

**Linee di indirizzo e raccomandazioni
evidence-based regionali:
applicazione locale e monitoraggio
degli indicatori di appropriatezza**

**Attività di implementazione locale delle
raccomandazioni
di indirizzo regionali: alcuni esempi**

Chiara Alberti, Enrico Costa
Servizio di Farmacia AOUI Verona
Padova, 23 Novembre 2016

Ai sensi dell'art. 3.3 del Regolamento applicativo dell'Accordo Stato-Regioni 05.11.2009, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

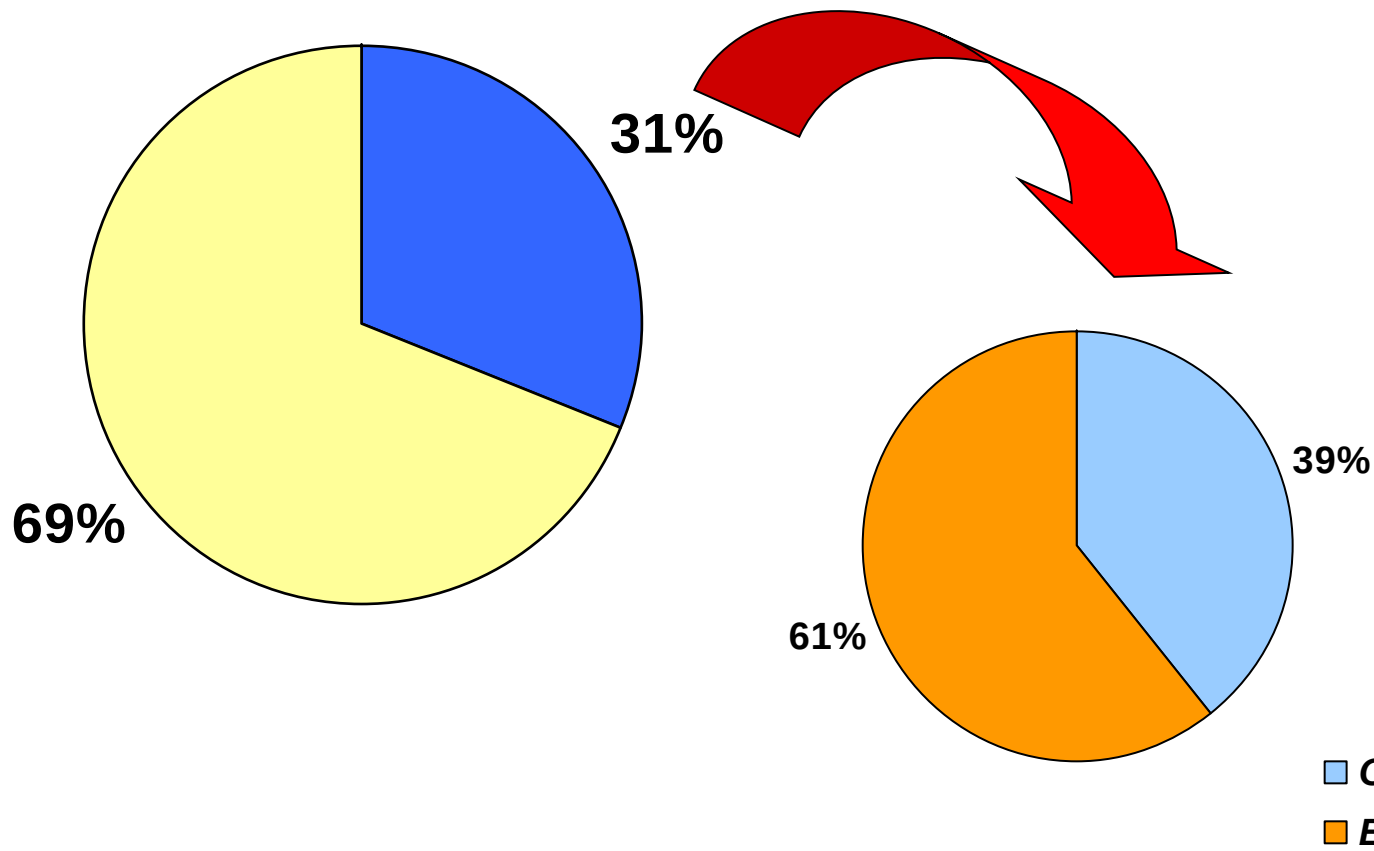
- GSK ViiV
- Pfizer

In fede, *Chiara Alberti*

Spesa farmaceutica AOUI Vr (*)

■ Farmaci Oncologici

■ Altri farmaci



* Esclusi i farmaci per il trattamento della HCV



Portale Sanità Regione del Veneto

HOME
benvenuto

SERVIZI
al cittadino

AREE TEMATICHE
portali istituzionali

INFO E NEWS
per essere informati

GRUPPI DI LAVORO ≡ » FARMACI INNOVATIVI ≡ » RACCOMANDAZIONI DI IMPIEGO ≡

Farmaci Innovativi ≡

Componenti

Decreti approvazione
raccomandazioni

**Raccomandazioni di
impiego ≡**

Tumore Basocellulare

Tumore Colon

Tumore Gastrico

Tumore Mammella

Tumore Ovaio

Tumore Pancreas

Tumore Polmone

Tumore Prostata

Tumore Stromale



Raccomandazioni d'Impiego

Raccomandazioni in ambito oncoematologico RV

```
graph TD; A[Raccomandazioni in ambito oncoematologico RV] --> B[Raccomandazioni ROV  
(da maggio 2015)]; A --> C[Raccomandazioni REV  
(da gennaio 2016)]; B --> D[19 Farmaci  
22 Raccomandazioni  
44 Quesiti Clinici]; C --> E[7 Farmaco  
9 Raccomandazioni  
17 Quesiti Clinici];
```

Raccomandazioni ROV

(da maggio 2015)

19 Farmaci
22 Raccomandazioni
44 Quesiti Clinici

Raccomandazioni REV

(da gennaio 2016)

7 Farmaco
9 Raccomandazioni
17 Quesiti Clinici

Metodologia GRADE

1) Definizione del quesito clinico

2) Aspetti da valutare:

- **giudizio sulle alternative terapeutiche:**

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

- **giudizio sulla qualità delle evidenze:**

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

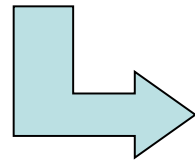
- Giudizio sul bilancio rischi/benefici

Outcome clinici

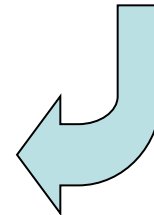
- MOLTO RILEVANTI
- RILEVANTI
- POCO RILEVANTI
- MARGINALI

Tollerabilità

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA



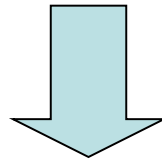
bilancio



- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

- Giudizio sul costo rispetto alle alternative:

