

REGIONE TOSCANA



Consiglio Regionale

Marchio concesso ai sensi dell'art. 6
comma 4 della L.R. 15/2010



isp ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

INNOVAZIONE IN ONCOLOGIA

L'ESPERIENZA DELLA REGIONE TOSCANA

LE PROCEDURE DI ACQUISTO PER I NUOVI FARMACI

Claudio Marinai, Direttore Area Coordinamento HTA ESTAR
Regione Toscana

ESTAR

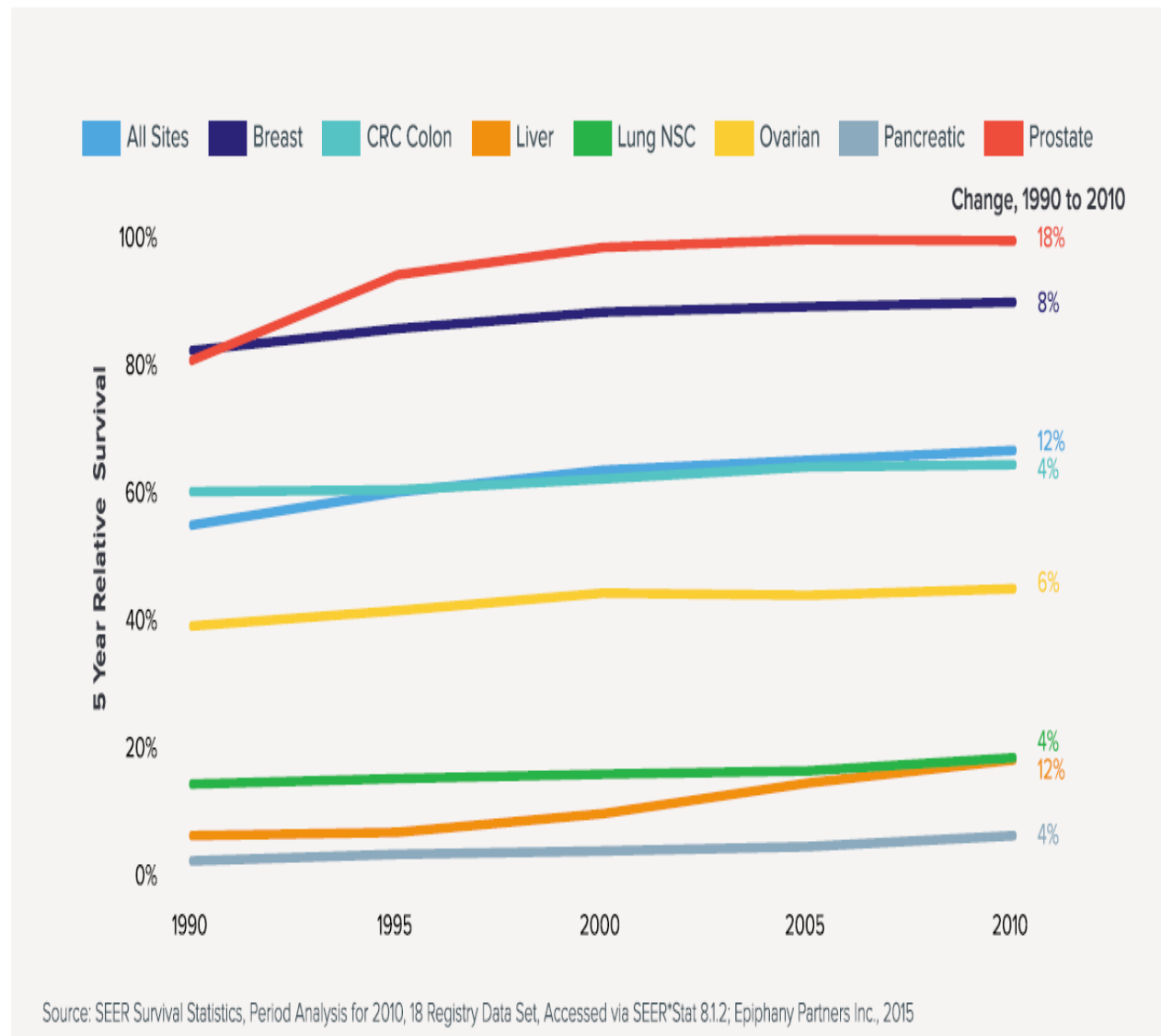
Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale

