Regione Toscana, Firenze; ⁸Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedale Università di Padova.

Pervenuto il 4 agosto 2022. Accettato l'8 settembre 2022.

Riassunto. Introduzione. La scelta clinica tra i numerosi trattamenti oncologici di recente approvazione è gravata dall'assenza di un confronto diretto di efficacia tra le nuove molecole. In questo articolo viene presentato il metodo IPDfromKM, un'applicazione di intelligenza artificiale (IA) che ha lo scopo di rendere veloce e accessibile l'analisi di efficacia basata su dati secondari. In particolare, il metodo citato usa l'IA per ricostruire i dati dei singoli pazienti analizzando i grafici di sopravvivenza. **Metodi.** Sono state selezionate sette aree terapeutiche in cui sono stati recentemente approvati un elevato numero di farmaci. Dopo aver digitalizzato le curve di Kaplan-Meier dei relativi studi registrati e aver applicato il metodo IPDfromKM, sono stati ricostruiti i dati individuali di sopravvivenza per ciascuno studio e sono stati eseguiti i confronti di efficacia *ex post* tra i relativi trattamenti oncologici. **Risultati.** Nelle sette aree terapeutiche selezionate sono stati identificati i trattamenti che mostravano la maggiore efficacia; inoltre, in ciascuna area è stato generato il ranking di efficacia tra tutti i comparatori esaminati. In due casi il confronto è stato fatto tra immunoterapie che condividevano il medesimo meccanismo di azione evidenziando la più efficace; nei rimanenti casi è stato incluso nel confronto anche lo standard of care che, nel caso dell'osteosarcoma, si è dimostrato superiore rispetto ai nuovi trattamenti. **Discussione.** In assenza di uno studio clinico randomizzato, il confronto indiretto può rappresentare una fonte di informazioni la cui rilevanza clinica è oggi documentata da numerose analisi. L'esperienza qui descritta promuove un approccio analitico caratterizzato da due importanti pregi: la velocità di elaborazione e la pubblica accessibilità agli strumenti di IA. Ciò permette di allargare a figure nuove il campo dell'evidence-based medicine.

Parole chiave. Analisi di sopravvivenza, confronto indiretto, intelligenza artificiale.

Application of artificial intelligence for an early comparison of efficacy between new cancer drugs.

Summary. Introduction. The clinical choice among recently approved cancer drugs is burdened by the absence of direct comparisons in terms of efficacy across these new agents. In this article we present the IPDfromKM method, an artificial intelligence (AI) application that aims to facilitate the analyses on efficacy based on secondary data. **Methods.** Seven therapeutic areas were selected in which at least three new agents were recently approved. Kaplan-Meier curves of related clinical trials were digitized. Then, the IPDfromKM method was employed to reconstruct patient-level survival data. This information allowed us to compare selected agents in each therapeutic area and to rank them in terms of efficacy. **Results.** We identified the most effective treatment in each of the seven selected therapeutic areas. In two cases, immunotherapies, sharing similar mechanisms of actions, were compared highlighting the most effective one. In the remaining cases, our comparison included also the standard of care, which proved to be superior to new agents in patients with osteosarcoma. **Discussion.** When randomized clinical trials are not available, indirect comparisons can be a valuable source of information. The experience described herein recommends the use of a new method endowed by two important advantages: remarkable speed of analysis and free access to computational tools. In assessing the place in therapy for newly developed agents, this approach can further promote the application of evidence-based principles.

Key words. Artificial intelligence, indirect comparison, survival analysis.

Introduzione e obiettivi dello studio

Lo sviluppo di un nuovo farmaco in ambito oncologico richiede la dimostrazione di una superiorità, in termini di sopravvivenza globale (OS) o sopravvivenza libera da malattia (PFS), del nuovo regime terapeutico rispetto allo standard di cura (standard of care - SOC)

finora utilizzato¹. Le curve di Kaplan-Meier (KM) sono lo strumento tradizionalmente utilizzato per descrivere i risultati di queste analisi.

Negli ultimi anni si è assistito al moltiplicarsi dei regimi terapeutici che condividono la medesima indicazione terapeutica assieme al positivo prolungamento del follow-up dei pazienti, utile per meglio identificare i benefici di lungo termine.

Tutto ciò rafforza l'esigenza di eseguire il confronto di efficacia tra i nuovi trattamenti ancora in fase di sviluppo verso i corrispondenti SOC allo scopo di valutare se, e in quale misura, un farmaco si dimostri più efficace rispetto agli altri.

La meta-analisi è stata finora la modalità classica usata per confrontare trattamenti studiati separatamente in trial diversi. Tuttavia, dal punto di vista operativo, le tecniche meta-analitiche si caratterizzano per la notevole complessità di applicazione e per i risultati espressi tramite l'hazard ratio (HR), la cui corretta interpretazione è complessa e non applicabile agli studi mono-braccio; l'HR, inoltre, non tiene conto della possibile variabilità del rischio in funzione del tempo e/o della lunghezza del follow-up (elemento decisivo nell'immunoterapia). In questo contesto, trova ampio spazio lo sviluppo di nuovi strumenti di analisi come il metodo del Restricted Mean Survival Time (RMST), il quale rimane tuttavia complesso da applicare²⁻⁴.