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE



- 1) **RACCOMANDATO**: utilizzabile nella maggior parte dei pazienti (>60%)
- 2) **MODERATAMENTE RACCOMANDATO**: si nutrono dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggior parte dei pazienti ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione (30-60%)
- 3) **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**: utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti (10-30%)
- 4) **NON RACCOMANDATO**: si sconsiglia l'utilizzo del farmaco (<10%)

Terapeutici Aziendali (PTA). Abrogazione DGR n. 1024/1970 e s.m.i. che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di "esprimere pareri o raccomandazioni su singoli farmaci o categorie terapeutiche", nonché al Direttore Generale Area Sanità e Sociale il compito di approvare le determinazioni assunte dalla CTRF;

VISTO il Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale 24 giugno 2015, n. 157 che nell'istituire il "Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi" delega allo stesso l'elaborazione di raccomandazioni evidence-based sui nuovi farmaci ematologici demandandone alla CTRF la valutazione finale al fine di definire il ruolo in terapia di tali farmaci e adottare strategie finalizzate a governare l'appropriatezza prescrittiva e l'utilizzo più razionale delle risorse;

PRESO ATTO delle raccomandazioni evidence-based su nuovi farmaci ematologici n. 1 elaborate dal "Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi" succitato, successivamente approvate dalla CTRF;

RITENUTO necessario che l'applicazione delle stesse venga monitorata, anche attraverso gli indicatori d'uso atteso, per il raggiungimento di un corretto equilibrio tra efficacia terapeutica e compatibilità economica;

decreta

1. di approvare le raccomandazioni evidence-based n. 1 su nuovi farmaci ematologici di cui in premessa, **Allegato A** al presente provvedimento;
2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri autorizzati alla prescrizione dei medicinali oggetto delle raccomandazioni di cui al punto 1, in collaborazione con i Direttori delle UO sede di Centro autorizzato alla prescrizione e i Direttori delle UO Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto, con cadenza semestrale, un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione delle raccomandazioni;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate regionali;
5. di pubblicare il presente provvedimento integralmente nel Bollettino Ufficiale della Regione.

Raccomandazioni ROV

- K OVAIO: effettuato monitoraggio per raccomandazioni BEVACIZUMAB
- K PROSTATA: effettuato monitoraggio per raccomandazioni 7 -10 (abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel) – in fase di revisione ROV
- K POLMONE: attivato progetto PRIHTA che ha obiettivo di monitorare raccomandazioni 11-13
- K MAMMELLA: in fase di definizione analisi denominatore
- K COLON RETTO: in fase di definizione analisi denominatore

Raccomandazioni REV

Es. K prostata

Raccomandazione 7 : Abiraterone in 1^a linea

Quesito clinico N. 1

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, asintomatici o lievemente sintomatici, dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente, è raccomandabile l'utilizzo di Abiraterone insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI



Tasso utilizzo:
10% - 30%

- Difficile individuare la popolazione che non necessita di chemioterapia.
- Gli endpoint co-primari di efficacia importanti ed essenziali.
- Beneficio incrementale in termini di OS di 4.4 mesi rispetto al controllo (34.7 mesi vs 30.3 mesi; HR=0.81; IC95% 0.70 – 0.93 p<0.0033).
- Qualità evidenze moderata per utilizzo di un comparator non adeguato (placebo)
- Problemi di trasferibilità nei pazienti con **ECOG≥2** (non inclusi nello studio clinico).

Raccomandazione 8: Abiraterone in 2^a linea

Quesito clinico N. 1

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel è raccomandabile l'utilizzo di Abiraterone insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione **MODERATAMENTE RACCOMANDATO**



Tasso utilizzo:
30% - 60%

- beneficio incrementale OS: 4.6 mesi rispetto al controllo (15.8 mesi vs 11.2 mesi; HR: 0.74; IC95% 0.64 – 0.86; $p < 0.0001$)
- buon profilo di tollerabilità (rapporto beneficio/rischio favorevole).
- Qualità evidenze moderata per utilizzo di un comparator non adeguato (placebo)
- problemi di trasferibilità nei pazienti con **ECOG $\geq$ 2** (i pazienti con ECOG=2 erano una minoranza della popolazione arruolata; i pazienti con ECOG > 2 non erano stati inclusi nello studio clinico).
- **Alternative disponibili** (enzalutamide, cabazitaxel) hanno un **costo superiore**.
- Cabazitaxel ha un profilo di tollerabilità peggiore.

Raccomandazione 9: Enzalutamide in 2^a linea

Quesito clinico N. 1

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel è raccomandabile l'utilizzo di Enzalutamide?

Raccomandazione RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore ad abiraterone



Tasso utilizzo:
10% - 30%

- beneficio incrementale OS (analisi ad interim): 4.8 mesi rispetto al controllo (18.4 mesi vs 13.6 mesi; HR: 0.63; p< 0.001)
- buon profilo di tollerabilità (rapporto beneficio/rischio favorevole).
- Qualità evidenze moderata per utilizzo di un comparator non adeguato (placebo)
- problemi di trasferibilità nei pazienti con **ECOG≥2** (i pazienti con ECOG=2 erano una minoranza della popolazione arruolata; i pazienti con ECOG> 2 non erano stati inclusi nello studio clinico).
- **Costo superiore** rispetto all'alternativa diretta (abiraterone)

Raccomandazione 9: Enzalutamide in 3^a linea

Quesito clinico N. 2

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione pretrattati con un regime chemioterapico a base di docetaxel e già trattati con abiraterone è raccomandabile l'utilizzo di Enzalutamide in III^o linea?

