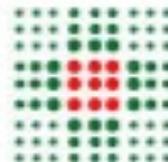


*L'esperienza della
regione Emilia Romagna:
i farmaci*

Anna Maria Marata



AGENZIA SANITARIA E SOCIALE REGIONALE



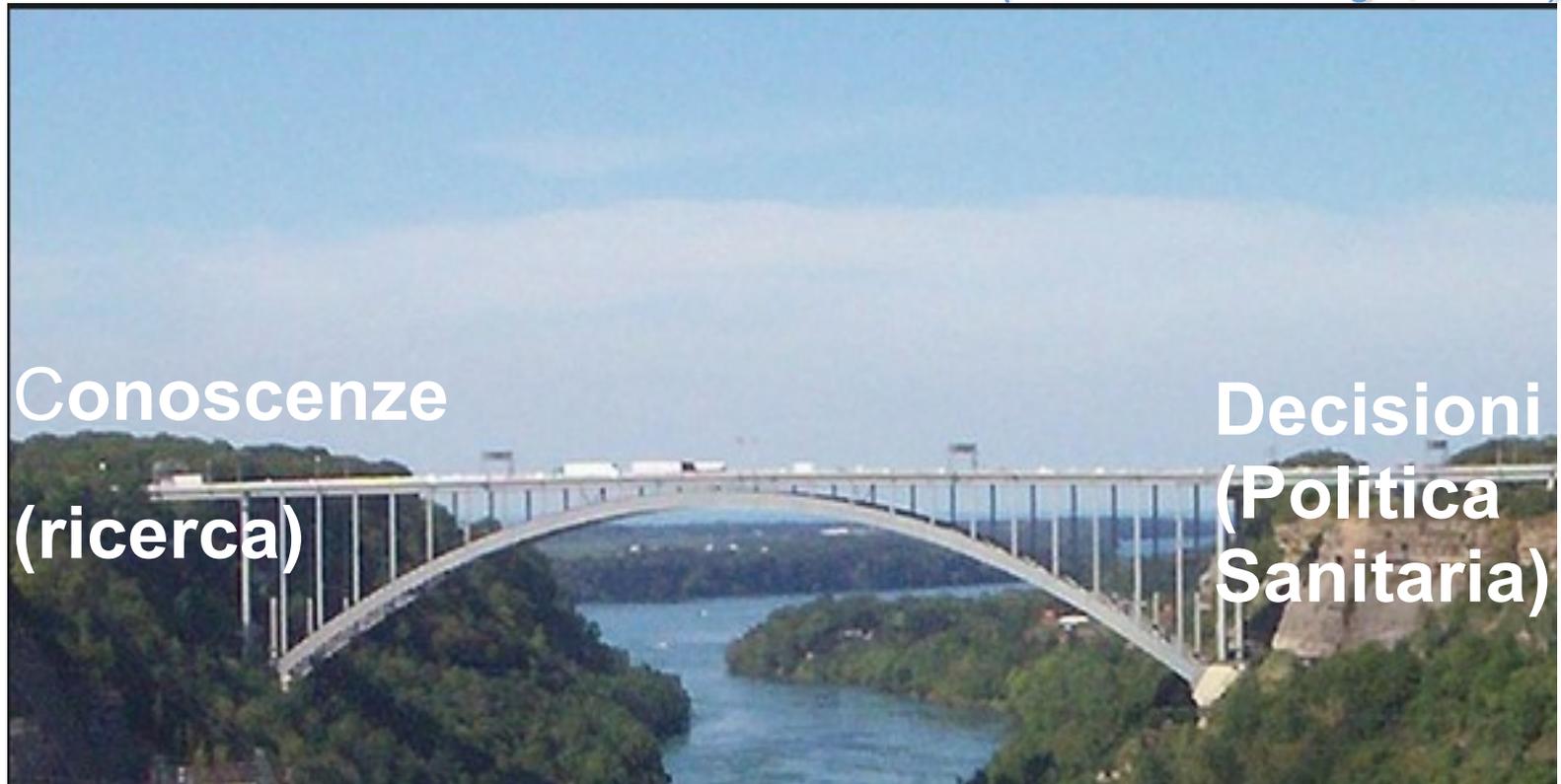
**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

*Sicuramente, a noi che ci occupiamo di
governo del farmaco, serve valutare i
nuovi farmaci e definirne il posto in
terapia
rispetto allo standard
(Relative Effectiveness Assessment)*

La domanda è: come farlo?