In questo articolo viene presentata l'applicazione del metodo IPDfromKM, uno strumento di intelligenza artificiale (IA), disponibile dal giugno 2021, che consente di ricostruire le casistiche originali delle curve di sopravvivenza, estese fino al livello del singolo paziente (*patient-level reconstructed data*).

La selezione dei trial diventa così lo snodo principale dell'analisi che permette, in maniera intuitiva, l'esecuzione di confronti indiretti applicando le tradizionali statistiche dei trial. Il prodotto finale è rappresentato da un grafico di sopravvivenza che comprende tutte le curve dei vari trattamenti inclusi nell'analisi, simulando un confronto tra i pazienti di un dato trattamento e i loro comparator indiretti.

Il presente lavoro ha l'obiettivo di descrivere l'applicazione del metodo IPDfromKM in diversi setting oncologici e commentarne la potenziale applicabilità in un contesto decisionale a livello centrale e/o locale.

Materiali e metodi

RICERCA DI LETTERATURA ED ESAME DEL FULL-TEXT DEGLI STUDI INCLUSI

Per ciascuna delle aree terapeutiche esaminate, è stato necessario approntare una rigorosa ricerca bibliografica che ha portato, in accordo con le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Review and Meta-Analyses)⁵, alla selezione degli articoli oggetto dell'analisi esaminando le principali banche dati quali Cochrane Library, PubMed, ClinicalTrials.gov e i siti web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e della Food and Drug Administration (FDA) statunitense.

Per garantire la confrontabilità degli studi inclusi, il principale criterio di inclusione preso in esame è stato quello della sovrapponibilità dei criteri di sele-

zione dei pazienti. Oltre a questo, è stato necessario selezionare studi con medesimo end-point del tipo "time to event" (come OS, PFS, *et similia*). Per ciascun braccio, infine, è stato necessario recuperare la curva di KM, l'indicazione del numero di pazienti arruolati e il relativo numero di eventi (inteso come numero totale di eventi calcolato dal tempo 0 fino all'ultimo tempo di follow-up considerato). È importante sottolineare che nella maggioranza dei casi il numero di eventi (ossia il numero di decessi nelle curve OS o il numero di progressioni nelle curve PFS) è riportato esplicitamente nel testo degli studi. Nei casi in cui questa informazione risultava mancante, il numero degli eventi è stato calcolato come differenza tra il numero dei pazienti arruolati meno il numero di pazienti censorizzati meno il numero di pazienti residui a rischio a fine trial.

RICOSTRUZIONE DELLE CURVE KM

Il primo step operativo consiste, per ogni studio, nel digitalizzare le curve KM di ciascun braccio di trattamento. Ogni curva viene trasformata da un digitalizzatore in un set di coordinate x-y in numero di circa 100 paia di punti, dove x è la variabile tempo e y è la percentuale di pazienti che non hanno avuto un evento al time point. Questo step è eseguibile con digitalizzatori pubblicamente accessibili sul web come Webplotdigitizer (versione 4.5 online; <https://bit.ly/2K0mLDh>; digitalizzatore utilizzato per le nostre analisi), Plot Digitizer (<https://bit.ly/3S6eKfK>) e IPDfromKM (<https://bit.ly/3r1Ukss>).

APPLICAZIONE METODO IPDFROMKM

Il secondo step prevede di utilizzare il "metodo IPDfromKM"⁶, che consiste in un'analisi tramite IA delle coordinate x-y ricavate dalla curva di KM e successiva conversione delle stesse in un archivio pazienti. Inserendo il numero totale di pazienti e il numero totale di eventi nell'applicazione "Reconstruct individual patient data from Kaplan-Meier survival curve" del suddetto software (version: 1.2.2.0 online; last update: 22 marzo 2022; <https://bit.ly/3r1Ukss>), si generano i dati ricostruiti dei pazienti salvati nel relativo archivio informatico. In tali archivi, a ogni paziente "ricostruito" sono associate le seguenti informazioni:

- data di arruolamento e data dell'ultima osservazione; dalla differenza di queste si estrae il tempo di osservazione di ciascun paziente;
- esito alla data dell'ultima osservazione (vivo, morto o censorizzato ovvero, in termini più generali, uscito dallo studio a causa dell'evento o tuttora in studio e libero dall'evento, ecc.).

ANALISI STATISTICA

I dati ricostruiti dei pazienti formano i diversi bracci di trattamento di un unico "ipotetico" studio, aggregando i pazienti che eventualmente ricevono esattamente il medesimo trattamento seppur in studi diversi. Per i confronti di efficacia tra i vari gruppi si applicano le metodiche tradizionali di analisi di sopravvivenza come il log-rank test oppure il Cox proportional hazard model, con intervallo di confidenza al 95% [CI] e determinando le mediane della PFS o dell'OS considerate (con relativo IC al 95%). In tal modo, le diverse curve possono essere raffigurate in un unico grafico di KM permettendo un immediato confronto tra tutti i trattamenti inclusi.

Risultati

Il metodo IPDfromKM è stato validato ricostruendo i dati di due studi di fase III sull'efficacia di pembrolizumab in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule che esprimeva PDL-1 >50%. Gli HR calcolati a partire dai dati ricostruiti con il metodo IPDfromKM sono risultati essere pressoché identici a quelli ottenuti dai dati originali da parte degli sperimentatori⁷.

Successivamente, il metodo è stato utilizzato in un certo numero di aree terapeutiche considerate "interessanti"; si tratta, in particolare, di quegli ambiti in cui si necessita di contestualizzare l'efficacia di un nuovo trattamento, appena uscito in commercio, all'interno di un gruppo di farmaci già disponibili in terapia.