Raccomandazione RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

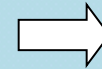
Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: non valutabile

evidenze considerate di qualità: molto bassa

alternative terapeutiche: assenti

costo rispetto alle alternative: -



Tasso utilizzo:
10% - 30%

- Efficacia valutata in studi non controllati, di bassa numerosità con follow up breve, su end-point non essenziali
- Qualità evidenze **molto bassa**
- Rapporto rischio/beneficio **non valutabile**
- Raccomandazione formulata sulla base **assenza alternative** nel setting specifico

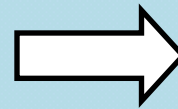
Raccomandazione 10: Cabazitaxel in 2^a linea

Quesito clinico N. 1

Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel è raccomandabile l'utilizzo di cabazitaxel insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione: NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:
rapporto benefici/rischi: incerto
evidenze considerate di qualità: moderata
alternative terapeutiche: disponibili
costo rispetto alle alternative: superiore



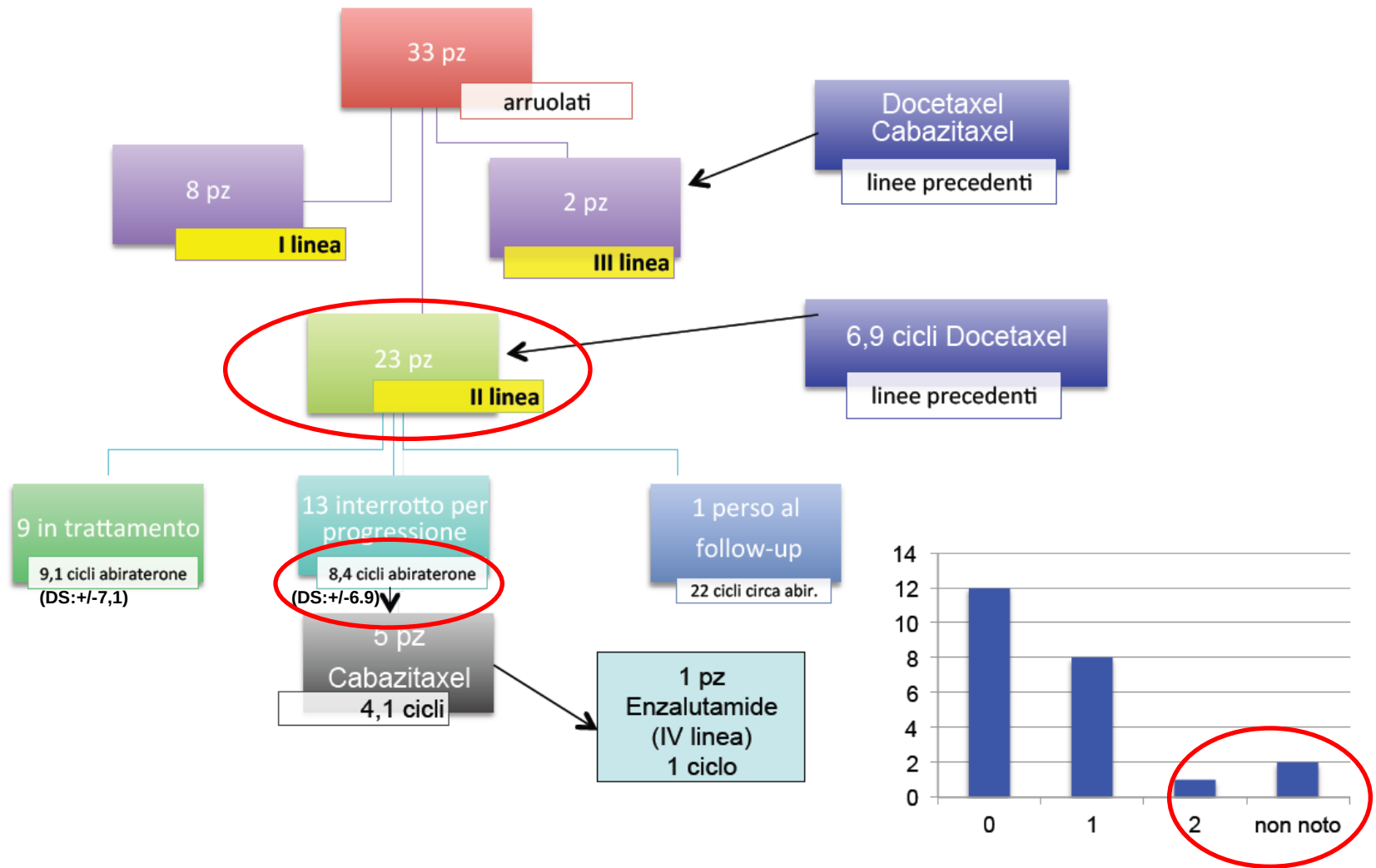
Tasso utilizzo:
<10%

- Qualità moderata per il rischio di **bias per conduzione in aperto**
- problemi di trasferibilità nei pazienti con **ECOG≥2** (i pazienti con ECOG=2 erano una minoranza della popolazione arruolata; i pazienti con ECOG> 2 non erano stati inclusi nello studio clinico).
- Cabazitaxel ha un profilo di tollerabilità scarso
- **Costo superiore** rispetto alle alternative disponibili.

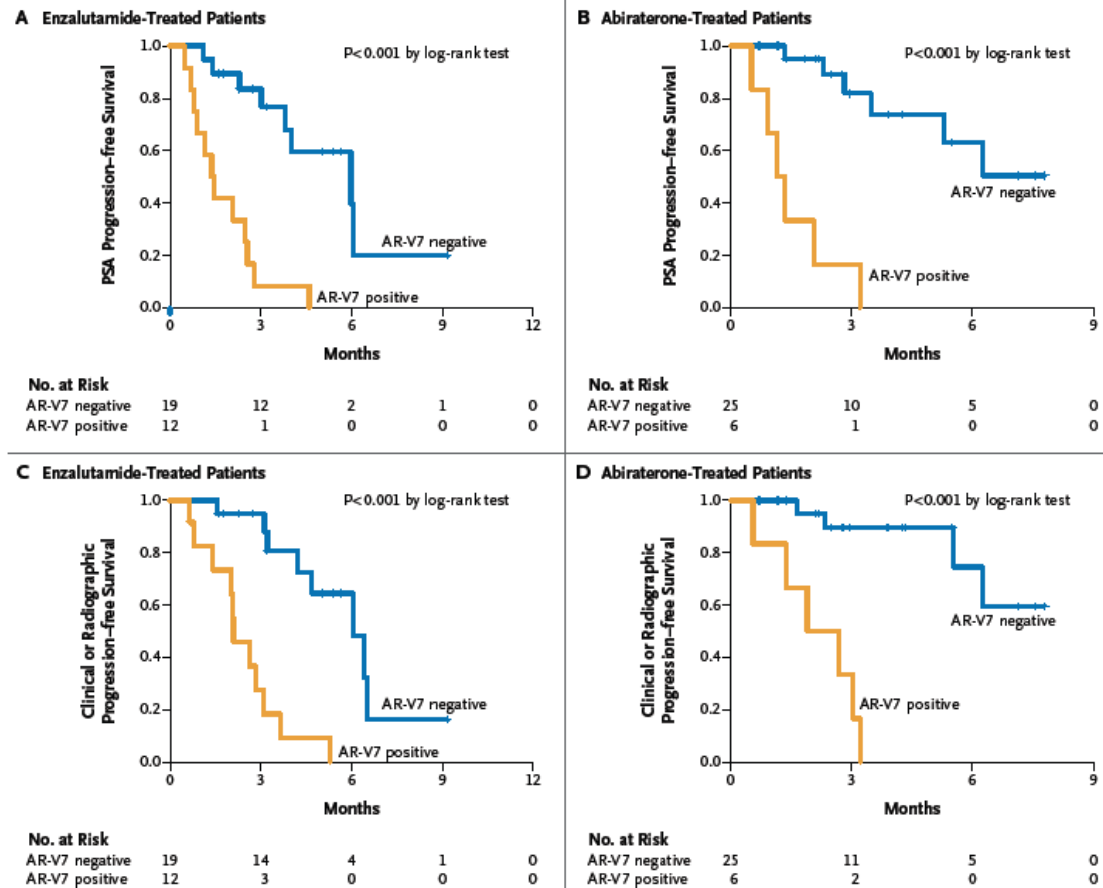
Analisi AOUI precedente alle raccomandazioni Coorte e periodo analizzato

