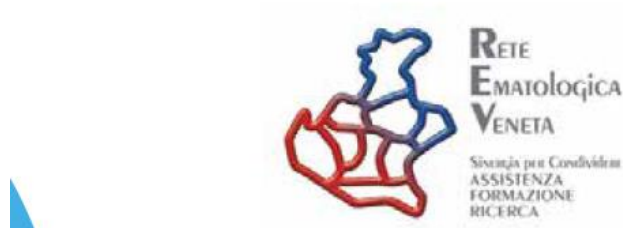


IL FUTURO DELLA RETE EMATOLOGICA NELLA REGIONE DEL VENETO



LA GOVERNANCE DEI FARMACI ONCOEMATOLOGICI

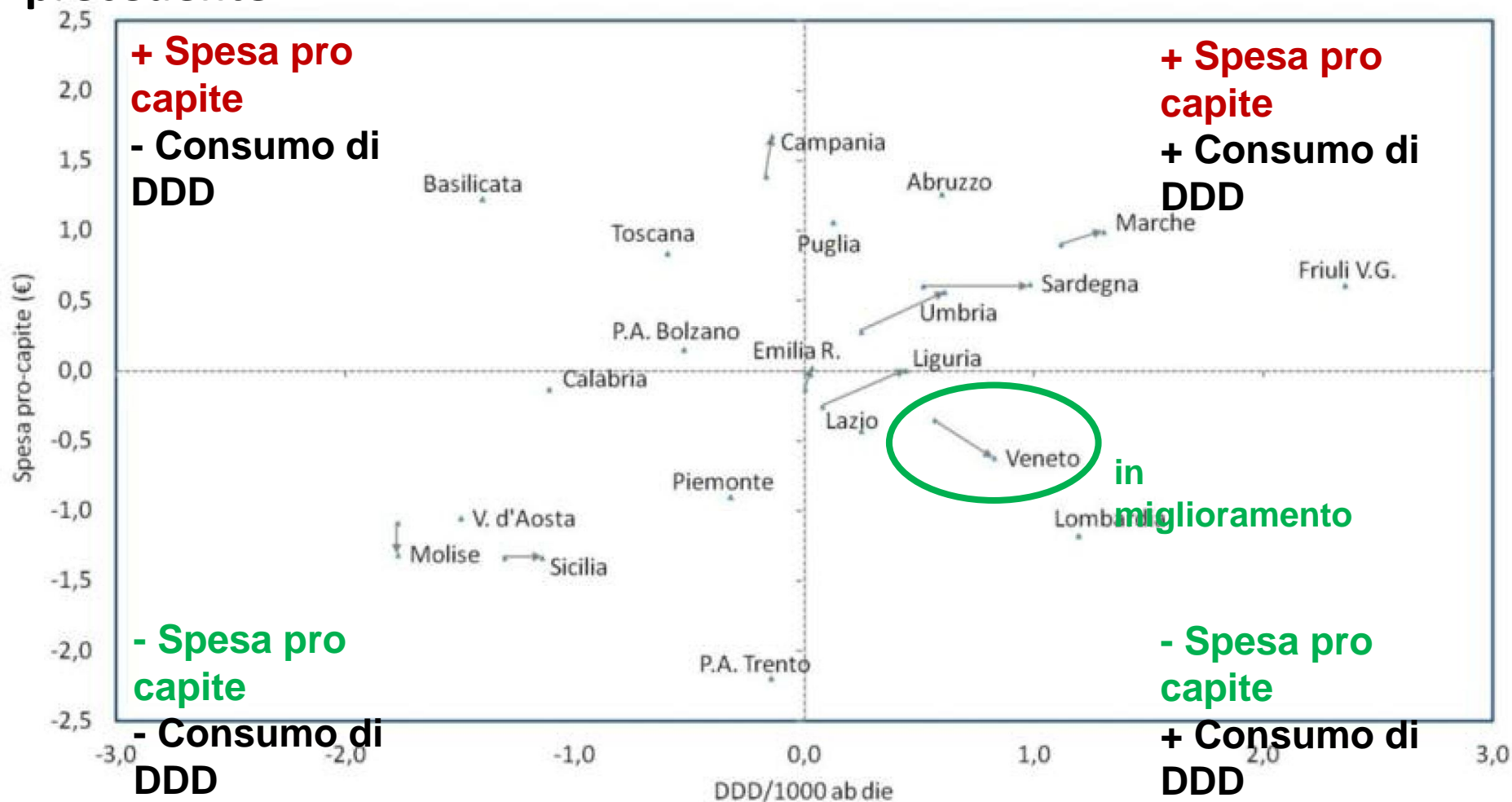
Chiara Poggiani
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