Il primo confronto effettuato riguardava i nuovi regimi di immunoterapia vs chemioterapia tradizionale per il trattamento di prima linea in pazienti con tumore della mammella metastatico triplo negativo (figura 1)⁸. Il metodo IPDfromKM ha permesso di ottenere tre bracci di trattamento con i relativi pazienti ricostruiti: atezolizumab+chemioterapia (376 pazienti), pembrolizumab+chemioterapia (425) e chemioterapia standard (496), dimostrando, per atezolizumab+chemioterapia, una mediana di OS significativamente più lunga rispetto agli altri due regimi. Pembrolizumab, invece, produce un vantaggio significativo in termini di OS nei pazienti con espressione di PDL-1 >10% rispetto a quelli con PDL-1 ≤1%.

Riguardo alla seconda area terapeutica (figura 2), abbiamo esaminato tre trattamenti a base di CAR-T indicati per la leucemia linfoblastica acuta recidivata verso gli SOC (blinatumomab o inotuzumab ozogamicin)⁹. Le CAR-T hanno raggiunto, rispetto ai controlli, un miglioramento dell'OS statisticamente significativo e clinicamente rilevante.

Sempre nell'ambito dei tumori solidi, abbiamo studiato l'efficacia dell'immunoterapia nella prima linea del tumore del colon-retto metastatico con instabilità dei microsatelliti o difetti del mismatch repair (figura 3)¹⁰. In questa analisi abbiamo evidenziato una sostanziale sovrapponibilità tra i diversi regimi immunoterapici studiati (nivolumab+ipilimumab dimostra una superiorità ai limiti della significatività statistica rispetto a pembrolizumab in termini di HR [0,65, 95%IC: 0,43-1,002, p=0,051]). Come quarta area terapeutica (figura 4), abbiamo ana-

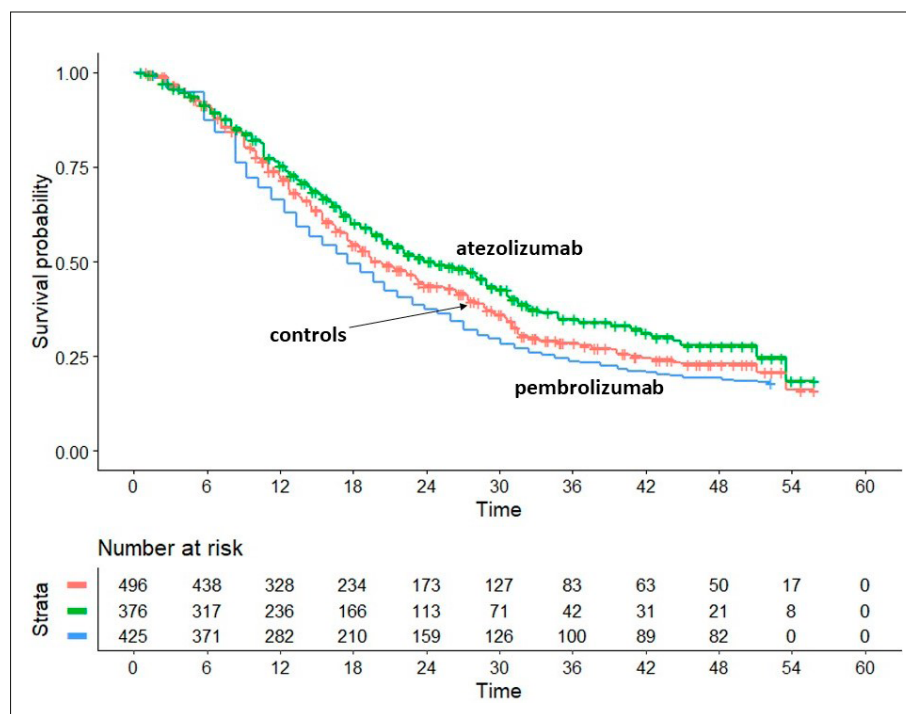


Figura 1. Tumore della mammella metastatico triplo negativo (I linea). Curve di sopravvivenza ottenute dalla ricostruzione dei dati dei singoli pazienti: una per atezolizumab (dagli studi IMpassion130, n=185 e IMpassion131, n=191; curva in verde), una per pembrolizumab (KEYNOTE-355, n=425; curva in blu) e una cumulativa per i gruppi di controllo dei tre studi (n=496; curva in rosso). End-point delle curve: sopravvivenza globale (overall survival - OS), tempo espresso in mesi. Curve di sopravvivenza globale tratte dalla referenza 8 con modifiche.