- **Pz trattati con Abiraterone in AOUI**
- **Periodo: da maggio 2013 ad aprile 2015**
- **Database: prescrizioni farmaceutiche da File F e Cytosifo, dati clinici da registro AIFA**

IMPIEGO DI ABIRATERONE ACETATO NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA NELLA PRATICA CLINICA



Antonarakis et al. ipotizzano come la presenza della variante del recettore degli androgeni V7 (AR-V7) nelle cellule tumorali circolanti, possa essere un marcatore predittivo di mancata risposta ad Abiraterone.



Kaplan-Meier Analysis of PSA Progression-free Survival and Clinical or Radiographic Progression-free Survival According to AR-V7 Status.

Antonarakis ES et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. NEJM 2014;371:1028-1038.

Monitoraggio arruolamento pazienti K prostata in AOUI Vr – 1 trim 2016

Farmaco	Nuovi pz [*]	% su tutti i nuovi trattati	% sulle 1 linee	Linea Trattamento
ABIRATERONE	3	30%	43%	1 linea
CABAZITAXEL	1	10%		3 linea - (1-TXT; 2 Abiraterone)
ENZALUTAMIDE	2	20%		2 linea (1- TXT)
DOCETAXEL	4	40%	57%	1 linea
Totale	10	100%		

***PZ NAIVE ALLO SPECIFICO TRATTAMENTO**

Monitoraggio arruolamento pazienti K prostata in AOUI Vr – 1 sem 2016

principio attivo	pz gen-giu 2015	pz gen-giu 2016	pz NAIVE* gen-giu 2016	1 linea	%	2 linea
ABIRATERONE	21	16	5	5	26%	
CABAZITAXEL	3	5	1			
ENZALUTAMIDE	3	6	5	3	16%	2
DOCETAXEL	9	16	12	11	58%	1
Totale	31	42	23	19		3

Abiraterone: tutti i pz naive al farmaco assumono abiraterone in 1° linea

Cabazitaxel: pz naive al farmaco trattato in 3 linea

Enzalutamide: 5 pz naive al farmaco: 3 (1° linea – nuova indicazione) e 2 in 2° linea

Es. Bevacizumab nel K ovaio

Framework terapeutico

Standard terapeutico I linea K ovarico:

combinazione **carboplatino AUC5 e paclitaxel** (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni).

70-80% dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva entro 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento

Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel il regime **carboplatino/doxorubicina liposomiale** può essere proposto come valida alternativa.

Il primo farmaco biologico che è stato aggiunto alla terapia di I linea del carcinoma ovarico avanzato è il bevacizumab.

Studio GOG218

carboplatino + taxolo **VS** carboplatino + taxolo + bevacizumab 15 mg/kg

mantenimento con solo bevacizumab fino a **15 mesi**

PFS: 12.7 vs 18.2 mesi

Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2473-83.

Studio ICON7

carboplatino + taxolo **VS** carboplatino + taxolo + bevacizumab 7.5 mg/kg

mantenimento con solo bevacizumab fino a **12 mesi**

PFS: 16.0 vs 18.3 mesi

Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2484-96.

Un'analisi post.hoc dello studio ICON7 ha inoltre mostrato un vantaggio in OS (28.8 vs 36.6 mesi) nel sottogruppo delle pazienti a cattiva prognosi (stadi III e IV con residuo tumorale dopo la prima chirurgia)

Raccomandazione 1: Bevacizumab in 1^a linea – K Ovaio

Quesito clinico N. 1

Nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato ad alto rischio (stadio IIIB e IIIC con residuo macroscopico postchirurgico e stadio IV) è indicato il trattamento di 1° linea con bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel?

Raccomandazione **MODERATAMENTE RACCOMANDATO**



Tasso utilizzo:
30% - 60%

Quesito clinico N. 2

Nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato a basso rischio (stadio IIIB e IIIC senza residuo macroscopico postchirurgico) è indicato il trattamento di 1° linea con bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel?