PADOVA 6 GIUGNO 2017

AZIENDA OSPEDALIERA - AULA MAGNA PALAZZINA DEI SERVIZI - VIA GIUSTINIANI 2



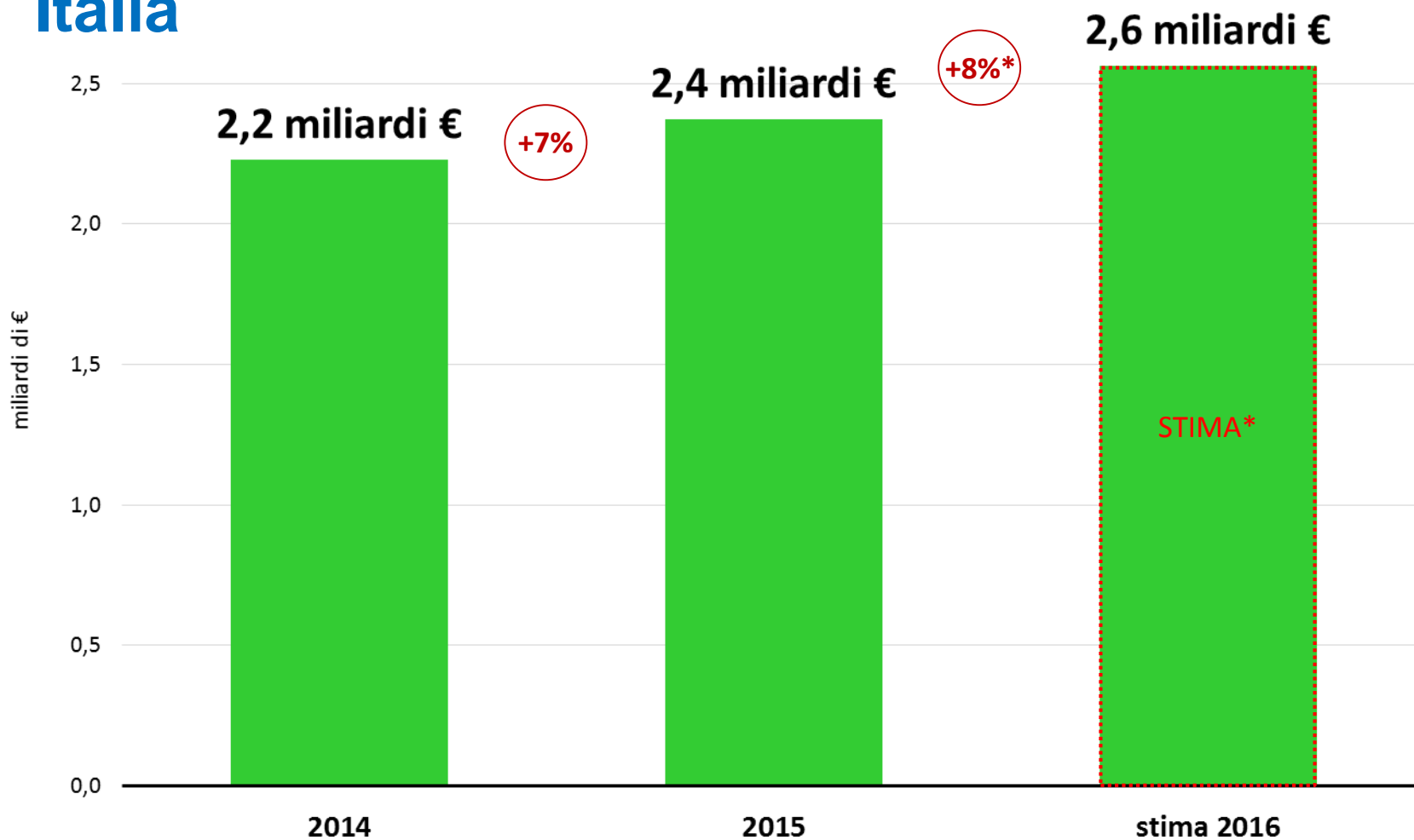
Variabilità regionale dei consumi farmaci onco(emato)logici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

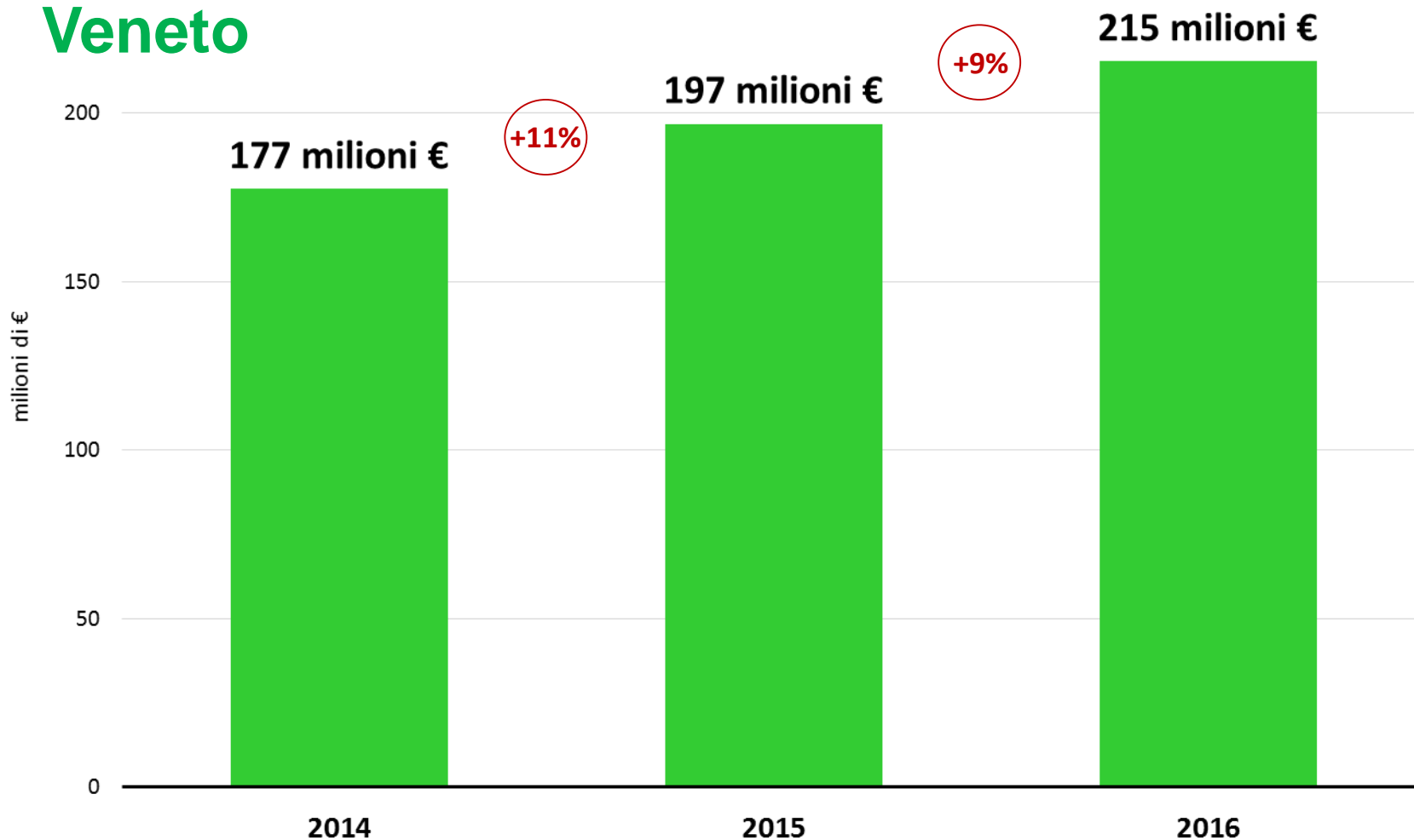
Spesa per farmaci oncologici e oncoematologici