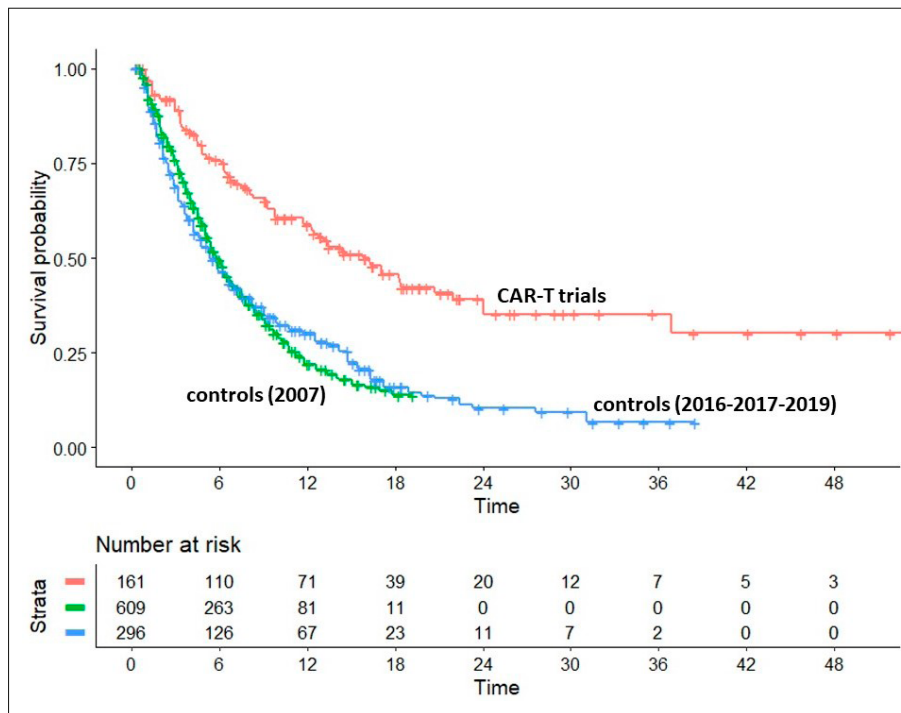


Figura 2. Leucemia linfoblastica acuta recidivata.

Curva di sopravvivenza raggrupata ottenuta dalla ricostruzione dei dati dei singoli pazienti provenienti da tre studi su terapie CAR-T (NCT0104409, ZUMA-3 e studio di Hay et al.¹⁶: 161 pazienti in totale, curva in rosso) confrontata con un gruppo di controllo storico del 2007 (609 pazienti, in verde) e con una curva cumulativa dai bracci di controllo di due studi di fase III (296 pazienti, in blu). CAR-T mostrano una OS significativamente migliore rispetto ai controlli storici (HR, 0,40; 95%CI, 0,32-0,51; $p<0,001$) e ai controlli (HR, 0,41; 95%CI, 0,32-0,54; $p<0,001$). Tempo espresso in mesi. Curve di sopravvivenza globale tratte dalla referenza 9 con modifiche.

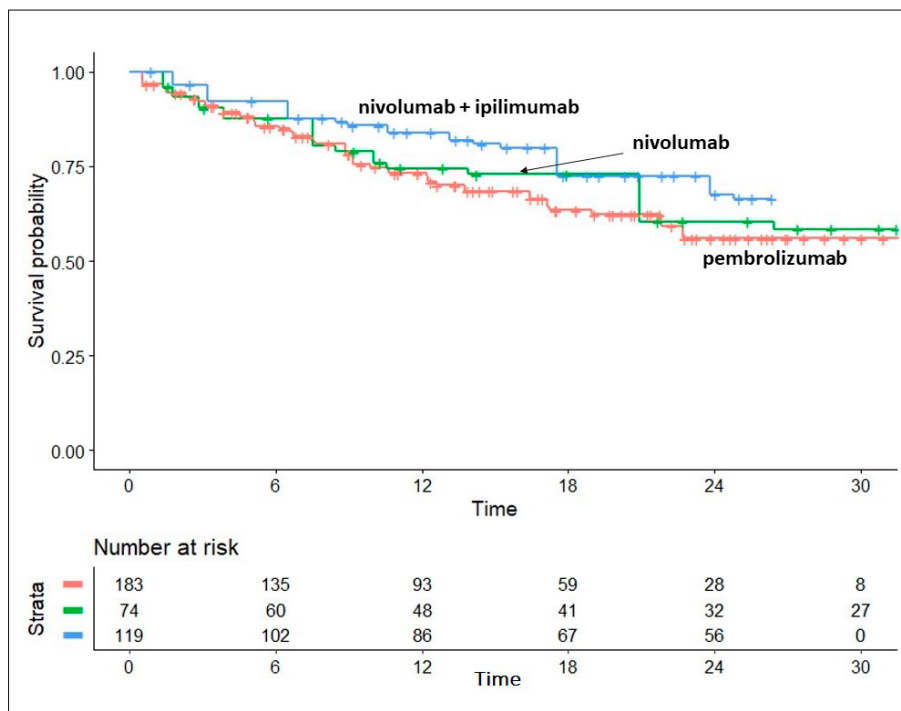


Figura 3. Tumore del colon-retto metastatico con instabilità dei microsatelliti o difetti del mismatch repair (l linea).

Gruppi di trattamento: pembrolizumab (KEYNOTE-164), in rosso; nivolumab (CheckMate-142), in verde; nivolumab+ipilimumab (Overman et al.¹⁷, in blu. End-point delle curve: sopravvivenza globale (overall survival, OS); tempo espresso in mesi. Curve di sopravvivenza libera da progressione tratte dalla referenza 10 con modifiche.

lizzato il trattamento di prima linea del melanoma avanzato o metastatico, confrontando un nuovo trattamento di combinazione (relatlimab+nivolumab) con le altre immunoterapie già approvate. I risultati dell'analisi dimostrano che l'aggiunta di relatlimab è superiore alle monoterapie ma non supera ipilimumab+nivolumab in termini di PFS. Da questa analisi emerge una supe-

rriorità di pembrolizumab+ipilimumab che, alla luce della limitata casistica studiata, necessita di ulteriori approfondimenti¹¹.