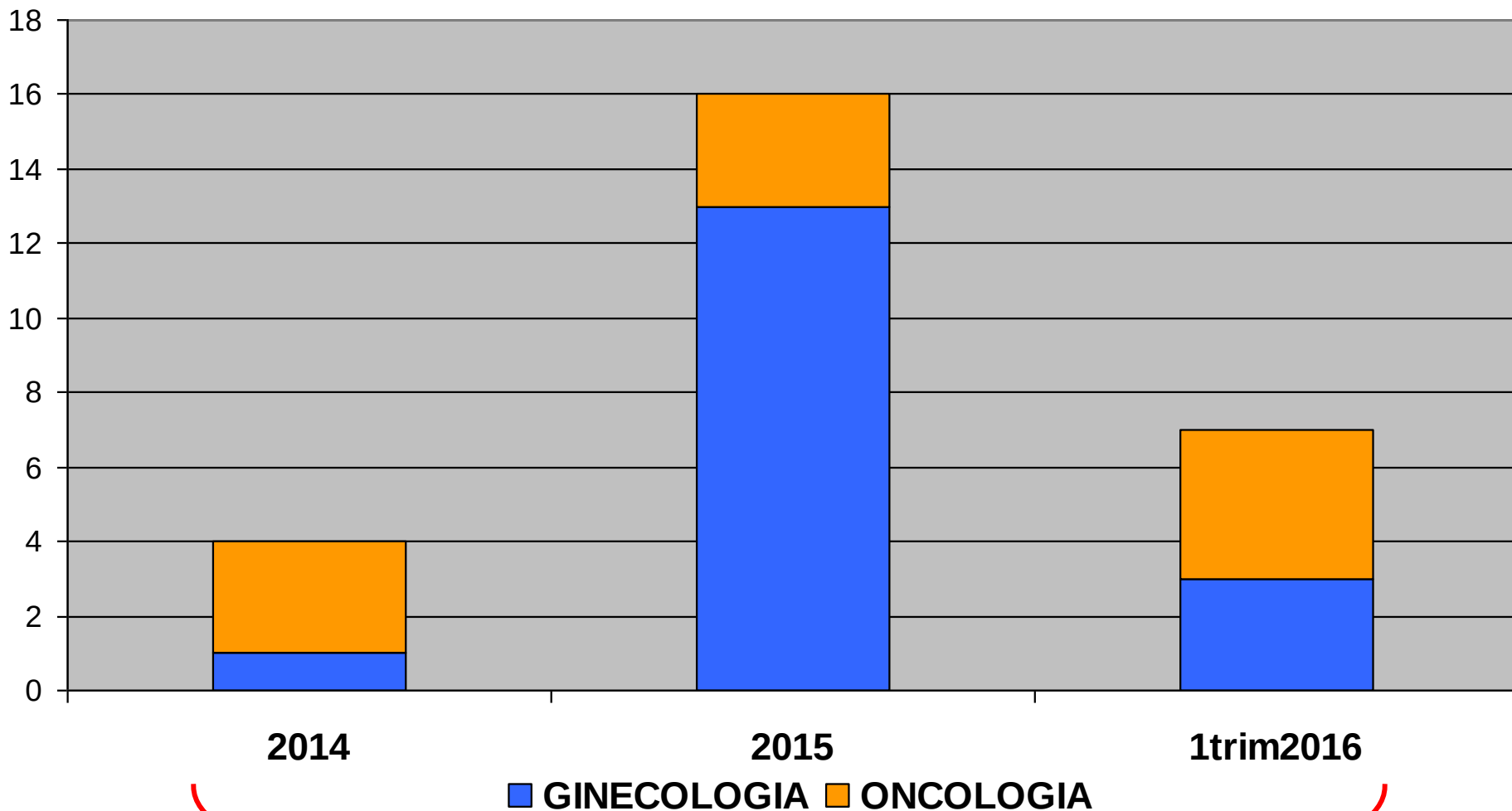
Raccomandazione **NON RACCOMANDATO**



Tasso utilizzo: <
10%

Arruolamento pz con Bevacizumab K ovaio AOUI-Vr

Luglio 2014 – Marzo 2016



27 pazienti

Nuovi trattamenti K ovaio AOUI-Vr

Luglio 2014 – Marzo 2016

	1°linea n=20	2°linea n=5	Totale n=25
Età media	60,8	56	59,84
Diagnosi sede primitiva			
K ovarico epiteliale	18 (90%)	5 (100%)	23 (92%)
K tube di Falloppio	1 (5%)	0 (0%)	1 (4%)
k a primitività peritoneale	1 (5%)	0 (0%)	1 (4%)
Tipo istologico			
Adenocarcinoma sieroso	20 (100%)	5 (100%)	25 (100%)
Grado istologico			
2	1	1	2 (8%)
3	19	4	23 (92%)
FIGO			
IIIB	6 (30%)	np	6
IIIC	12 (60%)	np	12
IV	2 (10%)	np	2
Ca125			
Elevato	18	3	21
Normale	2	2	4
ECOG			
0	17	5	22 (88%)
1	2	0	2 (8%)
4	1	0	1 (4%)

2 pz non registrati in Aifa

Nuovi trattamenti K ovaio AOUI-Vr

Luglio 2014 – Marzo 2016

	GINECOLOGIA	ONCOLOGIA	Totale
Adiuvante	12	3	15
1°linea	44	11	55
Bevacizumab	15	6	21
%	34,1	54,5	38,2
2°linea	22	8	30
Bevacizumab	2	4	6
%	9,1	50,0	20,0

1°linea		
Protocollo	n.pazienti	%
Carbo-taxolo	34	61,8%
Carbo-taxolo- Beva	21	38,2%
Totale	55	100%

2°linea		
Protocollo	n. pazienti	%
Caelyx	10	33,3%
Carbo-Caelyx	7	23,3%
Carbo-gem- Beva	5	16,7%
Caelyx-Trabectedina	2	6,7%
Carbo-taxolo	1	3,3%
Carbo	1	3,3%
Carbo-taxolo- Beva	1	3,3%
Taxolo/sett	1	3,3%
Cis-etoposide	1	3,3%
Taxolo-epi-cis	1	3,3%
Totale	30	100,0%

Bevacizumab 2^a linea

La scelta terapeutica è subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (**Platinum free interval-PFI**)

Il tasso di risposta al ritrattamento con platino è correlato con il PFI:

- Pz refrattarie (**progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino**);
- Pz resistenti (**PFI < 6 mesi**);
- Pz parzialmente platino sensibili (**6 mesi < PFI < 12 mesi**);
- Pz platino sensibili (**PFI > 12 mesi**).



Linee guida TUMORI DELL'OVAIO - Edizione 2015

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione
Chemioterapia Neoadiuvante		
Bassa (GRADE)	Stadio IIIC-IV può essere considerata un'opzione terapeutica.	Positiva debole
Chemioterapia Adiuvante		
A	Stadio IA e IB ben differenziato è raccomandata la chirurgia.	Positiva forte
A	Stadio IC e II scarsamente differenziato è raccomandato un trattamento chemioterapico adiuvante .	Positiva forte
B	Il numero di cicli di Carbo-Taxolo raccomandato è 6.	Positiva forte
Chemioterapia di I linea		
A	Stadio IIB e IV la combinazione Carbo-Taxolo deve essere somministrata.	Positiva forte
B	Pazienti non candidabili a Paclitaxel, i regimi Carbo-Caelyx o Carbo-Docetaxel possono essere proposti come alternativa.	Positiva debole
A	Stadio IIIB-IV è indicato Bevacizumab in combinazione con Carbo-Taxolo per 6 cicli e successivo mantenimento con solo Bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi.	Positiva*
Chemioterapia di II linea		
A	Pazienti con PFI<6mesi è indicato un trattamento monoterapico	Positiva forte
A	Pazienti con PFI>12mesi è indicato un trattamento con Carbo-Taxolo	Positiva forte
A	Pazienti non pretrattate (PFI>12mesi) con Bevacizumab, Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia e continuato come mantenimento	Positiva forte
B	Pazienti con mutazione BRCA , Olaparib può essere somministrato dopo la chemioterapia e continuato come mantenimento	Positiva forte