Italia



Spesa per farmaci oncologici e oncoematologici

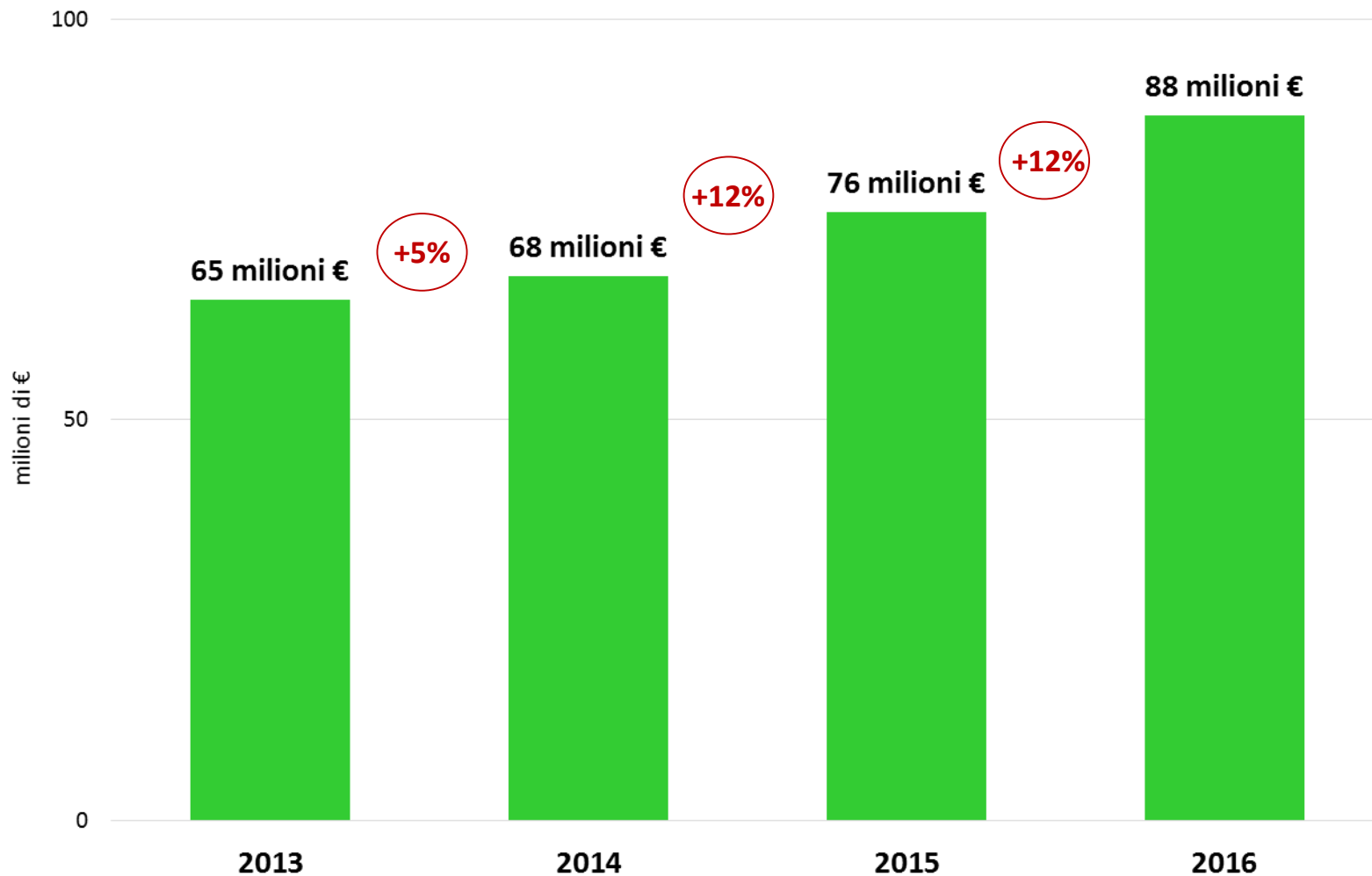
Veneto





VENETO: spesa per farmaci oncoematologici

La spesa per farmaci oncoematologici è in continua crescita

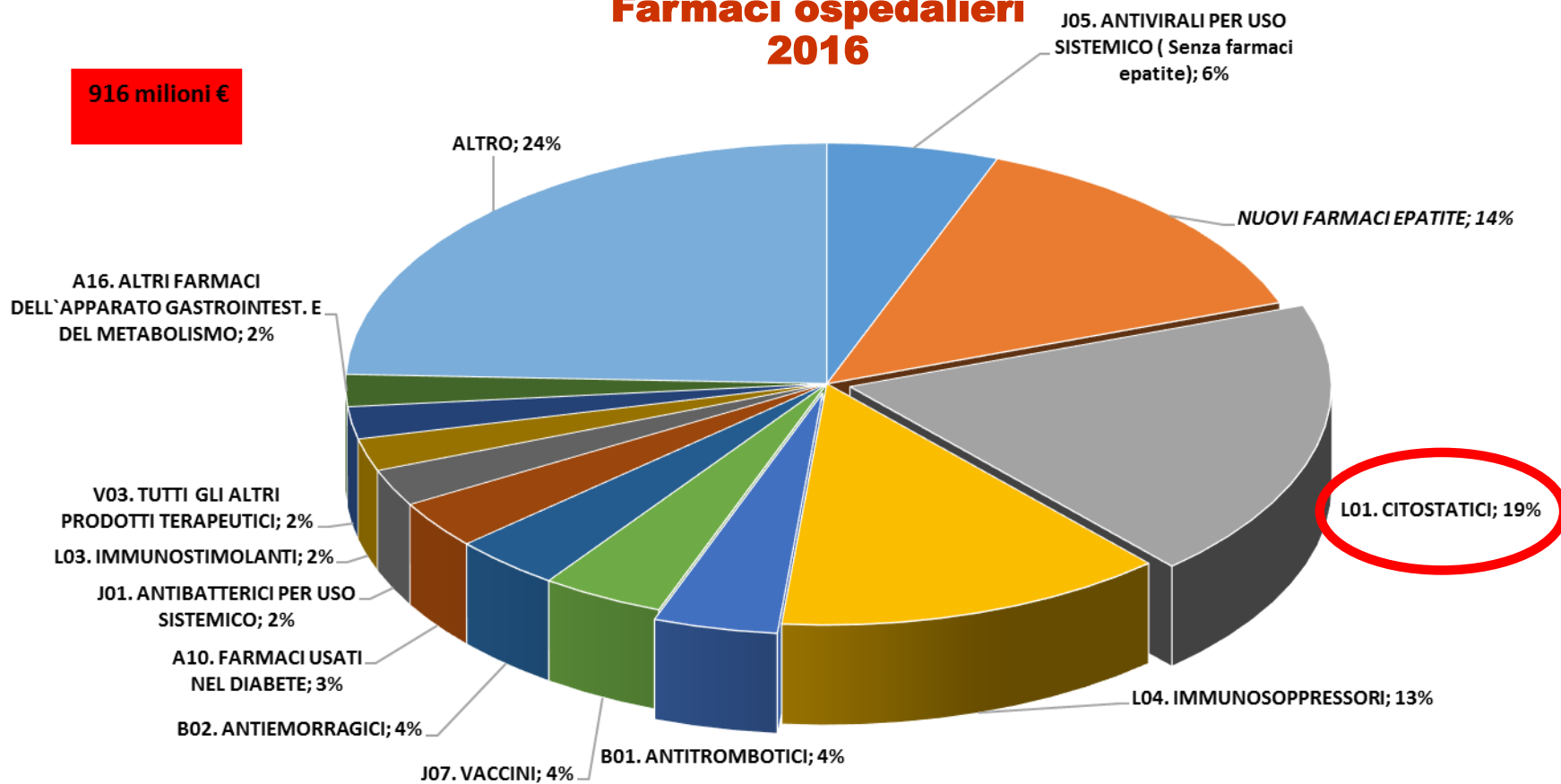


I farmaci oncoematologici rappresentano circa il 6% della spesa farmaceutica totale