2017 MOTORE
SANITÀ
sanità domani

SIENA 16 GIUGNO 2017
GRAND HOTEL CONTINENTAL
VIA BANCHI DI SOPRA, 85 - ORE 10-13

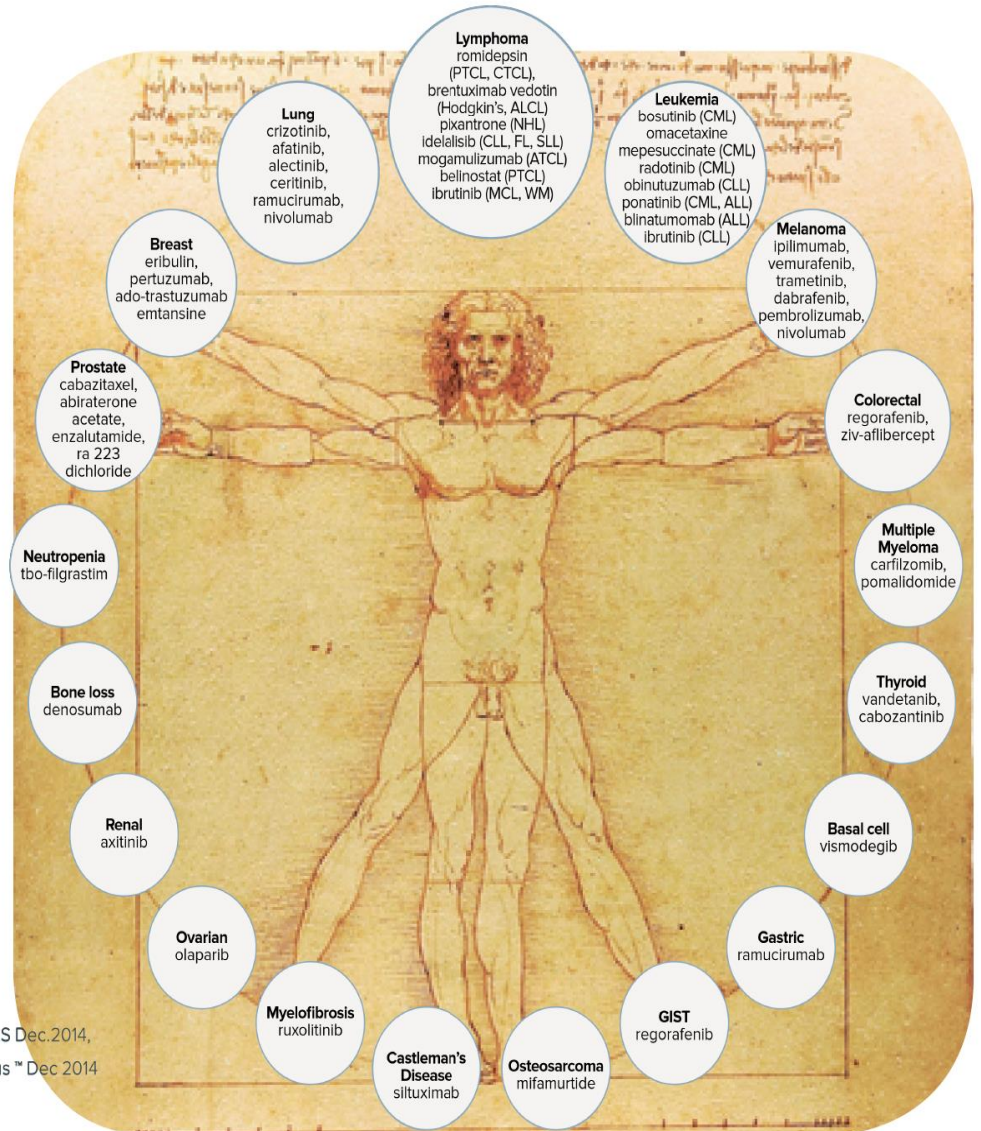
GLI ESITI DELLA INNOVAZIONE IN ONCOLOGIA

U.S. 5 Year Relative Survival (All Ages, Races, Gender)