Bevacizumab 2^a linea – AOUI Vr

2°linea				
Protocollo	Pz	Raccomandato	AOUI	Pz
Caelyx	10	PFI<6mesi	PFI<6mesi	5
			6<PFI<12	5
Carbo-Caelyx	7	6<PFI<12	6<PFI<12	2
			PFI>12	5
Carbo-gem-Beva	5	PFI>12mesi	PFI>12	3
			np	2
Caelyx-Trabectedina	2	6<PFI<12	6<PFI<12	1
			PFI>12	1
Carbo-taxolo	1	PFI>12	PFI>12	1
Carbo	1		6<PFI<12	1
Carbo-taxolo-Beva	1	non raccomandato	6<PFI<12	1
Taxolo/sett	1	PFI>12	PFI>12	1
Cis-etoposide	1		PFI<6mesi	1
Taxolo-epi-cis	1		PFI>12	1

La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea è nel maggior parte dei casi a carattere palliativo, risultando curativo in una minoranza delle pazienti.

PROGRAMMA PER LA RICERCA, L'INNOVAZIONE E L'HTA (PRIHTA)



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 10^a legislatura

ALLEGATO A Dgr n. **1092** del **18 AGO.2015**

pag. 1/5



PROGR	SOGGETTO CAPOFILA PROPONENTE	CODICE PROGETTO da WORKFLOW	TITOLO	RESPONSABILE SCIENTIFICO	AREA TEMATICA	DURATA ANNI	IMPORTO TOTALE DEL PROGETTO Euro	SOGGETTO/I PRIVATO/I	CO-FINANZIO PRIVATO/I Euro	PRESCRIZIONI	PUNTEGGIO
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Azienda Ospedaliera di Padova	PRIHTA- 2014- 00000455	Costituzione di una filiera accreditata per lo sviluppo di Terapie Avanzate e realizzazione di brevetti su prodotti di Terapia cellulare e Ingegneria Tissutale	Muraca Maurizio	Trapianti e medicina rigenerativa	2	410.000,00	Fondazione Istituto di Ricerca Pediatria Città della Speranza	180.000,00	Acquisire il parere del Comitato etico per la sperimentazione sugli animali chiarendo nella richiesta quale sia la tipologia di animali che verrà utilizzata nello studio e quale struttura a Padova è autorizzata per il prelievo dei campioni di cadavere.	92,43
2	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	PRIHTA- 2014- 00000454	Aderenza alle raccomandazioni terapeutiche della Rete Oncologica Veneta (ROV) per il trattamento delle neoplasie polmonari avanzate: definizione di un sistema di monitoraggio.	Bria Emilio	Produzione di evidenze scientifiche aggiuntive e medicina personalizzata in oncologia	2	90.000,00	CliCon Srl - Health, Economics & Outcomes Research	45.000,00	--	90,83
3	Azienda Ospedaliera di Padova	PRIHTA- 2014- 00000447	Appropriatezza ed innovazione nell'ambito delle ipercolesterolemie e della riduzione del rischio cardiovascolare mediante la nuova classe dei farmaci PCSK9i: benefici della	Avogaro Angelo	Studi volti allo sviluppo di terapie innovative per le malattie metaboliche	2	123.000,00	Amgen Srl	60.000,00	--	89,20

**Definizione di un sistema di monitoraggio delle
raccomandazioni terapeutiche della Rete
Oncologica Veneta nell'ambito del K polmone**

Progetto

Il progetto consiste in un'**analisi retrospettiva**, di coorte, condotta attraverso una procedura di '*data linkage*' dei flussi amministrativi correnti e dei flussi informativi elettronici coerenti e associati (paziente/patologia) presenti presso la AOUI Verona e la ULSS20 di Verona.

UUOO partecipanti

AOUI Verona

— Oncologia Medica (Unità Capofila)

AOUI Verona

Anatomia ed Istologia Patologica
Controllo di Gestione
Farmacia Ospedaliera
Medicina Nucleare
Radiologia - Borgo Trento

Azienda ULSS 20

Istologia ed Anatomia Patologica
Controllo di Gestione
Farmacia Ospedaliera
Servizio Farmaceutico Territoriale
Radiologia

Regione Veneto

CRUF

CliCon S.r.l. - Health,
Economics & Outcomes
Research (Partner di
servizio/Soggetto Privato)

Obiettivi

- 1) valutare la coerenza tra l' utilizzo dei farmaci ad alto costo nelle neoplasie polmonari avanzate in relazione a:
 - a) indicazione terapeutica;
 - b) appropriatezza prescrittiva;
 - c) raccomandazioni emanate dalla ROV.

- 2) definire una metodica di monitoraggio a livello locale esportabile e fruibile in modo prospettico per l'intero contesto regionale.

COORTE

La coorte sarà rappresentata da tutti i **pazienti residenti nella ULSS 20 di Verona, seguiti presso la AOUI Verona**, per i quali sia possibile definire la diagnosi di neoplasia polmonare nel periodo decorrente dal **01/01/2009** attraverso almeno una delle seguenti condizioni:

- **Diagnosi** di cancro al polmone derivante dall'anatomia patologica;
- Presenza di un **ricovero** ospedaliero con diagnosi di cancro al polmone in una delle diagnosi di dimissione;
- Utilizzo di **farmaci** traccianti per questa patologia.

La data della diagnosi sarà definita come la data indice.

Rispetto a tale data, tutti i pazienti inclusi saranno analizzati fino a tutto il periodo di disponibilità dei dati (31/12/2014) oppure fino al decesso. I pazienti che risulteranno trasferiti ad altra ULSS saranno esclusi dalle analisi.

Saranno analizzati a parte i pazienti arruolati in sperimentazioni clinica.