“HTA: The bridge between evidence and policy making”

(Battista & Hodge, 1999)



Obiettivo: produrre le informazioni necessarie per prendere decisioni in materia di salute (farmaci) fondate su una trasparente base scientifica.

*“The bridge between evidence
and policy making”
(Battista & Hodge, 1999)*



ma c'è ponte e ponte!!

Un esempio di grande attualità: i farmaci per l'epatite C

Peg- interferone alfa + ribavirina

STANDARD

boceprevir

telaprevir

sofosbuvir

- **simeprevir** (registrato EMA)
- **sofosbuvir+ ledispavir ± ribavirina** (uso compass.EMA)
- **ombitasvir e dasabuvir + ribavirina**

Fino al 2012

2013

2014

Prossimo futuro

Prezzi ex factory

Un esempio di grande attualità: i farmaci per l'epatite C

Peg- interferone alfa + ribavirina (48 sett)

da € 11.774 a € 13.300

STANDARD



boceprevir

-pz naive (24-44 sett)

-pz experienced (32-44 sett.)

min € **14.515**- max € **26.609**

min € **19.352**- max € **26.609**

telaprevir (12 sett)

€ **19.980**

sofosbuvir

€?

- **simeprevir** (registrato EMA)
- **sofosbuvir+ ledispavir ± ribavirina** (uso compass.EMA)
- **ombitasvir e dasabuvir + ribavirina**

Fino al 2012

2013

2014

Prossimo futuro

Prezzi ex factory

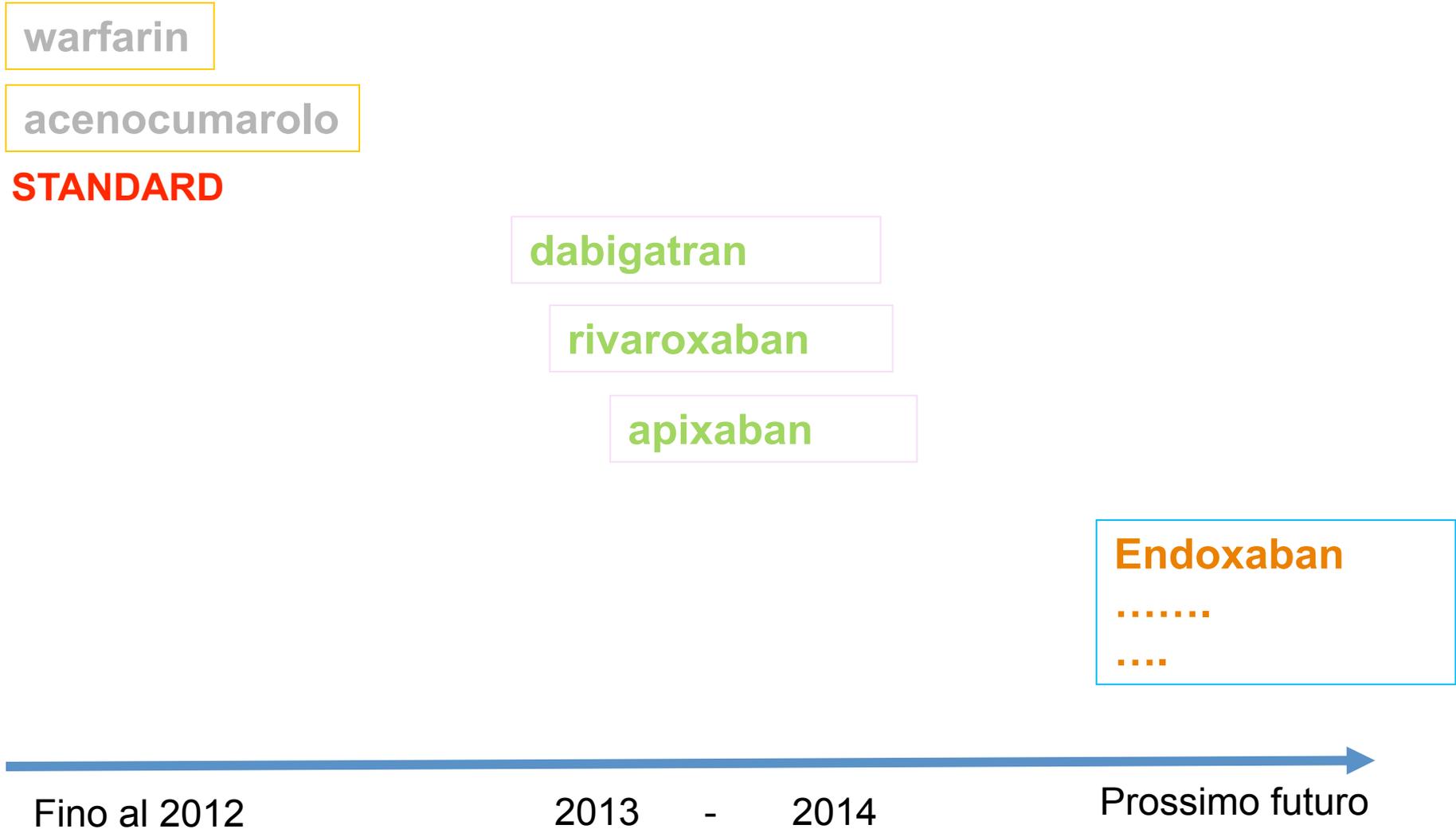
i farmaci per l'epatite C: la decisione finale