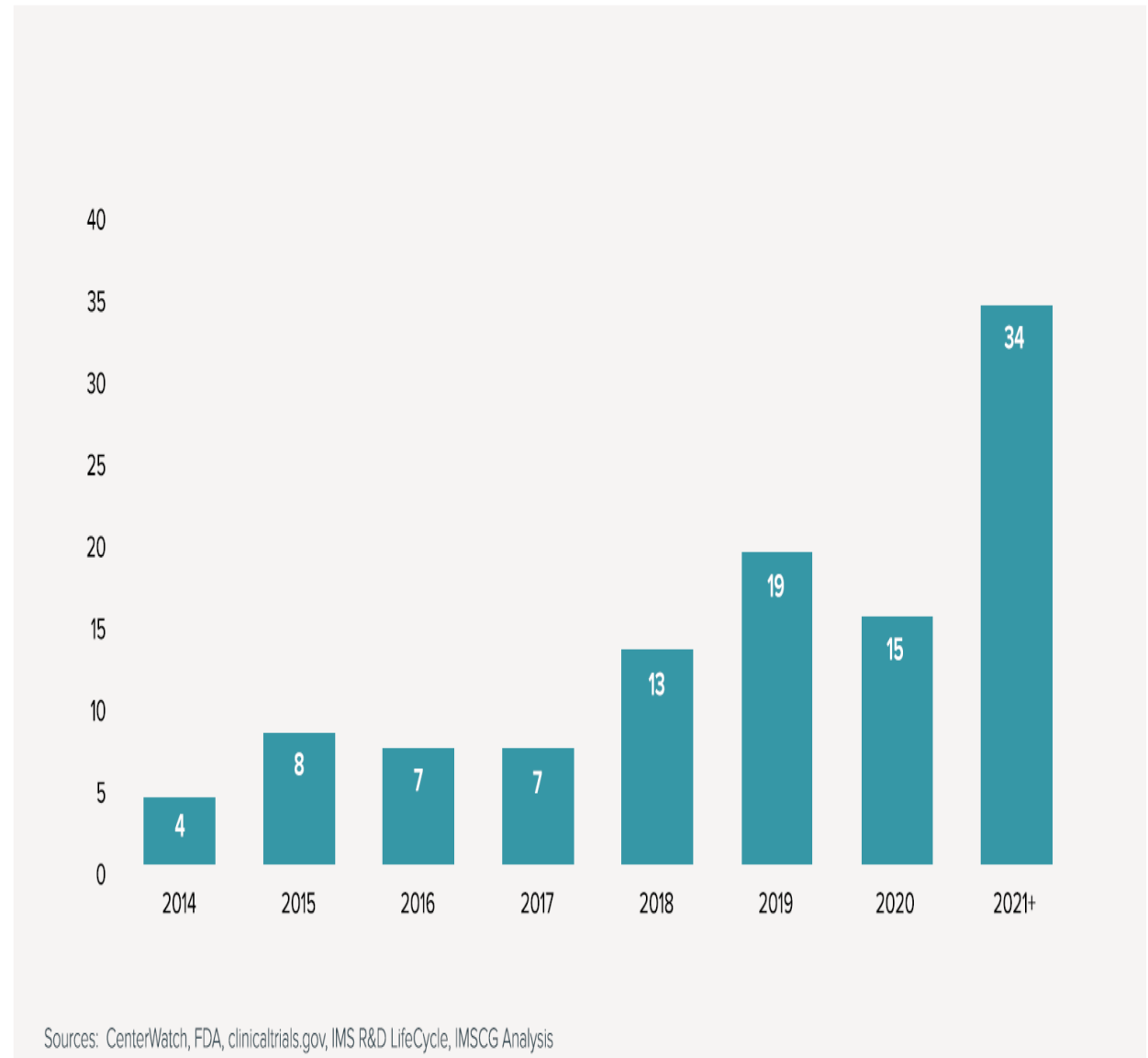
LO SCENARIO RECENTE

New Molecular Entity Launches 2010-14 by Indication



Source: IMS Health MIDAS Dec. 2014,
IMS Lifecycle™ R&D Focus™ Dec 2014

Expected Combination Regimen Launches in Oncology



LA CLASSE Cnn

La cosiddetta “riforma” Balduzzi ha modificato le procedure per l’immissione in commercio dei farmaci, cancellando il principio che l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) dovesse essere sempre subordinata al completamento della valutazione di rimborsabilità e del negoziato sul prezzo.