**ATTIVAZIONE
RETE
EMATOLOGICA VENETA**

Riorganizzazione Centri Prescrittori

Stato dell'arte

Azienda ULSS/AO	DGR 2122/2013	Atto Aziendale/organigramma
ULSS 1 Belluno	USD Ematologia, Belluno	
ULSS 2 Feltre		
ULSS 3 Bassano		
ULSS 4 Alto vicentino		
ULSS 5 Ovest Vicentino		
ULSS 6 Vicenza	UOC Ematologia, Vicenza	
ULSS 7 Pieve di Soligo		
ULSS 8 Asolo	UOC Ematologia, Castelfranco	
ULSS 9 Treviso	UOC Ematologia, Treviso	
ULSS 10 Veneto orientale		
ULSS 12 Veneziana	UOC Ematologia, Mestre	
ULSS 13 Mirano		UOS Ematologia, Mirano
ULSS 14 Chioggia		
ULSS 15 Alta padovana		UOSD Ematologia, Cittadella
ULSS 16 Padova		
Azienda Ospedaliera di Padova	UOC Ematologia, UOC Oncoematologia Pediatria	
ULSS 17 Monselice		
ULSS 18 Rovigo		UOSD Ematologia, Rovigo
ULSS 19 Adria		
ULSS 20 Verona		
ULSS 21 Legnago		
ULSS 22 Bussolengo		
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Ematologia, UOC Oncoematologia Pediatria	

DATI CRUF MARZO 2016



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

48

DECRETO N. DEL 17 MAG. 2016

OGGETTO: Attivazione ed individuazione della rete dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci soggetti a Registro di monitoraggio AIFA dell'area oncoematologica.

La rete prescrittiva è organizzata su due livelli e comprende i Centri di riferimento sovra aziendali e i Centri periferici, così come indicato nella tabella 1.

Sono Centri di riferimento sovra aziendali le seguenti Unità Operative:

UOC di Ematologia dell'Ospedale di Treviso Azienda ULSS 9 per le province di Treviso e Belluno;

UOC di Ematologia dell'Ospedale di Vicenza Azienda ULSS 6 per la provincia di Vicenza;

UOC di Ematologia dell'Ospedale di Mestre (Venezia) Azienda ULSS 12 per la provincia di Venezia;

UOC di Ematologia dell'AO di Padova per la provincia di Padova;

UOC di Ematologia dell'AOUI di Verona per le province di Verona e Rovigo.

I Centri di riferimento sovra aziendali devono:

1. Coordinare i centri del territorio di riferimento;
2. Identificare protocolli condivisi con i centri del territorio di riferimento per il trattamento e la presa in carico del paziente con patologia oncoematologica, anche acuta;
3. Provvedere a delegare i centri periferici, qualora se ne ravvisi la necessità per motivazioni di carattere clinico ed organizzativo, alla prescrizione di alcuni specifici farmaci, fermo restando l'impegno al monitoraggio congiunto periodico delle terapie oggetto di delega;
4. Organizzare incontri periodici con cadenza almeno semestrale con tutti i centri afferenti per la discussione dei casi clinici più problematici e l'analisi dei dati prescrittivi;
5. Organizzare incontri di audit con il singolo centro per la revisione di casi critici o particolarmente complessi al fine di ridurre/gestire il rischio clinico;
6. Analizzare i dati di prescrizione dei centri dell'area di riferimento e adottare interventi finalizzati ad armonizzare l'accesso ai farmaci innovativi ad alto costo e al governo della spesa farmaceutica;
7. Prescrivere, somministrare i farmaci soggetti a Registro AIFA ed effettuare il follow-up delle terapie.

I Centri periferici devono:

1. Condividere con il centro di riferimento sovra aziendale i protocolli per il trattamento e la presa in carico del paziente con patologia oncoematologica, anche acuta;
2. Prescrivere e somministrare i farmaci soggetti a Registro AIFA, per i quali sono autorizzati ed effettuare il follow-up delle terapie raccordandosi con il centro di riferimento sovra aziendale per la gestione dei casi più complessi
3. Riferire periodicamente ai Centri sovra aziendali sulla casistica dei pazienti trattati.

Autorizzazioni alla prescrizione

- **Centri sovraziendali:** prescrizione di tutti i farmaci oncoematologici (ad eccezione di specifiche restrizioni definite dalla CTRF)
- **Centri periferici presso UO Ematologia (UOC, UOSD, UOS):** prescrizione di tutti i farmaci oncoematologici nell'ambito della ***condivisione dei casi clinici*** con il centro sovraziendale
- **Specialisti ematologi operanti presso UOC, USOD Oncologia o Medicina (tab1):** prescrizione farmaci allegato B per trattamento dei mielomi e linfomi, previa delega del Centro di riferimento.

Tabella 1 RETE DEI CENTRI PRESCRITTORI DI FARMACI ONCOEMATOLOGICI SOGGETTI A REGISTRO AIFA

Centri di riferimento sovra aziendali		Centri periferici (autorizzati alla prescrizione)		
AULSS/AO/IRCCS	Unità Operativa	AULSS/AO/IRCCS	Unità Operativa (sede)	Note
9 - Treviso	UOC Ematologia	1 Belluno	UOSD Ematologia	
		7 Pieve di Soligo *	UOC Oncologia	ematologo presente
		8 Asolo	UOC Ematologia	
6 - Vicenza	UOC Ematologia	3 Bassano del Grappa *	UOC Oncologia Medica	ematologo presente
		4 Thiene *	UOC Medicina Interna / Amb Ematologia	ematologo presente
		5 Ovest vicentino *	UOC Oncologia Medica	ematologo presente
12 Venezia	UOC Ematologia	13 Mirano	UOS Ematologia c/o UOC di Oncologia	
		14 Chioggia *	UOC Oncologia	ematologo presente
AOPD	UOC Ematologia	AOPD	UOC Clinica Medica 1	ematologo presente; autorizzazione esclusivamente per il farmaco Ruxolitinib
		15 Alta Padovana	UOSD Ematologia	
		16 Padova *	UOC Oncologia	ematologo presente
		17 Este *	UOC Oncologia	ematologo presente
		IOV *	UOC Oncologia	ematologo presente
AOUIVR	UOC Ematologia	18 Rovigo	UOSD Oncoematologia	
		20 Verona *	UOC Medicina Interna / Amb Ematologia	ematologo presente
		21 Legnago *	UOC Oncologia	ematologo presente
		22 Bussolengo *	UOSD Oncologia	ematologo presente

Legenda:

* prescrizione su delega limitatamente ai farmaci indicati in Allegato B

Raccomandazione 1: Pomalidomide in 3^a linea

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

E' raccomandato l'utilizzo di pomalidomide in associazione a desametasone, nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia?

