TAVOLI DI BENCHMARKING REGIONALI:
Questioni aperte ed Azioni da implementare

26/11/2020

Claudio Zanon,
Direzione Scientifica Motore Sanità

Paolo Guzzonato,
Direzione Scientifica Motore Sanità

Georges Paizis,
Direzione Scientifica Motore Sanità

K MAMMELLA TRIPLO NEGATIVO (TNBC)

815.00 donne vivono diagnosi di tumore, **12.760** decessi/anno sopravvivenza a 5 anni **87%**.

•circa **37 mila donne con tumore al seno metastatico**. Il tumore al seno metastatico può colpire tanto le giovani donne quanto le anziane. Il tumore al seno **"triplo negativo"** è particolarmente diffuso sotto ai 50 anni e nelle donne con mutazioni del **gene onco-soppressore BRCA1**

•Il peso epidemiologico del **15-20%** tra le neoplasie della mammella. Ed è quello più difficile da trattare poiché **particolarmente aggressivo e con una sopravvivenza media** dalla diagnosi nettamente inferiore rispetto alle altre forme.

•Il nome triplo negativo deriva dal fatto che a differenza di altri tumori mammari, le cellule non possiedono sulla loro superficie la **proteina HER2**, né i **recettori per estrogeni** né **per progestinici**.

TNBC ED IMMUNOTERAPIA

- •La **pubblicazione di Lancet Oncol 2020; 21: 44–59 dello studio IMPASSION 130 apre orizzonti nuovi per queste pazienti triplo negativo con impiego della immunoterapia** con *Atezolizumab,*anticorpo monoclonale studiato per legarsi alla proteina PD-L1 espressa sulle cellule tumorali e sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore, in modo da bloccarne le interazioni con i **recettori PD-1 e B7.1** e disattivando la reazione immunitaria.

- •**Inibendo PD-L1,** *Atezolizumab* può **consentire la riattivazione dei linfociti T.**
- •Per questo FDA, EMA, AIFA lo hanno approvato in **associazione con Nabpaclitaxel** per il trattamento 1°L di pazienti adulte con **TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico in positivi al PD-L1 (≥1%)**

TNBC ED IMMUNOTERAPIA: EBM

Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

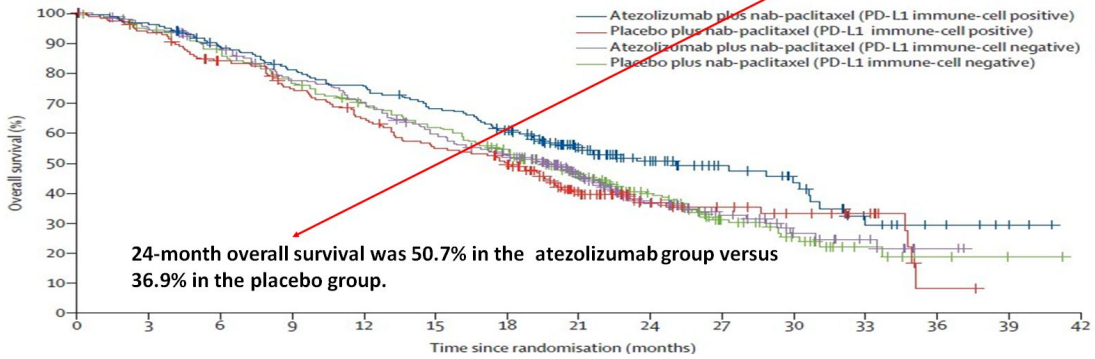
Peter Schmid*, Hope S Rugo*, Sylvia Adams, Andreas Schneeweiss, Carlos H Barrios, Hiroji Iwata, Véronique Diéras, Volkmar Henschel, Luciana Molinero, Stephen Y Chui, Vidya Maiya, Amreen Husain, Eric P Winer, Sherene Loi, Leisha A Emens, for the IMpassion130 Investigators†

- Gen 2020 lancet
- 902 paz. di età mediana era di **55 anni** (20-86), **Asintomatiche (58,4%) o lievi sintomatiche (41,3%).**
- **il 40,9% dei pazienti arruolati aveva espressione di PD-L1 ≥ 1%** IC, il **27% aveva metastasi epatiche** e il **7% metastasi cerebrali**.