Il legislatore ha stabilito che i farmaci debbano essere autorizzati entro 60 giorni dalla data di pubblicazione dell’approvazione dell’EMA e “**automaticamente collocati**” in una nuova classe di farmaci: **Cnn**, dove “C” significa che il farmaco non è rimborsabile mentre “nn” sta per “**non negoziato**”.

La negoziazione del prezzo di rimborso può avvenire dopo, ammesso che il produttore decida di chiederne la rimborsabilità.

Legge 8 novembre 2012, n. 189, articolo 12, comma 5. G.U. n. 263 del 10/11/2012.

LA VALUTAZIONE DEI FARMACI ONCOEMATOLOGICI IN CLASSE Cnn

Allegato 3 CTR 8 marzo 2017

Medicinali CNN e premesse all'uso clinico nelle strutture Onco/ematologiche della Regione Toscana.

Prima stesura: 22.01.2016

Testo definitivo: 06.04.16

AGGIORNAMENTO 08/03/2017

PREMESSA

Il presente documento risponde all'esigenza di fornire indicazioni per l'accesso a medicinali classe Cnn di cui sia comprovata l'utilità per l'uso clinico nelle strutture della Regione Toscana.

Dato che l'approvazione di nuovi medicinali da parte di EMA riguarda in maniera importante (rispetto al numero e ai costi) la fascia degli onco/oncoematologici, e data la specificità dei pazienti oncologici per un accesso rapido alle cure, il tema dei medicinali Cnn in onco/oncoematologia è di particolare rilievo.

Già in altre occasioni la CTR ha discusso della necessità di individuare indicatori utili e oggettivi per definire, qualificare, in particolare per i medicinali Cnn:

Il metodo per qualificare un medicinale in relazione ai dati disponibili in letteratura può essere basato sulla metodologia GRADE già adottata in altre Regioni, quali Veneto ed Emilia Romagna.

DAL GRADE ALLA GOVERNANCE

Disponibilità sul
mercato di
farmaco Cnn
oncoematologico

raccomandazione
GRADE

Recepimento
raccomandazione
CTR

IL METODO GRADE

Definizione del quesito (Patients, Intervention, Comparison, Outcomes)

Definizione dell'importanza relativa degli esiti

Ricerca delle prove di efficacia

Valutazione della qualità delle prove per ciascun esito

I fattori che possono **abbassare** la qualità delle prove:

- le limitazioni degli studi
- l'inconsistenza fra i risultati
- la scarsa trasferibilità/applicabilità delle prove
- l'imprecisione della stima degli effetti
- bias di pubblicazione

I fattori che possono **aumentare** la qualità delle prove sono:

- la grande dimensione dell'effetto
- l'assenza di fattori di confondimento che plausibilmente potrebbero ridurre un effetto dimostrato;
- la presenza di un gradiente dose-risposta

Riassunto delle prove per ciascun esito critico o importante

Valutazione della qualità globale delle prove

Bilanciamento dei benefici e degli eventi avversi

Bilanciamento fra i benefici e i costi

Definizione della raccomandazione e della sua forza

Fonte: Adattato da Oxman, 2004

IL GRUPPO GRADE DELLA REGIONE TOSCANA

| Composizione del GRUPPO GRADE | |
|--|--|
| Coordinatore del progetto (o Presidente della Commissione GRADE) | Marina Ziche |
| Responsabili CTR del progetto GRADE | Francesco Di Costanzo, Marina Ziche |
| Panel degli oncologi | Componenti selezionati di volta in volta |
| Segreteria Scientifica | Erminia Caccese, Claudia D'Avella, Cinzia Lamperini, Elisa Pellegrini, Mattia Rediti, Andrea Messori assieme a Sandra Donnini |
| Panel di Valutazione* | Marina Ziche, Francesco Di Costanzo, Editta Baldini, Michele Cecchi, Andrea Messori, Claudio Marinai, Erika Fiumalbi, clinico1, clinico2, clinico3, clinico4 |
| *Si esprime con le votazioni formali | |