Farmaci ospedalieri 2016

916 milioni €



Fonte dati: DWH

Governance e Appropriatelyzza in Veneto

1) Health Technology Assessment - HTA

2) Raccomandazioni, Linee di indirizzo e PDTA
per migliorare l'appropriatelyzza e i processi decisionali

3) Obiettivi e Indicatori di appropriatelyzza e aderenza

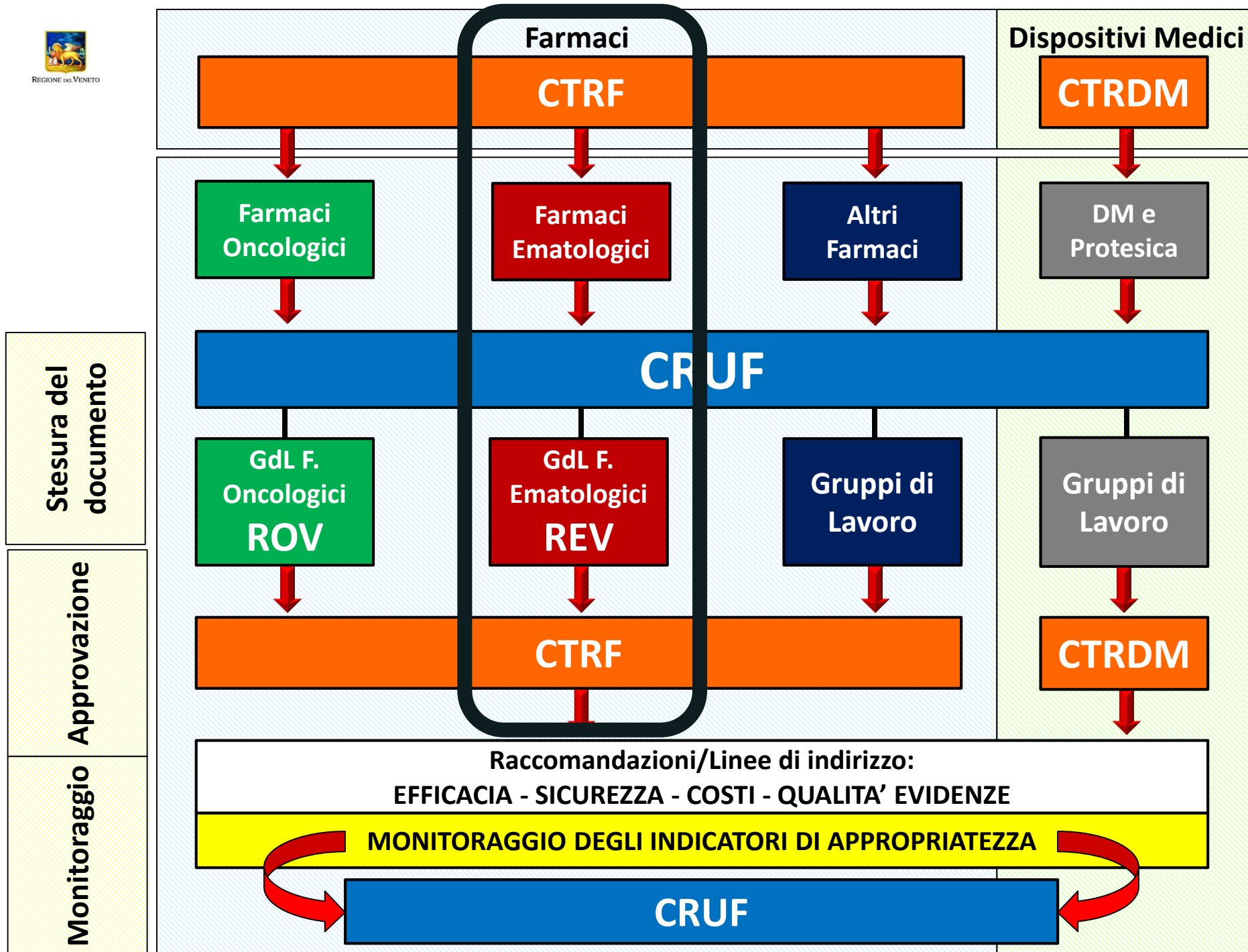
4) Registri Regionali

5) Monitoraggio e reportistica
sull'utilizzo dei farmaci e la spesa

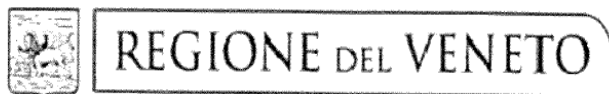
6) Selezione di Centri
da autorizzare alla prescrizione di Farmaci innovativi

Il governo dei farmaci oncoematologici:

LE RACCOMANDAZIONI *EVIDENCE BASED*



Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi



giunta regionale

DECRETO N. 67 DEL 21 LUG. 2016

OGGETTO: Rinnovo del “Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi” istituito a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si provvede al rinnovo del “Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi” istituito con proprio Decreto n. 157 del 24.6.2015, a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

- ✓ Ematologi
- ✓ Farmacologi
- ✓ Farmacisti
- ✓ Rappresentanti di Associazioni di Pazienti
- ✓ Esperti di economia e HTA
- ✓ Medici di Medicina Generale
- ✓ Epidemiologo

Raccomandazioni evidence-based

Quale contesto

- ✓ Farmaci sempre più costosi
- ✓ Incertezza sul reale valore di molti nuovi farmaci, a causa di evidenze limitate (es. solo studi di fase II, etc...)
- ✓ Le indicazioni registrate di molti farmaci sono molto ampie, lasciando spazio a utilizzi non appropriati e non sempre supportati da evidenze