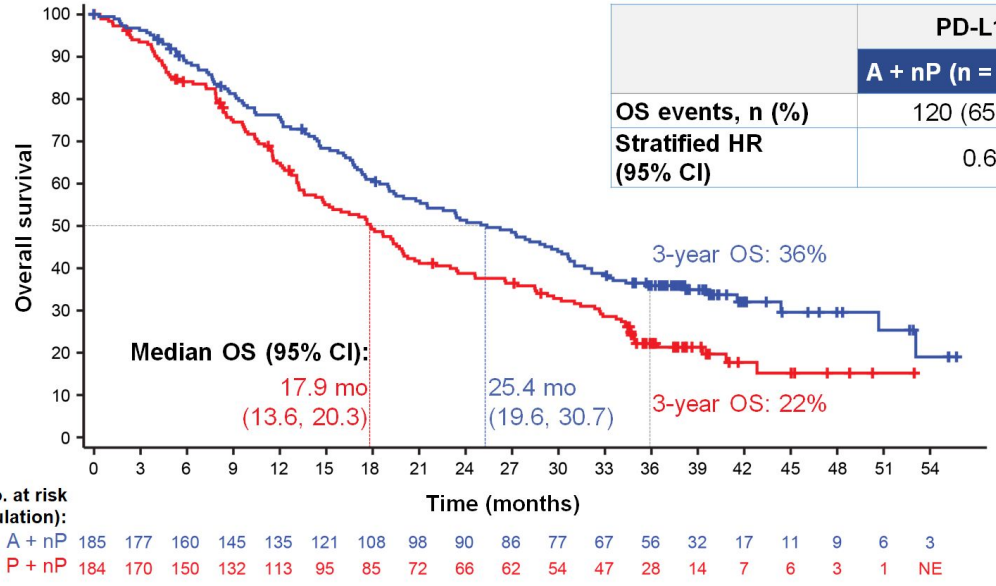
A

	Atezolizumab plus nab-paclitaxel		Placebo plus nab-paclitaxel		Hazard ratio (95% CI)
	Events (n)/ patients (N)	Median OS, months (95% CI)	Events (n)/ patients (N)	Median OS, months (95% CI)	
PD-L1 status					
Positive	94/185	25·0 (19·5–30·7)	110/184	18·0 (13·6–20·1)	0·71 (0·54–0·94)
Negative	161/266	19·6 (16·3–21·6)	169/267	19·6 (16·9–22·2)	0·99 (0·80–1·23)

B



L'OS NELLA POPOLAZIONE PD-L1 È CLINICAMENTE IMPATTANTE



	PD-L1 IC+ population	
	A + nP (n = 185)	P + nP (n = 184)
OS events, n (%)	120 (65)	139 (76)
Stratified HR (95% CI)	0.67 (0.53, 0.86)[a]	

Data cutoff, 14 April 2020. Median survival follow-up, 18.8 months (all patients). HR, hazard ratio.
Adapted from Dr Leisha Emens presented at ESMO Virtual Congress 2020, available at https://virtualcongress2020.esmo.org/Program/esmo/esmo2020/en-GB?day=2020-09-19 Last access September 2020
Emens L, et al. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325

K MAMMELLA TRIPLO NEGATIVO, IMMUNOTERAPIA E COMPANION TEST

- VENTANA PD-L1 (SP142) Assay è concepito per la valutazione immunoistochimica della proteina del ligando 1 di morte programmata (PD-L1) nelle cellule tumorali
- Le prestazioni di SP142 Assay sono state esaminate in IMpassion130 studio di fase III, in doppio cieco, a due bracci, multicentrico, internazionale, randomizzato, controllato da placebo
- I campioni dei pazienti erano di tessuto TNBC da biopsie (66,8%), resezioni (29,3%), o di altro (3,9%); il 64,7% erano da tumori primari e il 35,3% da tumori metastatici.

- **Su un totale di 1.284 campioni, 52 hanno fallito il tentativo iniziale di colorazione** ed è stato necessario ripetere la colorazione su 49 campioni. Rimanevano 23 campioni non accettabili.

- SP142 Assay ha riportato **percentuali di accettabilità complessiva** iniziale e finale della **colorazione: rispettivamente 96,0% e 98,0%**, con tassi di accettabilità finali di **morfologia e sfondo superiori al 98%.**

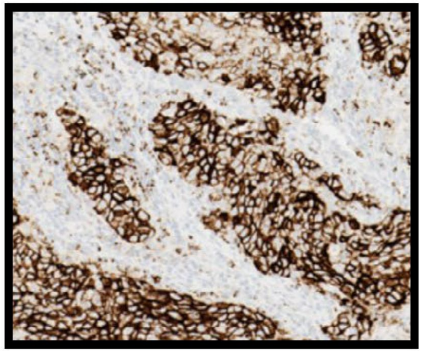


Figura 1. PD-L1 espressione nel carcinoma polmonare non a piccole cellule.