LO SCHEMA ORGANIZZATIVO PER LA VALUTAZIONE DEI FARMACI ONCOEMATOLOGICI IN CLASSE Cnn

| STEP | ATTORE | AZIONE | TEMPISTICA | |
|------|--|---|-------------------------|----------------------------|
| 1 | Gazzetta Ufficiale | Pubblica l'AIC di un nuovo farmaco oncologico. | Rappresenta il giorno 0 | |
| 2 | Coordinatore del progetto | Individua il nuovo farmaco oncologico tramite consultazione sistematica della G.U. (o fonti indirette della medesima informazione, es. Pharmastar) e sollecita la redazione del quesito clinico. | 2 giorni | |
| 3 | Panel degli oncologi | Formula il quesito clinico articolato secondo lo schema PICO (cfr. Appendice 1) e lo invia alla Segreteria Scientifica. | 2 giorni | |
| 4 | Segreteria Scientifica | Esegue le tre seguenti operazioni: (a) Prepara il questionario web degli End-point (cfr. Appendice 2); (b) Raccoglie gli studi registrativi in formato PDF e li invia al Panel di Valutazione assieme al link del questionario web sugli end-point; (c) Dopo aver ricevuto le risposte alle votazioni degli end-point crea la tabella delle Evidenze in formato Word o GRADEpro e la invia al Panel di Valutazione per la votazione della qualità delle evidenze (cfr. Appendice 3); | 5 giorni (2+3) | |
| 5 | Panel di Valutazione | Esegue la propria valutazione sul questionario degli End-point e sulla qualità delle Evidenze e invia tale valutazione alla Segreteria Scientifica. | 5 giorni | CONTEMPORANEAMENTE: |
| 6. | Segreteria Scientifica | Prepara una bozza delle raccomandazioni (cfr. Appendice 4) e la invia al Panel di Valutazione. | 5 giorni | |
| 7 | Coordinatore del progetto | Convoca il Panel di Valutazione | 1 giorno | |
| 8 | Panel di Valutazione | Esamina il materiale ricevuto allo scopo di esprimersi in merito alle raccomandazioni decidendone direzione e forza e finalizzandone il testo. | 5 giorni | |
| 9 | Seduta fisica del Panel di Valutazione | Prende le decisioni finali. | 1 giorno | |
| 10 | Coordinatore del progetto | Trasmette ai referenti istituzionali i risultati della valutazione | - | |

IL QUESITO CLINICO

| | | |
|----------|-------------------|--|
| P | Paziente | Quali pazienti sono interessati dal trattamento in valutazione? Come possono essere descritti? |
| I | Intervento | Che tipo di intervento è utilizzato? |
| C | Confronto | Quali sono le alternative terapeutiche prese a confronto? In particolare il confronto è stato effettuato con la terapia corrente per la patologia di riferimento? |
| O | Outcome | L'outcome misurato è importante per il paziente? Sono stati considerati indicatori come la qualità della vita e i costi dell'intervento? |

Modulo per la valutazione della importanza relativa dei singoli esiti

Indichi l'importanza relativa da Lei attribuita a ciascun outcome
(scegliendo il valore numerico che meglio La rappresenta)

LA VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE (1)

- Sopravvivenza mediana

| | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| Non essenziale per la decisione | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Assolutamente essenziale per la decisione |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|

- Sopravvivenza libera da progressione

| | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| Non essenziale per la decisione | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Assolutamente essenziale per la decisione |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|

- Risposta Globale (Completa + Parziale)

| | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| Non essenziale per la decisione | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Assolutamente essenziale per la decisione |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|

- Durata della risposta

| | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| Non essenziale per la decisione | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Assolutamente essenziale per la decisione |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|

GRADE: qualità delle prove scientifiche

Quanto siamo sicuri che le stime fornite dagli studi riflettano veramente gli effetti dell'intervento studiato (affidabilità dei risultati degli studi)

ALTA

⊕ ⊕ ⊕ ⊕

Sicuramente l'effetto reale è vicino a quello espresso dalla stima dell'effetto

MODERATA

⊕ ⊕ ⊕ 0

La stima dell'effetto è abbastanza affidabile: l'effetto reale sembra vicino a quello della stima, ma potrebbe anche essere sostanzialmente diverso

BASSA

⊕ ⊕ 0 0

L'affidabilità della stima dell'effetto è scarsa: l'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima

MOLTO BASSA

⊕ 0 0 0

La stima dell'effetto è inaffidabile: è verosimile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso dalla stima