- Prove di efficacia: robuste?
- Innovativi? potenzialmente innovativi?

- **Costo**
- Assenza di forti prove di efficacia rispetto all'istologia/ sierologia
- Diversa tossicità dei vari schemi terapeutici
- Diverso schema terapeutico per i vari farmaci

Un 2° esempio: i nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella FA non valv.



*Prezzo al pubblico; **Prezzo ex factory

Un 2° esempio: i nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella FA non valv.

warfarin ~ € 25/anno*

acenocumarolo ~ € 36/anno*

STANDARD

dabigatran € 804/anno**

rivaroxaban € 804/anno**

apixaban € 804/anno**

Endoxaban
.....
.....

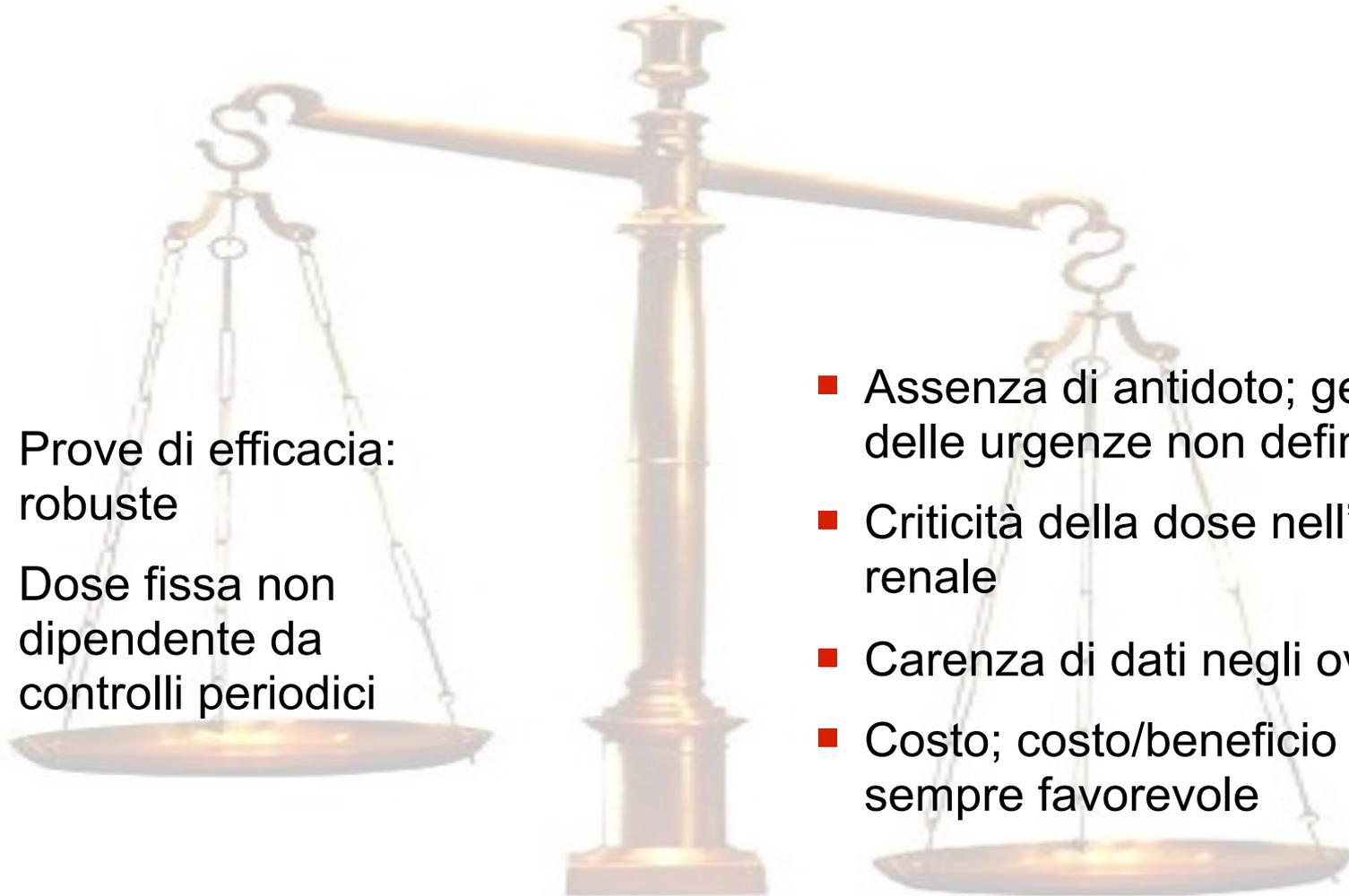


*Prezzo al pubblico; **Prezzo ex factory

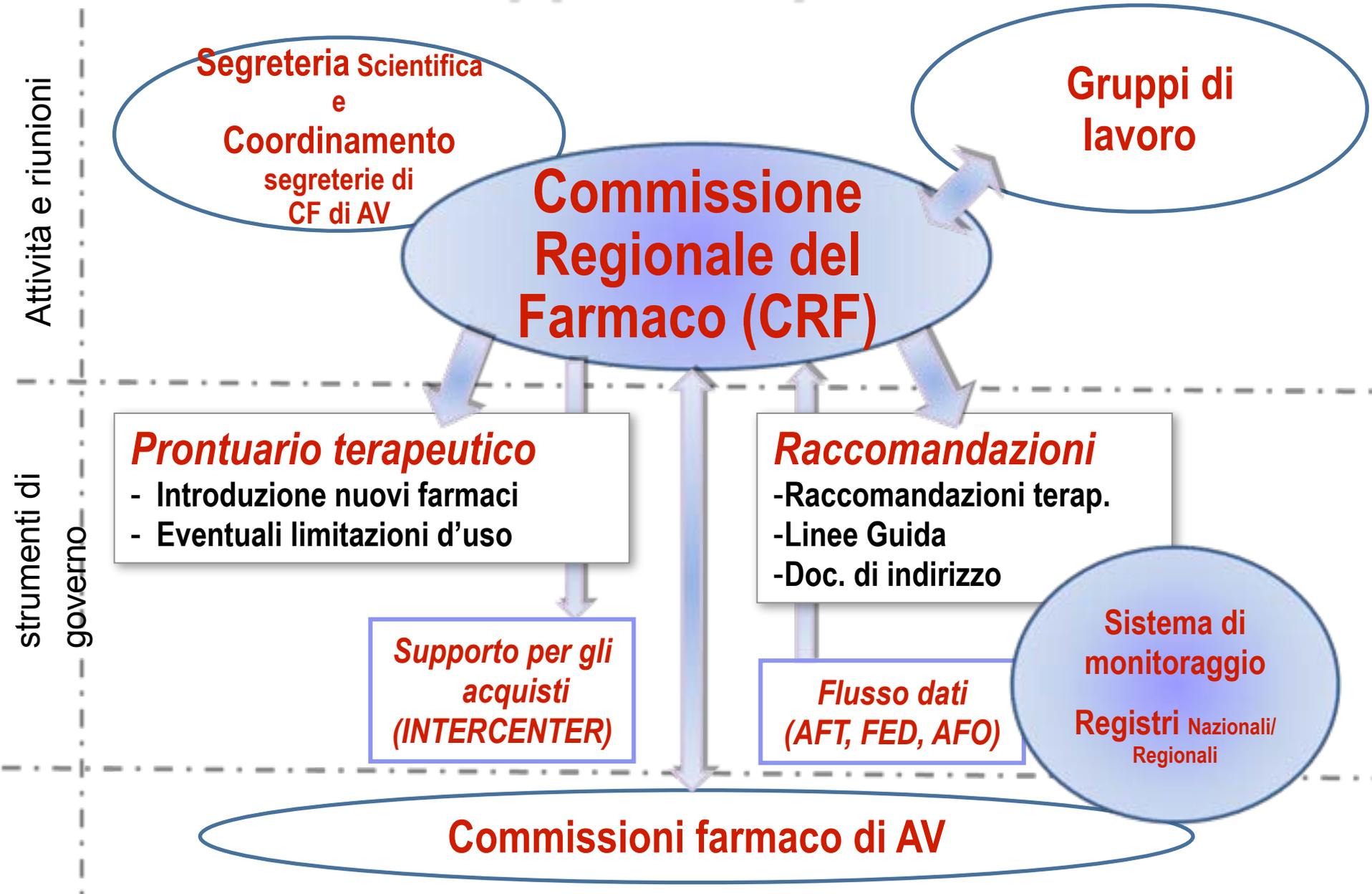
i nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella FA non valv.: la decisione finale