REGISTRO TECENTRIQ TNBC

E	*Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità*
O	*Campo obbligatorio*

TECENTRIQ (*atezolizumab*) - TNBC

Agenzia Italiana del Farmaco AIFA

Tecentriq in combinazione con nab-paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC) non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 ≥ 1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

n.b. l'espressione tumorale di PD-L1 ≥ 1 deve essere confermata da un test validato (vedere RCP paragrafo 5.1)

Tutti i prescrittori di Tecentriq devono essere a conoscenza delle Informazioni e Linee guida sulla gestione della terapia per i medici. Il prescrittore deve confrontarsi con il paziente in merito ai rischi associati alla terapia con Tecentriq. Il paziente riceverà una scheda di allerta per il paziente, da portare sempre con sé.

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)

PD-L1

E	Valutazione dello status di PD-L1 effettuato con VENTANA PD-L1 (SP142) Assay?	*Si*	
		No	***blocco***
E	Indicare il materiale istologico sul quale è stata eseguita l'analisi	Campione istologico	
		Cytoblock	***blocco*** *- Per l'esecuzione del saggio VENTANA PD-L1 (SP142) i campioni citologici e i campioni assei decalcificati non sono accettabili a causa della mancanza di studi di convalida.*
E	livello di espressione	**Non disponibile**	***blocco***
		<1%	***blocco***
		≥1% <5%	
		≥5 % <10%	
		≥10%	

Sui campioni disponibili dello studio IMpassion130 è stata effettuata un'analisi esplorativa post hoc per valutare la concordanza analitica del saggio VENTANA SP142 con altri 2 saggi immunoistochimici[8]

Ai cut-off valutati, i saggi VENTANA SP263 e Dako PD-L1 IHC 22C3 hanno identificato più pazienti con tumori PD-L1+[8*]

I pazienti risultati PD-L1 positivi con il saggio VENTANA SP142 hanno ottenuto il maggiore beneficio clinico dal trattamento con TECENTRIQ + nab-paclitaxel. Questa popolazione di pazienti è inoltre contenuta all'interno dei gruppi di pazienti selezionati con gli altri due saggi[8]

*Cut off: saggi IHC VENTANA SP142 e SP263 (Cellule Imminutarie colorate per PD - L1 > 1%, SP142+ or SP263+) e saggio IHC Dako PD-L1 22C3 (combined proportion score [CPS] > 1,22 C3+)

MOTORE SANITÀ WEBINAR

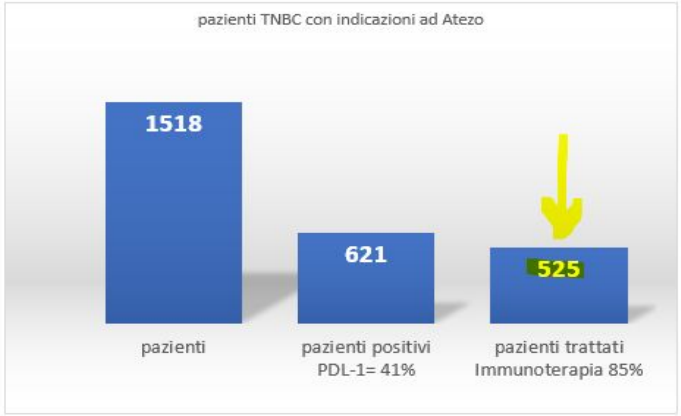
CASCATA EPIDEMIOLOGICA TNBC
Numero di pazienti eleggibili ad atezolizumab

	# pazienti	% pazienti	Fonte bibliografica
Incidenza tumore mammario	52.800		Rapporto AIOM 2018
TNBC	5.280	10,00%	Rapporto AIOM 2018
Stage IV at diagnosis	264	5,00%	Rapporto AIOM 2018
Stage I-IIIC	5.016	95,00%	Rapporto AIOM 2018
Stage I-IIA	592	11,80%	Gamucci 2017
Stage IIB-IIIC	4.424	88,20%	Gamucci 2017
Recidive	1.254	25,00%	James 2019
Pazienti TNBC 1L metastatica	1.518		

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Fonte bibliografica
Testing rate	53,50%	82,50%	85,00%	Ricerca di mercato Roche
Espressione PD-L1≥1%	40,90%			IMpassion130
Pazienti eleggibili in Italia	331	510	525	