Tornando all'ambito ematologico, abbiamo confrontato melflufen+desametasone, isatuximab+desametasone, selinexorin monoterapia e belantamab mafodotin in monoterapia, nel trattamento del mie-

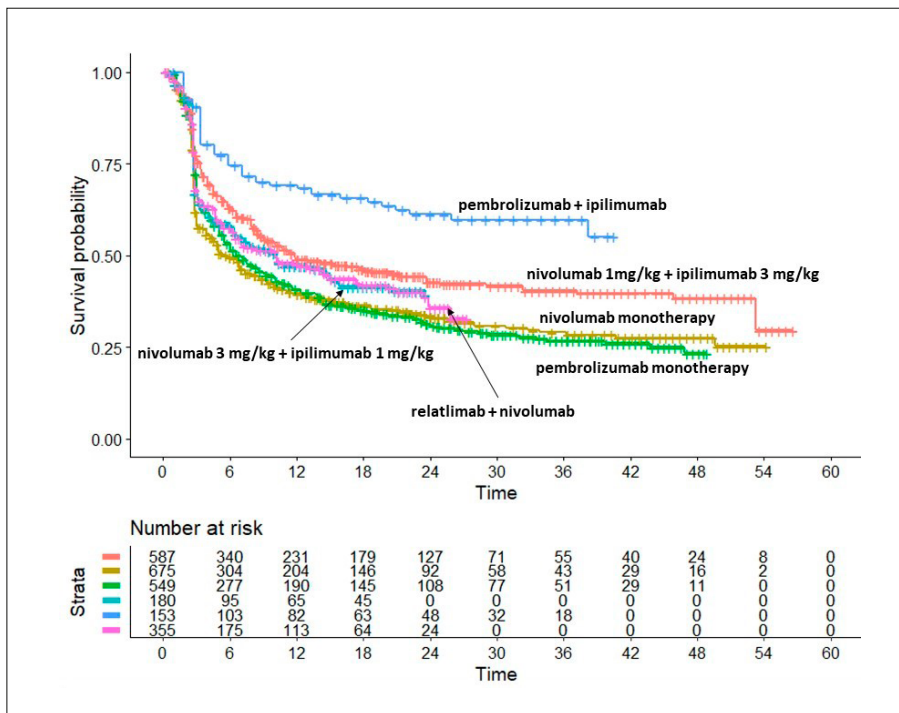


Figura 4. Melanoma avanzato/metastatico (I linea). Curve di sopravvivenza ottenute dalla ricostruzione dei dati dei singoli pazienti: curva nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg, in rosso (n=587, provenienti dagli studi CheckMate-067, CheckMate-511 e CheckMate-069); curva nivolumab in monoterapia, in verde scuro (n=675, da RELATIVITY-047 e CheckMate-067); curva nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg, in verde chiaro (n=549, da KEYNOTE-006); curva pembrolizumab+ipilimumab, in blu scuro (n=153, da studio KEYNOTE-029); curva relatlimab+nivolumab, in viola (n=355, da RELATIVITY-047). End-point: sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival - PFS); tempo espresso in mesi. Curve di sopravvivenza libera da progressione tratte dalla referenza 11 con modifiche.

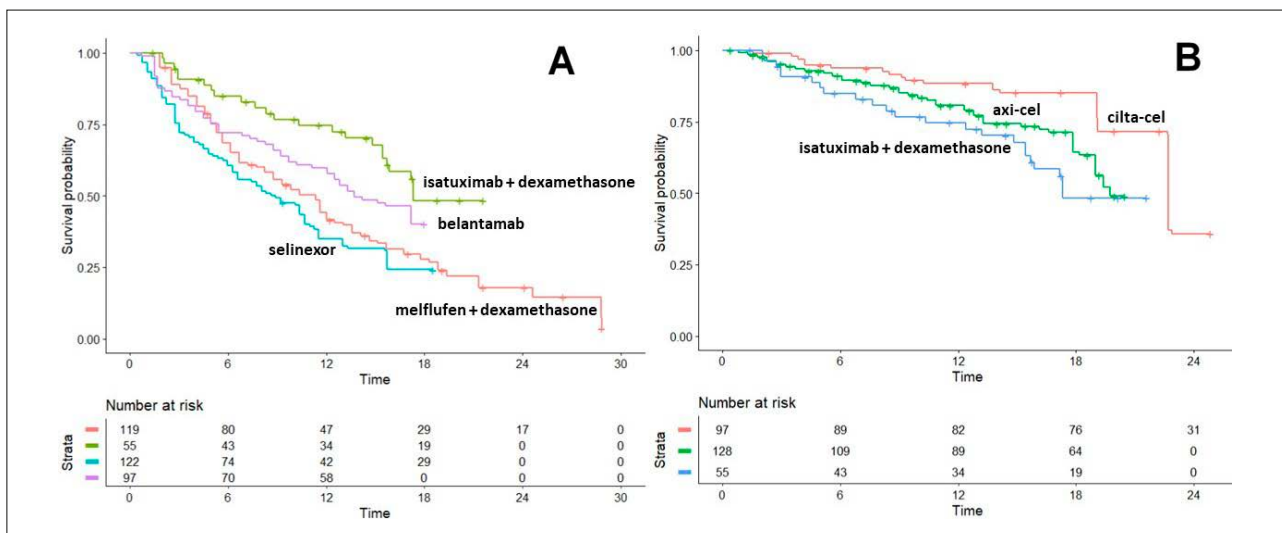


Figura 5. Mieloma multiplo recidivato refrattario.