- Prove di efficacia: robuste
- Dose fissa non dipendente da controlli periodici

- Assenza di antidoto; gestione delle urgenze non definita
- Criticità della dose nell'insuff. renale
- Carenza di dati negli over 80
- Costo; costo/beneficio non sempre favorevole



Modello applicato per i farmaci



obiettivi comuni

...a tutte le attività della CRF

- Eseguire ogni valutazione attraverso una **ricerca sistematica della letteratura**
- **Analizzare in modo critico le evidenze** applicando una metodologia (comune) esplicita e definita a priori
- ***Confrontarsi con i clinici*** in ogni fase della valutazione

obiettivi comuni

...a tutte le attività della CRF

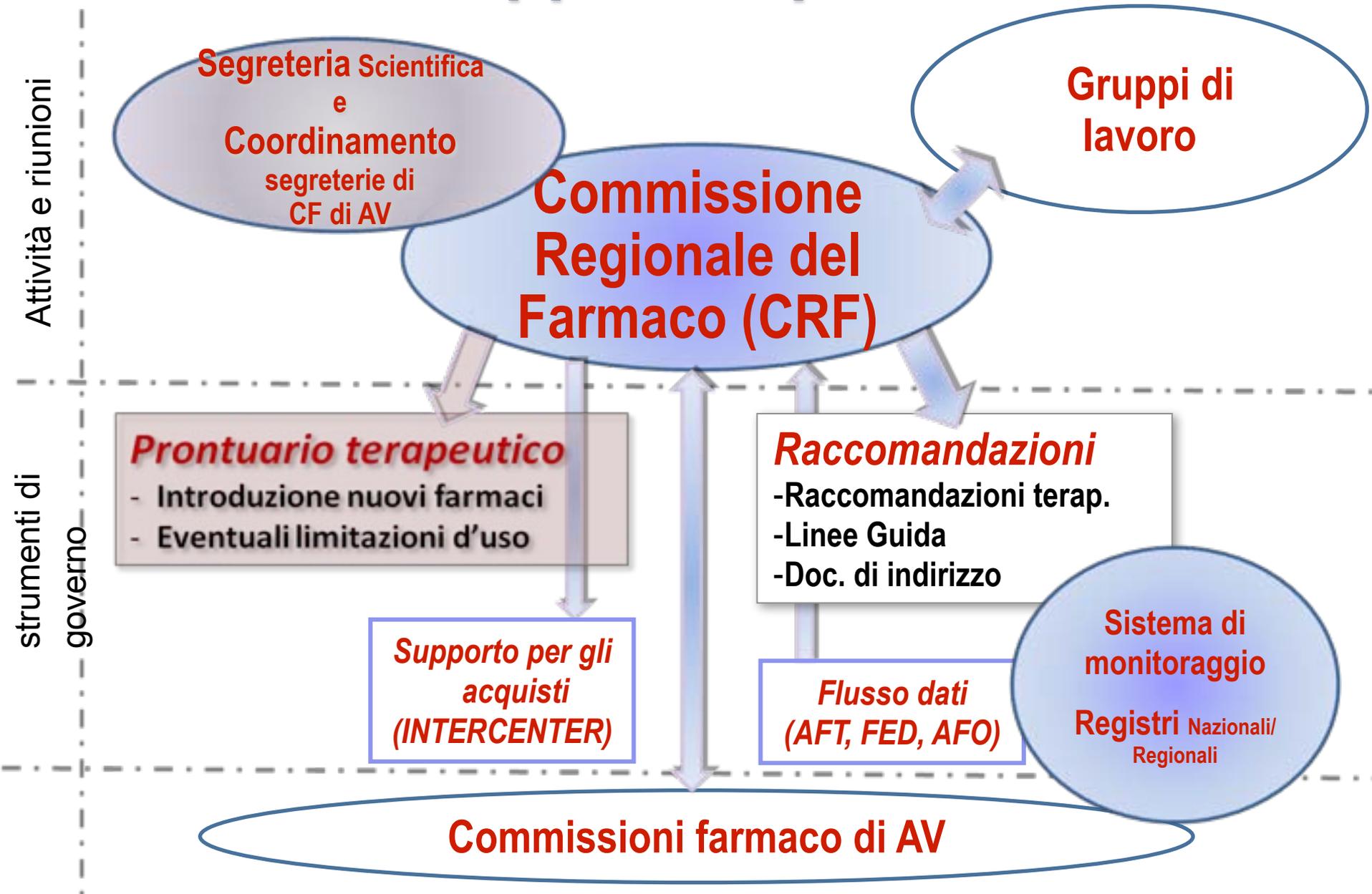
- Eseguire ogni valutazione attraverso una **ricerca sistematica della letteratura**
- Analizzare in modo critico le evidenze applicando una **metodologia (comune) esplicita e definita a priori**
- *Confrontarsi con i clinici* in ogni fase della valutazione

obiettivi comuni

..a tutte le attività della CRF

- *Privilegiare* gli RCT di *effectiveness* (confronto diretto con lo standard di cura, valutazione di esiti clinicamente rilevanti)
- *Non considerare l'efficiency* al momento di produrre raccomandazioni, ma solo nella scelta degli argomenti di cui occuparsi

Modello applicato per i farmaci



Le liste

ATC	P. a.	Specialità	Indicazione terapeutica	Registrato EMA	Tipologia	Tipo di registrazione	Registrato AIFA	Classe SSN	Note
L04AA24	abatacept	Orencia	ORENCIA in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotressato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa. Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotressato	30/11/2012	nuovo dosaggio, nuova via di somministrazione e (s.c.)	centralizzata	GU 74 del 28/03/2013	C nn RRL (reumatologi, internista)	ha solo l'indicazione nel trattamento della AR
L02BX03	abiraterone acetate	Zytiga	ZYTIGA is indicated with with prednisone or prednisolone for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer in adult men whose disease has progressed on or after a docetaxel-based chemotherapy regimen).	05/09/2011	Nuovo principio attivo	centralizzata	07/03/2013	H RNRL Registro AIFA	non ancora in commercio al 28/03/2013
L02BX03	abiraterone acetate	Zytiga	ZYTIGA is indicated with prednisone or prednisolone for: the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer in adult men <u>who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated.</u>	18/12/2012	Estensione delle indicazioni	centralizzata			
L04AB04	adalimumab	Humira	Artrite idiopatica giovanile poliarticolare Humira in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, in bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs). Humira può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato. Humira non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 2 anni.	Parere del CHMP del 18/01/2013	Estensione delle indicazioni	centralizzata			