*agosto 2020 – luglio 2021 ; agosto 2021- luglio 2022 ; agosto 2022- luglio 2023

Peso economico di Atezolizumab nel TNBC



MOTORE SANITÀ WEBINAR

P. Guzzonato, G. Paizis, C. Zanon, Direzione Scientifica Motore Sanità

CARCINOMA DELLA MAMMELLA TRIPLO NEGATIVO (TNBC): questioni aperte e azioni da intraprendere

1. ***Revisione organizzativa:*** *questo richiederà diversi fondamentali cambiamenti nei sistemi assistenziali come emerso dai tavoli di benchmarking regionali per un rapido accesso alla terapia.*

2. ***Companion Diagnostic:*** *legato alla terapia e senza il quale il farmaco non può essere rimborsato (Test PDL-1 Ventana SP142): da considerare come un nuovo paradigma in tema di appropriatezza prescrittiva di una innovazione.*

3. ***Centralizzazione della diagnostica****: i centri per avere sufficiente manualità nella ottimizzazione del Test, evitando nel contempo sprechi (1500 pazienti circa da testare in Italia) dovranno lavorare con modelli Hub & Spoke a livello regionale.*

4. ***Rete oncologica:*** *ove presente e operativa, vi sono meno problemi tanto più se l'anatomia patologica è ben coordinata ed in grado di razionalizzare/centralizzare i test in maniera organizzata.*

5. ***Sostenibilità****: non vi sarà un problema da questo punto di vista in quanto la spesa per il numero di pazienti da trattare inciderà solo per lo 0,22% del totale della spesa farmaceutica diretta.*

CARCINOMA DELLA MAMMELLA TRIPLO NEGATIVO (TNBC): questioni aperte e azioni da intraprendere

E strano a dirsi…..

1. ***Tariffa di rimborso del Test:*** *se il rimborso del farmaco è previsto solo dopo positività al test ad oggi non vi è ancora una tariffa del test rimborsata per le aziende che lo eseguiranno (costo del test circa 90€).*

2. ***Criticità su quale budget il test:*** *non è ancora chiaro su quale budget dovrà essere riversato (compreso in una tariffa di prestazione specialistica del centro prescrittore richiedente o sul budget dell'anatomia patologica o secondo altra modalità).*

3. ***Nuovi LEA e tariffazione del test:*** *si rende necessaria per uniformare i comportamenti ed evitare problemi di errate rendicontazioni o di rallentamenti nell'accesso delle pazienti alla terapia (queste pazienti non possono aspettare).*

4. ***Aggiornamento delle Linee Guida*** *AIOM e SIATEC in base alla necessità di inserire rapidamente test e nuova terapia per le pazienti 1° linea metastatiche TNBC.*

5. ***Comunicare:*** *fare evidenza e chiarezza con le associazioni pazienti esperienza del Lazio*

6. ***Impegno di partnership*** *con il produttore Roche (azienda che fornisce sia test che terapia, fa formazione agli anatomo-patologi) con* ***obiettivo*** *di ideare soluzioni in grado di recepire l'innovazione tecnologica e cocreare valore per una miglior risposta di salute ai cittadini (non semplicemente fornire innovazione ma renderla sostenibile ed applicabile).*

MOTORE SANITÀ WEBINAR

Regioni	Peso %	Pazienti da testare	spesa
Italia	100%	1518	90 €
Abruzzo	2,19%	33	2.992 €
Aosta	0,21%	3	287 €
Basilicata	0,95%	14	1.298 €
Bolzano	0,84%	13	1.148 €
Calabria	3,18%	48	4.345 €
Campania	9,39%	143	12.829 €
Emilia R	8,16%	124	11.148 €
Friuli-VG	2,02%	31	2.760 €
Lazio	9,68%	147	13.225 €
Liguria	2,76%	42	3.771 €
Lombardia	16,64%	253	22.734 €
Marche	2,56%	39	3.497 €
Molise	0,52%	8	710 €
Piemonte	7,36%	112	10.055 €
Puglia	6,61%	100	9.031 €
Sardegna	2,69%	41	3.675 €
Sicilia	8,10%	123	11.066 €
Toscana	6,30%	96	8.607 €
Trento	0,87%	13	1.189 €
Umbria	1,50%	23	2.049 €
Veneto	8,13%	123	11.107 €

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

10.07.2020

Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-Dicembre2019

Consuntivo

Adempimento AIFA ai sensi della Legge 222/2007 e della Legge 135/2012, successivamente modificata dalla L. 232/2016 e dalla L. 145/2018 condotto sulla base dei dati di spesa convenzionata e delle DCR acquisite dalle Regioni, nonché dei dati acquisiti dall'NSIS del Ministero della Salute, relativi alla tracciabilità del farmaco (DM 15 luglio 2004).