Pannello A. Curve di sopravvivenza ottenute dalla ricostruzione dei dati dei singoli pazienti provenienti da 4 studi: melflufen+desametasone (HORIZON, n=119, curva in rosso), isatuximab+desametasone (NCT01084252, n=55, curva in verde), selinexor (STORM, n=122, curva in blu), belantamab (DREAMM-2, n=97, curva in viola). End-point delle curve: sopravvivenza globale (overall survival - OS), tempo espresso in mesi.

Pannello B. Curve di sopravvivenza ottenute dalla ricostruzione dei dati dei singoli pazienti da 3 studi: ciltacabtagene autoleucel (CARTITUDE-1, n=97, in rosso), idecabtagene vicleucel (KarMMa, n=128, in verde), isatuximab+desametasone (NCT01084252, n=55, curva in blu). End-point delle curve: sopravvivenza globale (overall survival - OS), tempo espresso in mesi. Curve di sopravvivenza libera da progressione tratte dalla referenza 12 con modifiche.

loma multiplo recidivato refrattario (figura 5). L'associazione isatuximab+desametasone è risultata essere la più efficace. Abbiamo inoltre confrontato l'efficacia di due CAR-T (ciltacabtagene autoleucel e idecabtagene vicleucel) evidenziando la superiorità della prima rispetto alla seconda in termini di OS (HR: 2,14; 95%IC: 1,34-3,42, p=0,0014)¹².

Nella sesta area terapeutica, riguardante il mesotelioma pleurico inoperabile (figura 6), è stato eseguito il confronto tra le terapie emergenti e lo SOC (cisplatino+pemetrexed), evidenziando che durvalumab+chemioterapia presenta un outcome peggiore (HR: 1,49; 95%IC: 1,06-2,09; p=0,02)¹³. Infine, nell'ultimo ambito studiato,

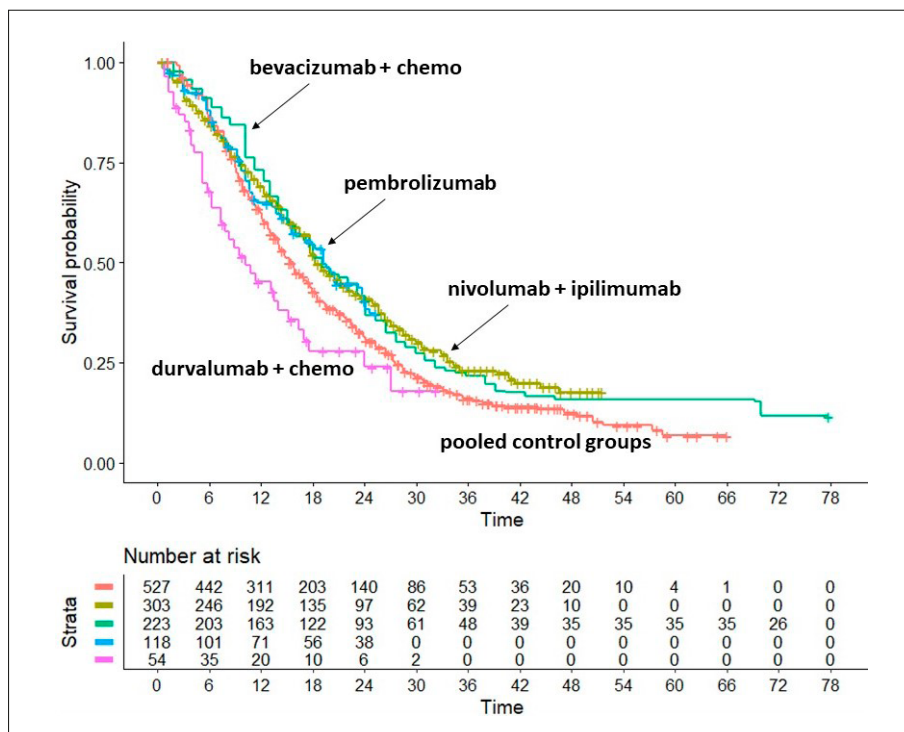


Figura 6. Mesotelioma pleurico inoperabile.

Curve di sopravvivenza ottenute dalla ricostruzione dei dati dei singoli pazienti provenienti da 4 studi: per i controlli (in arancione), ci si riferisce alla sopravvivenza globale (overall survival - OS) cumulativa per 527 pazienti trattati con pemetrexed+cisplatino nei due studi di fase III. Le altre 4 curve si riferiscono a nivolumab+ipilimumab (n=303; in verde scuro), bevacizumab+pemetrexed+cisplatino (n=223; in verde chiaro), pembrolizumab in monoterapia (n=118; in blu) e durvalumab+pemetrexed+cisplatino (n=54; in viola). Tempo espresso in mesi. Curve di sopravvivenza libera da progressione tratte dalla referenza 13 con modifiche.