Raccomandazioni evidence-based

Quali obiettivi

- ✓ Definire criteri di utilizzo evidence-based dei farmaci, per massimizzarne il rapporto benefici-rischi;
- ✓ Armonizzare i comportamenti prescrittivi a livello regionale
- ✓ Ottimizzare la spesa

Raccomandazioni evidence-based

Le 4 dimensioni della valutazione da parte del Panel





Raccomandazioni evidence-based

Le 4 dimensioni della valutazione da parte del Panel

Bilancio Benefici/Rischi

- ✓ Rilevanza clinica dei risultati
- ✓ Entità del beneficio aggiunto

Esiti: Molto Favorevole /
Favorevole / Incerto / Sfavorevole

Qualità delle evidenze

Metodologia ispirata al GRADE

- ✓ Bias e limitazioni studi
- ✓ Trasferibilità
- ✓ Entità e precisione del risultato

Esiti: Alta / Moderata / Bassa / Molto bassa

Raccomandazioni evidence-based

Le 4 dimensioni della valutazione da parte del Panel

**Alternative
terapeutiche**

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

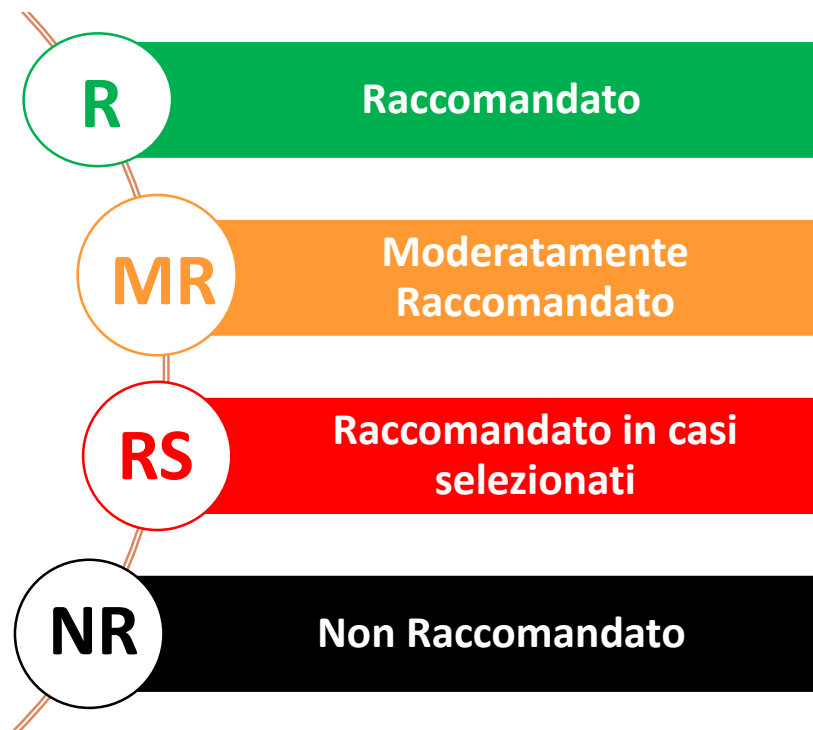
**Valutazioni
economiche - BIA**

Costo del nuovo trattamento vs alternative

- ✓ INFERIORE
- ✓ SOVRAPPONIBILE
- ✓ SUPERIORE
- ✓ ASSENZA DI ALTERNATIVE

Raccomandazioni evidence-based

Sono previsti 4 livelli di Raccomandazioni



- ✓ Il GdL vota e definisce il livello di raccomandazione
- ✓ Le raccomandazioni sono poi inviate alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) per approvazione
- ✓ Le raccomandazioni sono poi pubblicate sotto forma di decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED**DASATINIB
NILOTINIB****Leucemia mieloide cronica (LMC) con
cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in
fase cronica di nuova diagnosi**

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Raccomandazione n. 9
data di redazione: maggio 2016

Documento approvato nella seduta del 23.06.2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 952/2013

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

E' raccomandabile l'utilizzo degli inibitori della tirosin chinasi (TKI) di seconda generazione come prima linea di trattamento in pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica (FC)?

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

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10 e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia. Il *Panel* indica che i "casi selezionati" per l'impiego dei TKI di seconda generazione sono pazienti ad alto rischio Sokal ed Eutos, privi di significative comorbidità ovvero pazienti privi di significative comorbidità per cui possa essere perseguibile un obiettivo di sospensione del trattamento. Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i TKI di seconda generazione, deve essere privilegiato quello a minor costo e quindi nilotinib.

Nilotinib dovrebbe essere evitato in pazienti con diabete e una storia di pancreatite. Dasatinib dovrebbe essere evitato in pazienti con patologie autoimmuni e in caso di patologie polmonari croniche oppure scompenso cardiaco congestizio o ipertensione non controllata. In tutti i pazienti con patologie cardiovascolari non controllate tutti i TKI sono da usare con cautela, in questi casi si tende a preferire l'imatinib.

Votazione del Gruppo di Lavoro (11 votanti presenti): 2 "Moderatamente raccomandato", 9 "Raccomandato in casi selezionati".

Rapporto benefici/rischi: ciascun TKI di seconda generazione ha dimostrato di essere superiore a imatinib nell'indurre una risposta molecolare maggioreⁱ (nilotinib), o una risposta citogenetica completaⁱⁱ (dasatinib) dopo 12 mesi di trattamento. Non ci sono evidenze che dimostrino un vantaggio di sopravvivenza rispetto a imatinib, né evidenze che dimostrino un vantaggio di un TKI di seconda generazione rispetto all'altro. Tossicità particolari di nilotinib sono state pancreatite; emorragia gastrointestinale; ipertensione; prolungamento sintomatico del tratto QT; eventi cardiovascolari. Tossicità particolari di dasatinib sono state: effusione pleurica e ipertensione polmonare.

Qualità delle evidenze: la principale criticità degli studi di fase III è il disegno in aperto. Sulla base dei criteri di esclusione, i risultati dello studio su nilotinib non sono trasferibili a pazienti con alterata funzionalità cardiaca; in trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT, con derivati cumarinici o con induttori/inibitori degli enzimi epatici CYP3A4. I risultati dello studio su dasatinib non sono trasferibili a pazienti con effusione pleurica, con malattia cardiovascolare grave o non controllata, con storia di emorragia seria e non correlata alla LMC.

Alternative terapeutiche: imatinib.

Costo rispetto alle alternative: i due TKI di seconda generazione hanno un costo superiore rispetto a quello di imatinib. Inoltre ad oggi dasatinib ha a sua volta un costo superiore anche a quello di nilotinib.