MOTORE SANITÀ WEBINAR

P. Guzzonato, G. Paizis, C. Zanon, Direzione Scientifica Motore Sanità

Tabella 12 ter Spesa farmaceutica per acquisti diretti individuata tramite il flusso della tracciabilità[m] del farmaco nel periodo Gennaio-Dicembre 2019 e verifica delle risorse disponibili per acquisti diretti (6,89%) , per regione in ordine decrescente di incidenza sul FSN

	A	B	C	D	E	F	G=C-D-E -F	H=G-B	I=G/A%
Regione	FSN Gen-Dic 2019	Tetto 6,89%	Spesa tracciabilità[m] (SOLO A e H - Colonna B Tab.12)	Payback[v]	Spesa per farmaci innovativi Non Oncologici al netto dei Payback [§]coperta dal fondo	Spesa per farmaci innovativi Oncologici al netto dei Payback [§]coperta dal fondo	Spesa Acquisti diretti ([§])	Scostamento assoluto	Inc. %
SARDEGNA	3.058.022.198	210.697.729	369.988.073	26.489.563	0	0	343.498.510	132.800.781	11,23%
FRIULI V. G.	2.290.260.804	157.798.969	271.906.662	22.346.097	0	0	249.560.565	91.761.596	10,90%
PUGLIA	7.546.884.411	519.980.336	935.542.187	65.034.171	24.580.334	29.528.954	816.398.728	296.418.392	10,82%
BASILICATA	1.085.264.799	74.774.745	131.165.559	8.169.634	2.613.490	3.547.195	116.835.240	42.060.495	10,77%
ABRUZZO	2.487.250.229	171.371.541	292.107.010	12.764.679	5.393.264	7.190.463	266.758.604	95.387.063	10,73%
UMBRIA	1.706.714.055	117.592.598	206.937.790	13.587.852	5.751.488	6.664.860	180.933.591	63.340.992	10,60%
CALABRIA	3.645.661.616	251.186.085	425.573.684	23.021.284	8.948.166	9.462.689	384.141.545	132.955.460	10,54%
CAMPANIA	10.723.445.052	738.845.364	1.298.349.813	114.736.356	42.185.412	36.997.814	1.104.430.231	365.584.867	10,30%
MARCHE	2.923.358.660	201.419.412	346.869.379	22.794.392	11.323.125	12.126.942	300.624.920	99.205.509	10,28%
MOLISE	591.468.668	40.752.191	66.885.585	3.964.444	1.347.726	794.329	60.779.086	20.026.894	10,28%
E. ROMAGNA	8.462.432.788	583.061.619	976.083.641	75.104.015	35.660.156	28.846.959	836.472.511	253.410.892	9,88%
TOSCANA	7.178.475.271	494.596.946	819.220.604	73.353.032	23.578.110	31.414.447	690.875.015	196.278.069	9,62%
LIGURIA	3.158.073.118	217.591.238	345.104.152	24.891.608	8.078.292	14.699.851	297.434.402	79.843.164	9,42%
P. A. BOLZANO	946.974.727	65.246.559	94.579.373	6.081.838	0	0	88.497.534	23.250.976	9,35%
LAZIO	11.028.548.036	759.866.960	1.178.754.326	76.790.000	37.610.425	49.823.770	1.014.530.132	254.663.172	9,20%
SICILIA	9.250.802.707	637.380.307	935.614.031	77.083.087	14.095.821	10.694.730	833.740.393	196.360.087	9,01%
PIEMONTE	8.394.104.314	578.353.787	895.767.557	84.768.670	34.314.497	28.753.201	747.931.190	169.577.403	8,91%
VENETO	9.225.378.578	635.628.584	902.102.648	64.285.575	32.283.780	29.852.201	775.681.092	140.052.507	8,41%
P. A. TRENTO	985.576.739	67.906.237	86.726.903	6.893.714	0	0	79.833.190	11.926.952	8,10%
LOMBARDIA	18.868.852.754	1.300.063.955	1.764.103.681	174.321.654	84.906.913	75.954.949	1.428.920.164	128.856.210	7,57%
V. D'AOSTA	234.376.656	16.148.552	19.204.739	1.467.716	0	0	17.737.023	1.588.471	7,57%
ITALIA	**113.791.926.183**	**7.840.263.714**	**12.362.587.398**	**977.949.381**	**413.321.833**	**412.616.345**	**10.558.699.839**	**2.718.436.125**	**9,28%**