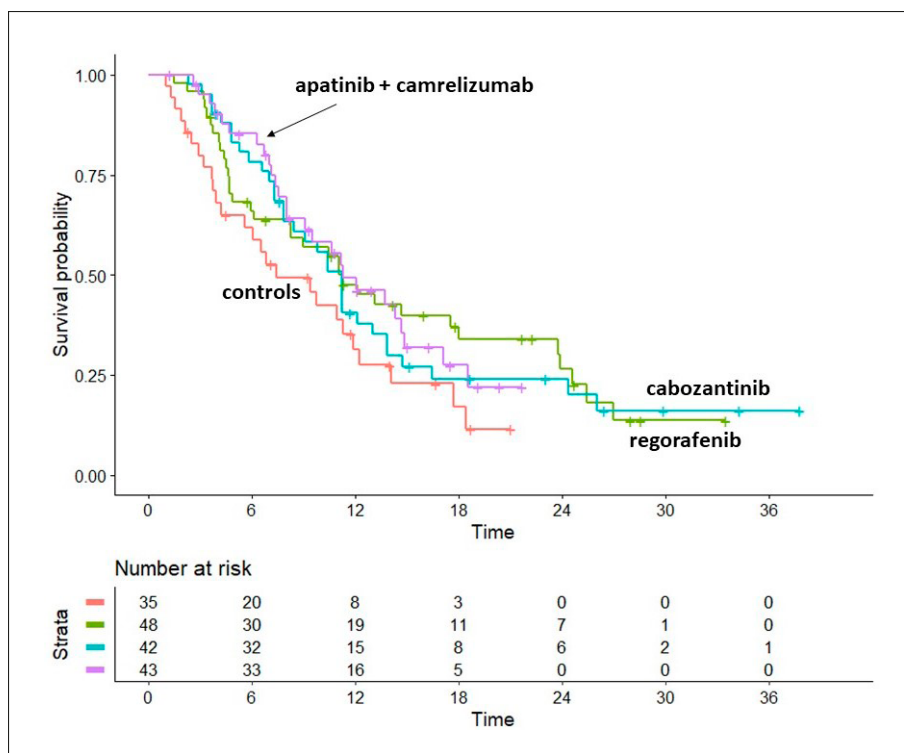


Figura 7. Osteosarcoma avanzato/metastatico.

Curve di sopravvivenza ottenute dalla ricostruzione dei dati dei singoli pazienti provenienti da 4 studi. Controlli: gemcitabina+sirolimus (n=35; in rosso). Le altre 3 curve si riferiscono a regorafenib (n=48; in verde), cabozantinib (n=42; in azzurro) e apatinib+camrelizumab (n=43; in viola). End-point delle curve: sopravvivenza globale (overall survival - OS). Tempo espresso in mesi. Curve di sopravvivenza libera da progressione tratte dalla referenza 14 con modifiche.

riguardante l'osteosarcoma avanzato/metastatico (figura 7), il metodo IPDfromKM ha mostrato come le nuove proposte di cura (regorafenib, cabozantinib, apatinib+camrelizumab) non determinino vantaggi in termini di OS rispetto a gemcitabina+sirolimus¹⁴.

Discussione

Le evidenze ottenute da studi clinici randomizzati rimangono la fonte di maggiore qualità delle prove a sostegno del vantaggio terapeutico di un nuovo farmaco.

Tuttavia, i confronti diretti sono spesso ostacolati dal rilevante investimento economico richiesto dalla conduzione di uno studio randomizzato e dal fatto che il trattamento sperimentale viene confrontato con un braccio di controllo che potrebbe non costituire più lo SOC al momento della conclusione dello studio. Quindi, la disponibilità di metodi di confronto indiretto tra i diversi farmaci può essere utile per una decisione clinica informata come pure per la contrattazione del prezzo.

L'applicazione del metodo IPDfromKM offre alcuni vantaggi di potenziale rilievo rispetto ad altre tecniche d'analisi indiretta. In particolare, utilizza un unico indicatore di efficacia che non cambia al cambiare del trattamento in esame. Inoltre, permette di unire pazienti con caratteristiche omogenee aumentando la numerosità campionaria dei vari bracci oggetto di confronto e offrendo un prodotto finale (il grafico multi-trial) caratterizzato da un'innequivocabile efficacia comunicativa.

È importante sottolineare che in questi studi basati sui confronti indiretti, la valutazione dell'eterogeneità tra gli studi inclusi, mandatoria e nota nelle meta-analisi, rappresenta un passaggio cruciale in quanto potrebbe influenzare i risultati ottenuti. Tuttavia, la valutazione di questo rischio può essere effettuata attraverso diversi approcci: un'attenta valutazione dei criteri di inclusione dei pazienti nei diversi studi considerati, un'analisi statistica più conservativa o l'utilizzo del likelihood-ratio test, utilizzato proprio per analizzare l'omogeneità/eterogeneità tra gli studi e il metodo utilizzato nelle analisi discusse in questo lavoro¹⁵.

A tal proposito è doveroso evidenziare come, tra le analisi qui presentate, quella relativa al tumore della mammella metastatico triplo negativo (I linea; figura 1) ha riportato una eterogeneità significativa (likelihood-ratio test=12,94; $p=0,0003$) rilevando la presenza di una non omogeneità tra le popolazioni dei due trattamenti confrontati (pembrolizumab vs atezolizumab), probabilmente distinte da caratteristiche prognostiche più sfavorevoli in una delle due coorti di pazienti. Questo dato evidenzia, da un lato, l'importanza della selezione degli studi da analizzare (la quale rappresenta un criterio *ex ante* rispetto all'esecuzione dell'analisi primaria); d'altro lato, l'importanza di eseguire sistematicamente la valutazione di eterogeneità (la quale viene invece eseguita *ex post* rispetto all'analisi primaria).