*www.GradeWorking-Group.org

Forza della raccomandazione ed uso atteso

| Strength | Definition and implications | Expected use |
|------------------------|---|--------------------------|
| Strong positive | The drugs/interventions should be offered to the vast majority of patients and could be used as an indicator of good quality of care. It doesn't mean however all patients should receive ... | Almost always |
| Weak positive | It has the wider range of uncertainty since it could mean only for a minority of patients (30%) or for a good proportion of them (50-60%). It is necessary to inform patients of the expected benefits and risks (and their magnitude), explore patients values and discuss potential alternative treatments. | 30-60% |
| Weak negative | In selected cases or a defined minority. The decision should go along with a detailed information to patient of the benefit risk (magnitude), patients values and expectations and discuss potential alternative treatments. | 5-30% |
| Strong negative | It should not be used neither routinely nor for a subgroup. Only in few very selected cases it should be documented its use since the benefit/risk balance is negative and potential alternative are preferable. | Exceptional cases |

LA QUALITA' DELLE EVIDENZE PER OSIMERTINIB

Autore/i: Rediti e Pellegrini

Data:

Domanda: OSIMERTINIB rispetto a PLATINO + PEMETREXED in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)

Setting:

Bibliografia: 1. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. 2. Goss G et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1643-52 Published Online October 14, 2016

| Valutazione della qualità | | | | | | | N° di pazienti | | Effetto | | Qualità | Importanza |
|---|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|------------------|----------------------|-----------------------|---|------------------|------------|
| N° degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | OSIMERTINIB | PLATINO + PEMETREXED | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| Progression free survival (follow up: mediana 8.3 mesi; valutato con: RECIST) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati | non importante | non importante | non importante | serio | nessuno | 279/419 (66.6%) | 140/419 (33.4%) | HR 0.30 (0.23 a 0.41) | 219 meno per 1.000 (da 181 meno a 245 meno) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATA | CRITICO |
| Objective response rate (follow up: mediana 13.0 mesi; valutato con: RECIST) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio fase 2 | serio | serio | serio | serio | nessuno | 210/210 (100.0%) | | non stimabile | | ⊕⊕⊕⊕ MOLTO BASSA | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI SU TAGRISSO Cnn (OSIMERTINIB)

Quesito generale

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, che presentano la mutazione T790M per il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) e in progressione dopo trattamento con inibitori tirosin-chinasici EGFR, il trattamento con osimertinib è raccomandabile in alternativa a chemioterapia allo scopo di migliorare l'outcome clinico in termini di Overall Survival (OS)?

Raccomandazione generale

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, già trattati con inibitori tirosin-chinasici per EGFR e che esprimano la mutazione T790M del recettore EGFR, il trattamento con osimertinib può essere raccomandato in alternativa a chemioterapia quando siano presenti le seguenti condizioni:

- a) performance status ECOG < 2
- b) assenza di metastasi cerebrali sintomatiche che richiedano terapia con corticosteroidi
- c) presenza di mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), determinata su tessuto tumorale mediante test certificato CE/IVD oppure -quando il tessuto tumorale non sia disponibile- su campione ematico (biopsia liquida) mediante test certificato CE/IVD.

Considerato che i dati di sopravvivenza con osimertinib sono disponibili solo in termini di PFS (e non di OS) e tenendo conto dell'elevato costo di osimertinib (il cui ICER oltrepassa il limite di €60mila/QALY guadagnato), si ritiene di esprimere una raccomandazione positiva debole.

LA VALUTAZIONE GRADE PER PALBOCICLIB (*in corso*)

| Attività del progetto | GIORNI |
|--|-----------|
| GU pubblicazione Cnn | 1 |
| redazione quesito | 2 |
| invio del quesito alla segreteria | 3 |
| preparazione questionario endpoint | 2 |
| raccolta e invio studi in pdf | 2 |
| votazione degli endpoint | 2 |
| creazione tabella evidenze GRADEpro | 2 |
| votazione sulla qualità delle evidenze | 2 |
| preparazione bozza raccomandazione | 5 |
| convocazione del panel | 1 |
| valutazione del materiale della segreteria | 3 |
| formulazione della raccomandazione | 1 |
| trasmissione dei risultati alla CTR | 1 |
| | 27 |