Raccomandazione: **MODERATAMENTE RACCOMANDATO**



Tasso utilizzo:
30% - 60%

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: superiore

Criteri di valutazione

- **Patologia:** MM recidivato refrattario dopo fallimento di 2 precedenti terapia (bortezomib e lenalidomide) ha prognosi scarsa senza terapia standard (palliazione o studi clinici)
- **Efficacia:** RCT di fase III in aperto su 445 pz confronto POM+LD vs HD:
PFS 3,6 vs 1,8 mesi ($p < 0,001$)
OS 12,7 vs 8,1 ($p = 0,0285$)
- **Tollerabilità:** profilo discreto eventi avversi seri 61% vs 53%. Infezioni e infestazioni (68%), anemia (52%), citopenia (13-51%)

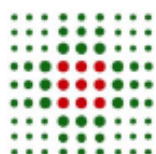
- **Qualità evidenze:** moderata; principali criticità: studio in aperto e scelta dell'endpoint principale surrogato PFS
- **Alternative:** meno soddisfacenti

Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Schema di terapia	Farmaco	Schedula	Costo/ciclo	Durata terapia (N cicli)	Costo terapia* (al lordo del Success Fee – IVA esclusa)	Costo terapia (al netto del Success Fee - IVA esclusa)
POM + LD	POM	4 mg/die per 21 giorni ogni 28 giorni	€7.819*	4 cicli°	€ 31.276	€ 25.020**
	LD	40 mg/die nei giorni 1,8,15,22 ogni 28 giorni	€ 20§		€ 80	€ 80
	Totale schema				€ 31.356	€ 25.100
HD	HD	40 mg/die nei giorni 1-4, 9-12, 17-20 ogni 28 giorni	€ 60§	2 cicli°	€ 120	€ 120

HD: Desametasone ad alto dosaggio **LD:** Desametasone a basso dosaggio **POM:** Pomalidomide.

*Prezzo massimo di cessione ospedaliera, IVA 10% esclusa. §Prezzo ex-factory IVA 10% esclusa; °Stima numero cicli sulla base della PFS mediana dello studio registrativo di fase III. **L'accordo di Success Fee prevede la non fatturazione dei primi due cicli di terapia per i pazienti non responder al secondo ciclo. Sulla base della curva di PFS dello studio registrativo, si ipotizza una percentuale di risparmio del 20% circa in funzione dei pazienti che non risponderanno dopo il secondo ciclo di terapia.



Raccomandazioni evidence-based

Pomalidomide

***Mieloma multiplo recidivato e refrattario
(dopo almeno due precedenti trattamenti)***

Quesito clinico

Nei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia è raccomandabile l'impiego di pomalidomide?

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti adulti con mieloma multiplo e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia, **la pomalidomide, può essere utilizzata** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati). In particolare potrebbe essere utilizzata in ***pazienti in buone condizione generali (ECOG 0-1) e con una buona funzionalità renale (clearance della creatinina > 60 ml/min)***

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo atteso di pomalidomide **non superiore al 40%** dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario. In particolare tale utilizzo è rivolto ai pazienti con mieloma multiplo **recidivato e refrattario, dopo** almeno due precedenti terapie comprendenti **lenalidomide e bortezomib**, in **buone condizione generali (ECOG 0-1)** e con **una buona funzionalità renale** (clearance della creatinina > 60 ml/min)

Monitoraggio casistica AOUI: pomalidomide (06/07/2016)

Data 1° richiesta	età	sex	Prec. linee	Stadio* D&S / ISS	Trapianto	Citogenetica FISH	cicli	status
27/11/2015	74	F	4	IIA / II	no	Non effettuata	8	In corso
30/11/2015	45	M	4	IIIB / III	si autologo	Non effettuata	4	deceduto
27/11/2015	55	M	3	IIIB	si autologo	46,XY	6	In corso
21/01/2016	47	F	4	IIIA / III	si autologo	Non effettuata	6	In corso
27/11/2015	54	M	2	IIIA	no	Del 17p13	5	sospeso
15/01/2016	80	M	5	IIIB / III	no	Non effettuata	1	deceduto
25/02/2016	72	F	4	IA / II	no	Non effettuata	5	In corso
11/01/2016	65	F	4	IIIA / III	si autologo	Non effettuata	2	concluso
02/02/2016	65	M	5	IIIA / III	no	Non effettuata	6	In corso
01/10/2015	72	F	3	IIIA / II	no	Non effettuata	6	deceduto
02/01/2016	80	F	5	IIIA	no	Non effettuata	0	Progres.
21/01/2016	54	F	5	IIIA	si autologo	Trisomia, II	7	In corso
30/03/2016	68	M	4	IIIA / III	si autologo	negativa	4	In corso
22/03/2016	75	M	3	IIIA / III	no	Non effettuata	1	deceduto
22/06/2016	61	F	2	IIIA/ III	no	Non effettuata	1	In corso
03/07/2016	68	F	3	IIIA	si autologo	Non effettuata	1	In corso
Da arruolare	73	F	3	IIIA / II	no	Non effettuata	0	Non iniziato

*Stadiazione secondo Durie & Salmon (D&S) o International Staging System (ISS)

Monitoraggio raccomandazione ipotesi calcolo denominatore

IPOTESI 1

- Prescrizioni Ematologia di bortezomib + lenalidomide dal 2015 (n=49)
- Inclusi pz che non abbiano ricevuto una delle due terapie negli ultimi 2 mesi (n=21)

Percentuale di utilizzo: 71%

- **Limite:** sono inclusi solo 6/15 pz trattati con pomalidomide quindi denominatore è sottostimato

Monitoraggio raccomandazione ipotesi calcolo denominatore

IPOTESI 2

- Prescrizioni Ematologia di bortezomib + lenalidomide dal 2009 a giugno 2016 (n= 147)
- Selezionati pz che non abbiano ricevuto lenalidomide o bortezomib negli ultimi 2 mesi (n=102)
- Selezionati i pz che abbiano ricevuto almeno un trattamento chemioterapico dal 2015 (n=59)

Percentuale di utilizzo: 25%

- Nel denominatore non sono inclusi 3 pz in quanto non risultano aver effettuato entrambi i trattamenti in AOUI
- Limite: il denominatore potrebbe essere sovrastimato perché potrebbero essere inclusi pz persi al follow up o deceduti.

Conclusioni e problematiche aperte

- Il Servizio di farmacia ha provveduto a diffondere le raccomandazioni focalizzando le riunioni con le UOC di verifica su alcune di raccomandazioni
- Alla ripresa dell'attività, la CTS di Verona e Provincia ha richiesto una revisione dell'attività svolta dalle ASL/AO, ad oggi in corso
- Difficoltà principale è legata alla corretta definizione del denominatore e alla necessità di aggiornare continuamente i dati
- Non è sempre possibile dai dati disponibili arrivare alla corretta definizione del numeratore (es. bevacizumab I linea nel pz a basso o alto rischio)
- Progetto PRIHTA nasce con lo scopo di definire attraverso i flussi amministrativi un algoritmo per la verifica dell'applicazione delle raccomandazioni e facilitarne il monitoraggio