Quesito clinico N. 1

E' raccomandabile l'utilizzo degli inibitori della tirosin chinasi (TKI) di seconda generazione come prima linea di trattamento in pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica (FC)?

Raccomandazione: **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

- ✓ rapporto benefici/rischi: favorevole
- ✓ evidenze considerate di qualità: moderata
- ✓ alternative terapeutiche: disponibili
- ✓ costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso:

10-30% dei pazienti candidabili alla terapia. Il Panel indica che i “casi selezionati” per l’impiego dei TKI di seconda generazione sono pazienti ad alto rischio Sokal ed Eutos, privi di significative comorbidità ovvero pazienti privi di significative comorbidità per cui possa essere perseguibile un obiettivo di sospensione del trattamento. Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i TKI di seconda generazione, deve essere privilegiato quello a minor costo e quindi nilotinib.

Nilotinib dovrebbe essere evitato in pazienti con diabete e una storia di pancreatite.

Dasatinib dovrebbe essere evitato in pazienti con patologie autoimmuni e in caso di patologie polmonari croniche oppure scompenso cardiaco congestizio o ipertensione non controllata.

In tutti i pazienti con patologie cardiovascolari non controllate tutti i TKI sono da usare con cautela, in questi casi si tende a preferire l’imatinib.

Votazione del Gruppo di Lavoro (11 votanti presenti): 2 “Moderatamente raccomandato”, 9 “Raccomandato in casi selezionati”.

Costi

	Schedula	Costo* /ciclo, €	Costo* annuo terapia per pz al lordo di eventuali MEA, €	Costo* anno terapia per pz al netto di eventuali MEA, €
IMATINIB	400 mg/die, os (ciclo 30 giorni)	2.008	24.092	24.092
NILOTINIB	600 mg/die, os (ciclo 28 giorni)	2.452	31.870	28.193*
DASATINIB	100 mg/die, os (ciclo 30 giorni)	3.509	42.113	36.848*

Oggi il costo dell'alternativa è ulteriormente diminuito perché è disponibile il **generico**

Leucemia mieloide cronica in fase cronica

Place in therapy

Alternative di
prima linea

→ **IMATINIB**

in casi selezionati:

pazienti ad alto rischio Sokal ed Eutos,
privi di significative comorbidità ovvero
pazienti privi di significative comorbidità
per cui possa essere perseguibile un
obiettivo di sospensione del trattamento.

→ **TKI di II generazione§**
(utilizzo atteso: 10-30% dei pazienti
candidabili all'uno o all'altro)

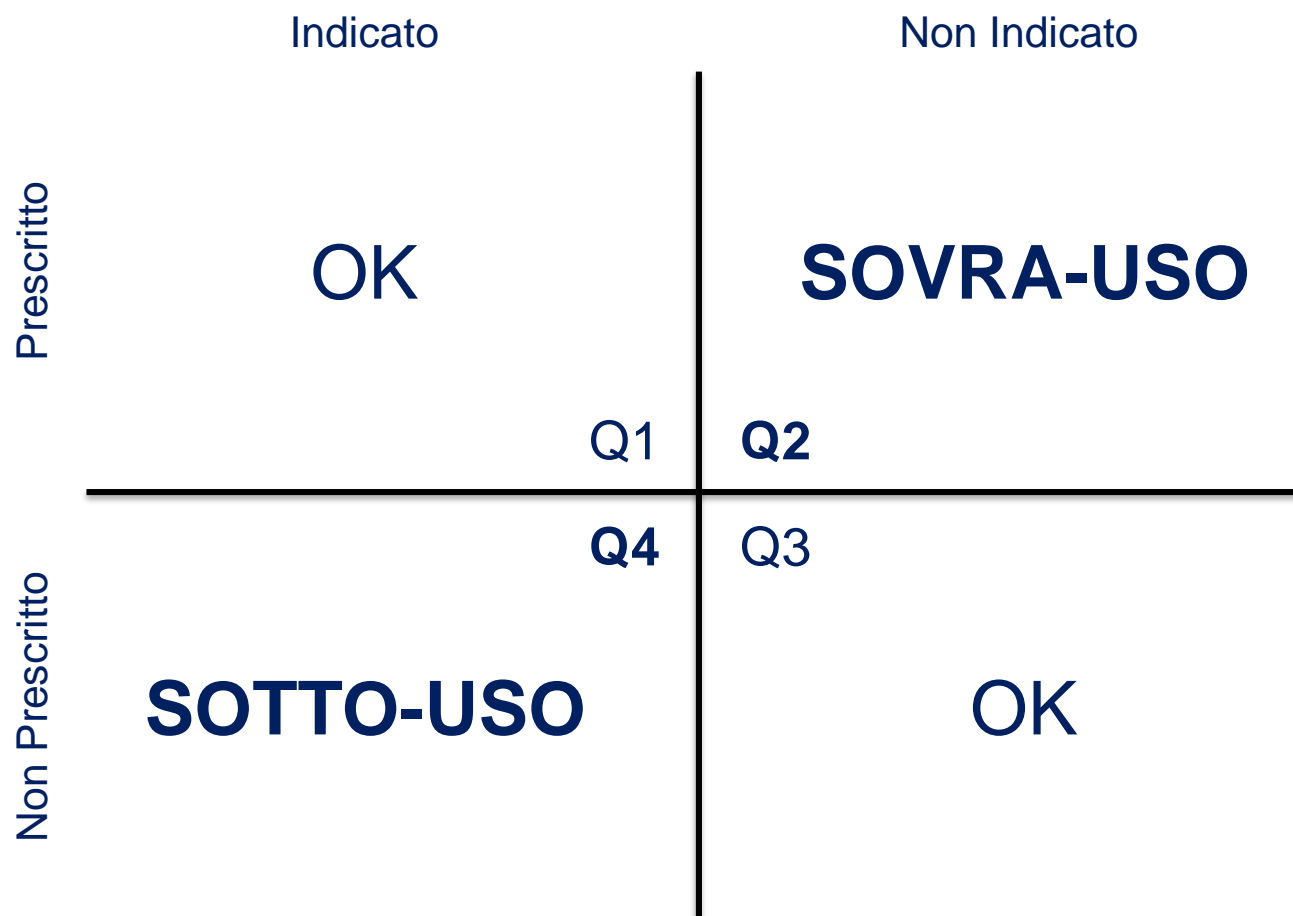
- Nilotinib
- Dasatinib

§ Nilotinib dovrebbe essere evitato in pazienti con diabete e una storia di pancreatite. L'uso di dasatinib dovrebbe essere evitato in pazienti con patologie autoimmuni e in caso di patologie polmonari croniche (vedi BPCO), oppure scompenso cardiaco congestizio o ipertensione non controllata. In tutti i pazienti con patologie cardiovascolari non controllate tutti i TKI sono da usare con cautela; in questi casi si tende a preferire l'imatinib.

Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i TKI di seconda generazione, deve essere privilegiato quello a minor costo. Attualmente nilotinib ha un costo inferiore a quello di dasatinib.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione secondo metodologia OSMED

Prospettive per l'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica nell'uso dei farmaci: le aree di *sotto-utilizzo* e di *sovra-utilizzo*



Il monitoraggio dell'aderenza alle raccomandazioni in oncoematologia

PRIHTA 2014



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 9^a legislatura

ALLEGATO A alla Dgr n. 1092 del 18 agosto 2015

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	PRIHTA- 2014- 00000452	Elaborazione di raccomandazioni sull'uso di farmaci onco-ematologici ad alto costo e attivazione di un sistema di monitoraggio dell'aderenza
---	------------------------------	---

Durata: 24 mesi

Obiettivi

- ✓ **armonizzazione dei percorsi di cura** nei diversi centri del territorio regionale, secondo criteri di appropriatezza, efficacia ed efficienza.

RACCOMANDAZIONI

- ✓ **verifica della omogeneità e uniformità** delle prescrizioni a livello regionale

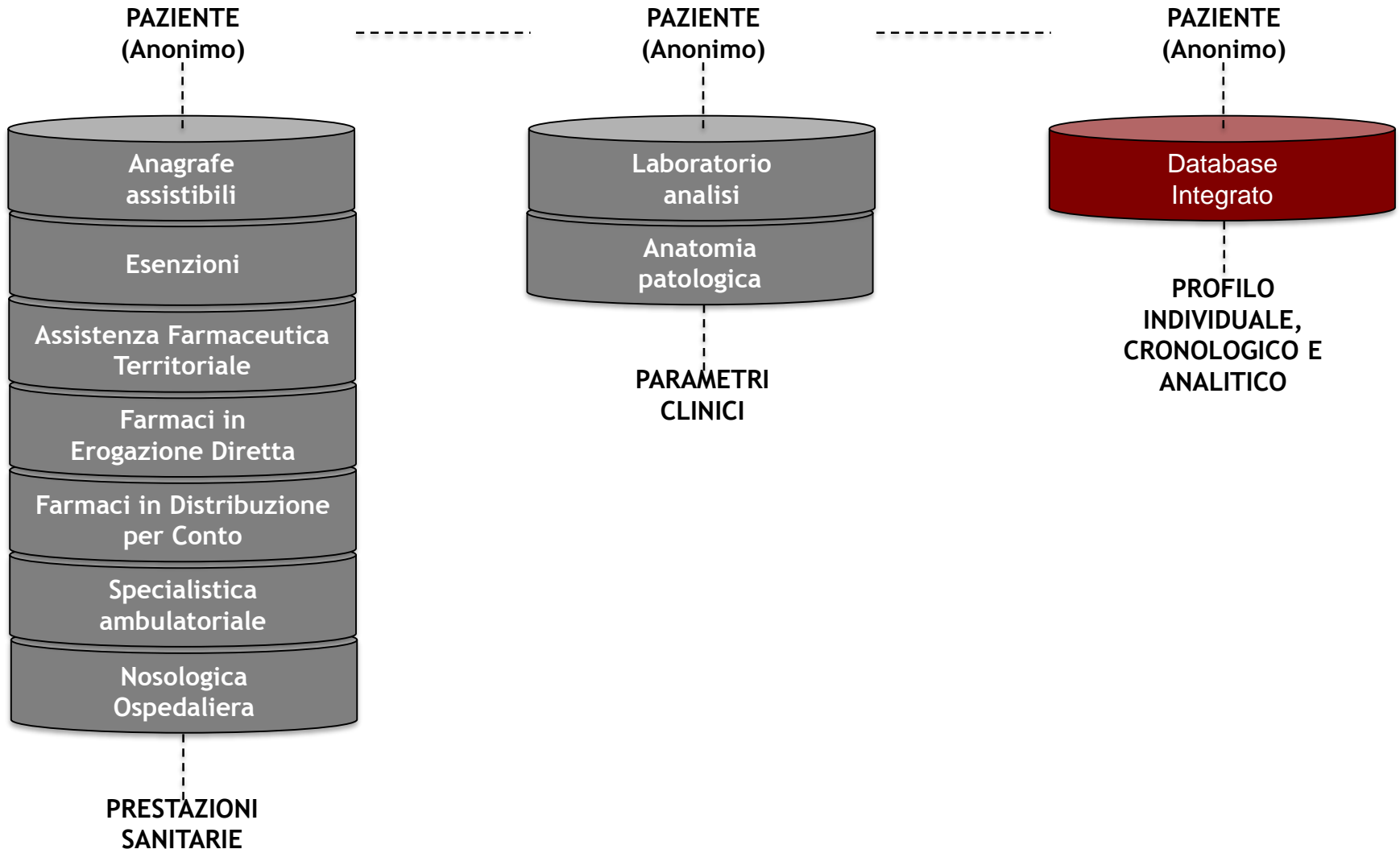
INDICATORI

- ✓ **Promozione** appropriatezza prescrittiva

REGISTRI DI PATOLOGIA

Monitoraggio degli indicatori

Data linkage di flussi amministrativi correnti (e clinici) della Regione e delle ASL/AO per la creazione di un database longitudinale di popolazione



Raccomandazioni evidence-based prodotte sui farmaci oncoematologici

2014-2017

**10 raccomandazioni su 8 farmaci
(18 quesiti)**

Raccomandazioni farmaci oncoematologici 2014-2016

Farmaco	Sottoindicazione		Rapporto beneficio / rischio	Qualità evidenze	Costo vs alternative	Esito	
LLC	IDELALISIB +rituximab	Dopo almeno una precedente terapia	In progressione o ricaduta entro 24 mesi	Favorevole	Moderata	> Alternative tradizionali; < ibrutinib	MR
			In progressione o ricaduta dopo oltre 24 mesi	Non valutabile	Molto bassa	> Alternative tradizionali; < ibrutinib	RS
	1 linea con del17p o mutazione TP53 nei non idonei alla chemioimmunoterapia		Non valutabile	Molto bassa	< ibrutinib	R	
	IBRUTINIB	Dopo almeno una precedente terapia	In progressione o ricaduta entro 24 mesi	Favorevole	Moderata	>	MR
			In progressione o ricaduta dopo oltre 24 mesi	Favorevole/ Incerto	Moderata/ bassa	>	RS
		1 linea con del17p o mutazione TP53 nei non idonei alla chemioimmunoterapia		Non valutabile	Molto bassa	>	R
LF	IDELALISIB +rituximab	Refrattario, dopo due precedenti terapie		Favorevole	Bassa	> Farmaci tradizionali; < trapianto	RS
LCM	IBRUTINIB	Recidivato e refrattario, dopo rituximab		Favorevole	Moderata	Superiore	RS