La familiarizzazione con strumenti di IA come quello proposto in questo lavoro, inoltre, garantisce al farmacista del SSN la capacità di interpretare correttamente i dati relativi a un nuovo farmaco, contestualizzandone l'efficacia all'interno della propria pratica clinica.

Conclusioni

La ricostruzione dei dati dei pazienti allo scopo di eseguire confronti indiretti è un'area innovativa di

analisi delle evidenze che ha dimostrato, già oggi, le sue potenzialità e che merita adeguato riconoscimento da parte degli organismi nazionali e regionali, in sede di valutazione delle nuove opzioni terapeutiche proposte dalla ricerca clinica internazionale.

Take home messages.

- In assenza di uno studio clinico randomizzato, il confronto indiretto può rappresentare una fonte di informazioni di immediata disponibilità.
- IPDfromKM è un'applicazione di intelligenza artificiale che permette di ricostruire i dati di sopravvivenza a livello del singolo paziente e di eseguire confronti di efficacia tra farmaci oncologici vecchi e nuovi.
- Il metodo IPDfromKM può aiutare nel definire preliminarmente il place in therapy dei nuovi trattamenti confrontando regimi che difficilmente verrebbero inclusi nello stesso studio.
- Il metodo IPDfromKM ha lo scopo di rendere veloce e accessibile l'analisi di efficacia basata su dati secondari.
- Nella nostra esperienza, tale metodo ha permesso di confrontare tra loro tre o più trattamenti in sette aree terapeutiche in cui nuovi farmaci si sono resi disponibili.

Ringraziamenti: l'applicazione del metodo e le pubblicazioni derivanti si inseriscono nel contesto del progetto AVVICINARE promosso dalla Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFaCT). Il progetto, nato nel 2018, ha l'obiettivo di formare giovani farmacisti del SSN all'utilizzo di strumenti metodologici di elaborazione e analisi di dati non originali, con lo scopo di sensibilizzarli e formarli verso la pubblicazione scientifica e l'applicazione quotidiana del metodo scientifico. Si ringraziano gli organismi direttivi SIFaCT per la promozione del progetto.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 336-41.
2. Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R. Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1813-9.
3. Messori A. Eight major international journals have recently published a paper to highlight the methodological advantages of the restricted mean survival time. *Open Science Framework* 2020; July 13. Disponibile su: <https://osf.io/3gj96/> [ultimo accesso 23 settembre 2022].
4. Messori A. The advantages of restricted mean survival time in analysing Kaplan-Meier survival curves: analysis of 55 articles published in the last 12 months. *Open Science Framework* 2020; July 6. Disponibile su: <https://osf.io/bvqnk/> [ultimo accesso 23 settembre 2022].

5. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; 350: g7647.
6. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2021; 21: 111.
7. Messori A. Synthetizing published evidence on survival by reconstruction of patient-level data and generation of a multi-trial Kaplan-Meier curve. *Cureus* 2021; 13: e19422.
8. Di Spazio L, Rivano M, Cancanelli L, Chiumente M, Mengato D, Messori A. The degree of programmed death-ligand 1 (PD-L1) positivity as a determinant of outcomes in metastatic triple-negative breast cancer treated with first-line immune checkpoint inhibitors. *Cureus* 2022; 14: e21065.
9. Messori A, Rivano M, Mengato D, Cancanelli L, Di Spazio L, Chiumente M. A preliminary estimate of survival gain and cost-effectiveness of CAR-T in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2022; 63: 1261-4.
10. Cancanelli L, Rivano M, Di Spazio L, Chiumente M, Mengato D, Messori A. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer: analysis of three phase-II trials. *Cureus* 2021; 13: e19893.
11. Ossato A, Damuzzo V, Baldo P, Mengato D, Chiumente M, Messori A. Immune checkpoint inhibitors as first line in advanced melanoma: evaluating progression-free survival based on reconstructed individual patient data. *Cancer Med* 2022; Aug 3.
12. Cancanelli L, Rivano M, Di Spazio L, Mengato D, Chiumente M, Messori A. Survival in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: indirect comparison of six new treatments. *Preprints* 2022, 2022100008. Disponibile su: <https://bit.ly/3CvdmOb> [ultimo accesso 4 ottobre 2022].
13. Messori A, Trippoli S. Current treatments for inoperable mesothelioma: indirect comparisons based on individual patient data reconstructed retrospectively from 4 trials. *J Chemother* 2022; 1-5.
14. Messori A. Current treatments for advanced or metastatic osteosarcoma: indirect comparisons based on individual patient data reconstructed retrospectively from 5 trials. *J Bone Research* 2022; 10.
15. Messori A. Indirect comparison of survival data based on the Shiny method: the role of control groups in the assessment of heterogeneity. *Research Square*, 01 September 2022, Preprint. Disponibile su: <https://bit.ly/3EfG47c> [ultimo accesso 4 ottobre 2022].
16. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood* 2019; 133: 1652-63.
17. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 773-9.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Andrea Ossato

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche

Università di Padova

Via Francesco Marzolo 5

35131 Padova

E-mail: andrea.ossato@studenti.unipd.it