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-farmaci-emtologici>, accesso di maggio 2017



Raccomandazioni farmaci oncoematologici 2014-2016

Farmaco			Sottoindicazione	Rapporto beneficio / rischio	Qualità evidenze	Costo vs alternative	Esito
LMC	TKI 2ª generazione (DASATINIB e NILOTINIB)		Fase cronica, 1ª linea	Favorevole	Moderata	Superiore	RS
	BOSUTINIB	Dopo uno o più TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib non appropriati)	Fase cronica	Favorevole	Bassa	Assenti	MR
			Fase accelerata	Favorevole	Bassa	Assenti	RS
			Fase blastica	Incerto	Bassa	Assenti	RS
	PONATINIB	Resistenza o intolleranza a dasatinib o nilotinib, oppure con mutazione T315I	Fase cronica	Favorevole	Bassa	Assenti	MR
			Fase accelerata	Favorevole	Bassa	Assenti	RS
			Fase blastica	Incerto	Bassa	Assenti	RS
	LLA	PONATINIB	Resistenza o intolleranza a dasatinib, oppure con mutazione T315I	Favorevole	Bassa	Assenti	MR
	Mieloma multiplo	POMALIDOMIDE +desametasone	Mieloma multiplo recidivato e refrattario, dopo bortezomib e lenalidomide	Favorevole	Moderata	Superiore	MR
Trapianto autologo	PLERIXAFOR	Mobilizzazione cellule staminali per trapianto autologo in pazienti con mieloma o linfoma	Non valutabile	Molto bassa	Assenti	RS	

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-farmaci-entologici>, accesso di maggio 2017

Il governo dei farmaci oncoematologici:

LA RETE DEI CENTRI PRESCRITTORI

Decreto n. 48 del 17.5.2016

[modifiche e aggiornamenti in fase di pubblicazione]

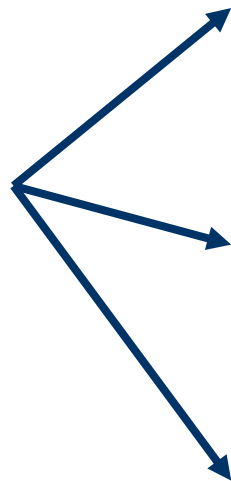
La rete dei centri prescrittori di farmaci oncoematologici

Livello	Centri	Compiti
I	<p>5 Poli Ematologici secondo DGR n.1238 del 01.08.2016 (Centri di riferimento sovra aziendali): UOC Ematologia di :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ospedale Treviso - AULSS n.2 Marca; ✓ Ospedale dell'Angelo, Mestre (Venezia) AULSS n.3 ✓ Ospedale di Vicenza - AULSS n.8; ✓ AO di Padova; ✓ AOUI di Verona. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prescrivere e somministrare tutti i farmaci 2. Coordinare i centri periferici che afferiscono territorialmente; 3. Identificare protocolli condivisi; 4. Delegare i centri periferici di III livello, a prescrivere specifici farmaci; 5. Organizzare incontri con i centri di III livello per revisione; 6. Analizzare i dati di prescrizione dei centri dell'area di riferimento e adottare interventi di governo <i>ad hoc</i>
II	<p>UUOO di Ematologia (secondo DGR n. 2122/2013 e successive modifiche e relativi atti aziendali)</p> <p>UOC di Oncologia dell'Istituto Oncologico Veneto, in presenza di un Ematologo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Condivisione protocolli terapia con il Centro di riferimento sovra aziendale; 2. Prescrizione, somministrazione e follow-up per i farmaci autorizzati; gestione dei casi più complessi in raccordo con il Centro di riferimento sovra aziendale; 3. Feedback periodico sull'attività svolta al Centro di riferimento sovra aziendale
III	<p>UOC e UOSD di Oncologia e di Medicina identificate da Decreto di attivazione e individuazione della Rete dei Centri</p>	<p>Autorizzati, previa delega dei rispettivi Centri di riferimento sovra aziendali, alla prescrizione dei farmaci di cui all'allegato B per il trattamento dei Mielomi e dei Linfomi.</p> <p>La delega deve essere richiesta per singolo paziente attraverso il modello di cui all'allegato C, denominato Piano di Cura.</p> <p>Possono essere delegati in singoli casi eccezionali anche a prescrivere farmaci diversi</p>

I LIVELLO Centri di riferimento sovra aziendali		II LIVELLO Centri periferici	III LIVELLO Centri periferici (mieloma e linfomi)
AULSS/AO	Unità Operativa (sede)	Unità Operativa (sede)	Unità Operativa (sede)
2 – Marca Trevigiana	UOC Ematologia (ospedale Treviso)	UOSD Ematologia - Belluno	UOC Oncologia -Vittorio Veneto
		UOC Ematologia - Asolo	
8 - Berica	UOC Ematologia (ospedale Vicenza)	-	UOC Oncologia Medica - Bassano del Grappa
			UOC Medicina Interna / Amb Ematologia - Thiene
			UOC Oncologia Medica - Montecchio Maggiore, Valdagno
3 - Serenissima	UOC Ematologia (ospedale Mestre)	UOC Oncologia e Ematologia Oncologica- Mirano	UOC Oncologia - Chioggia
AOPD	UOC Ematologia	UOSD Ematologia - Camposampiero	UOC Clinica Medica 1, con ematologo presente –AOPD (autorizzazione esclusivamente per il farmaco Ruxolitinib)
		UOC Oncologia con ematologo presente - IOV	UOC Oncologia - Padova
			UOC Oncologia - Este
AOUIVR	UOC Ematologia	UOSD Oncoematologia - Rovigo	UOC Medicina Interna / Amb Ematologia - Verona
			UOC Oncologia - Legnago
			UOSD Oncologia - Bussolengo

Governance e Appropriatezza

Obiettivi di governo condivisi



**Percorso condiviso per la gestione
della terapia**

**Stretto monitoraggio della
terapia**

**Ottimizzazione dell'utilizzo delle
risorse disponibili**