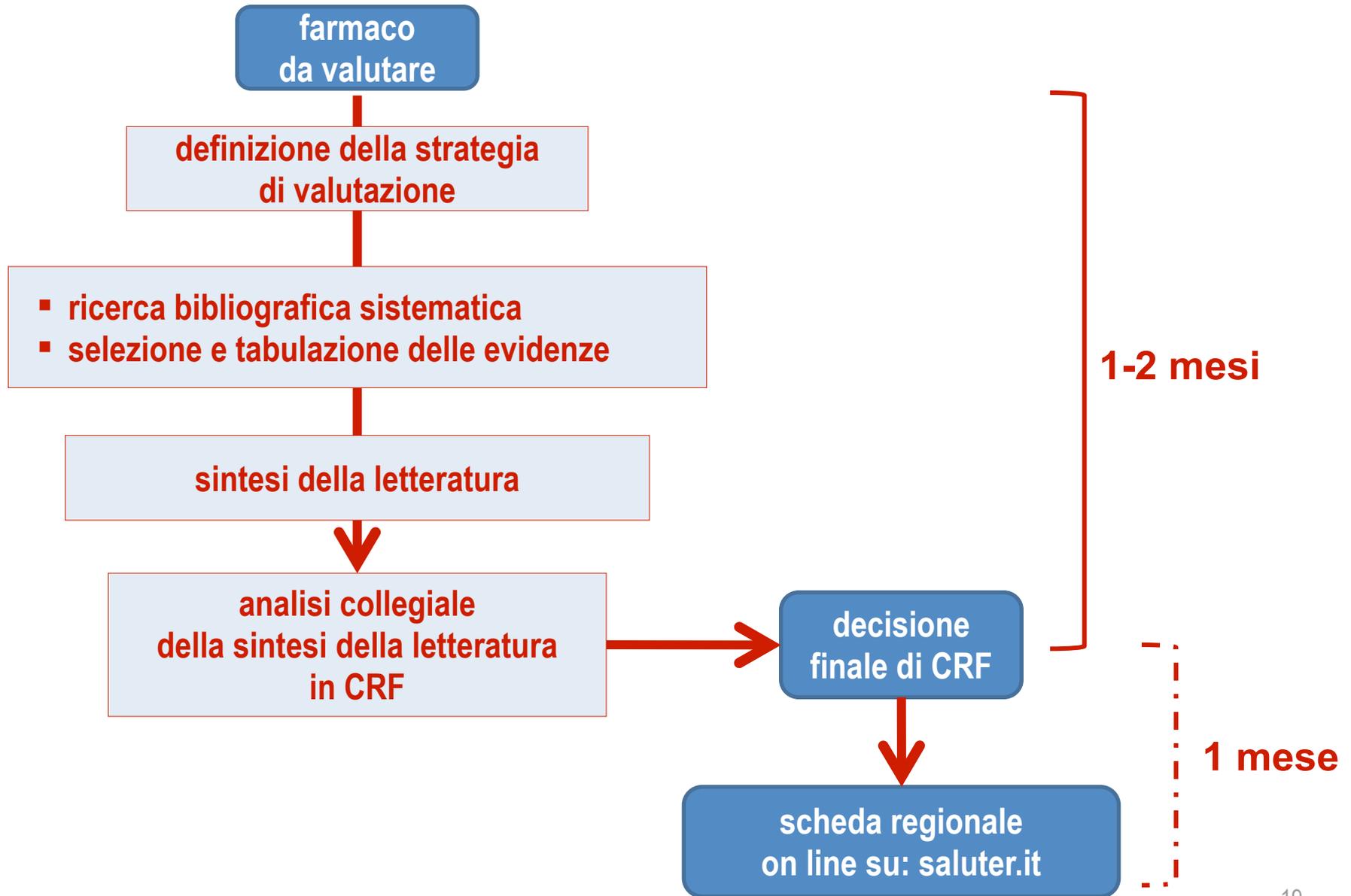
Le priorità

- 1° farmaci con determina AIFA già pubblicata in G.U. (nuovi farmaci o nuove indicazioni) e fra questi **prima gli innovativi importanti o potenziali**
- 2° in valutazione AIFA da parte CTS/CPR
- 3° quelli con autorizzazione europea (con priorità per i Cnn)
- 4° quelli con parere positivo EMA
- + residui vecchi (su richiesta di CF di AV) da inserire rispetto all'urgenza

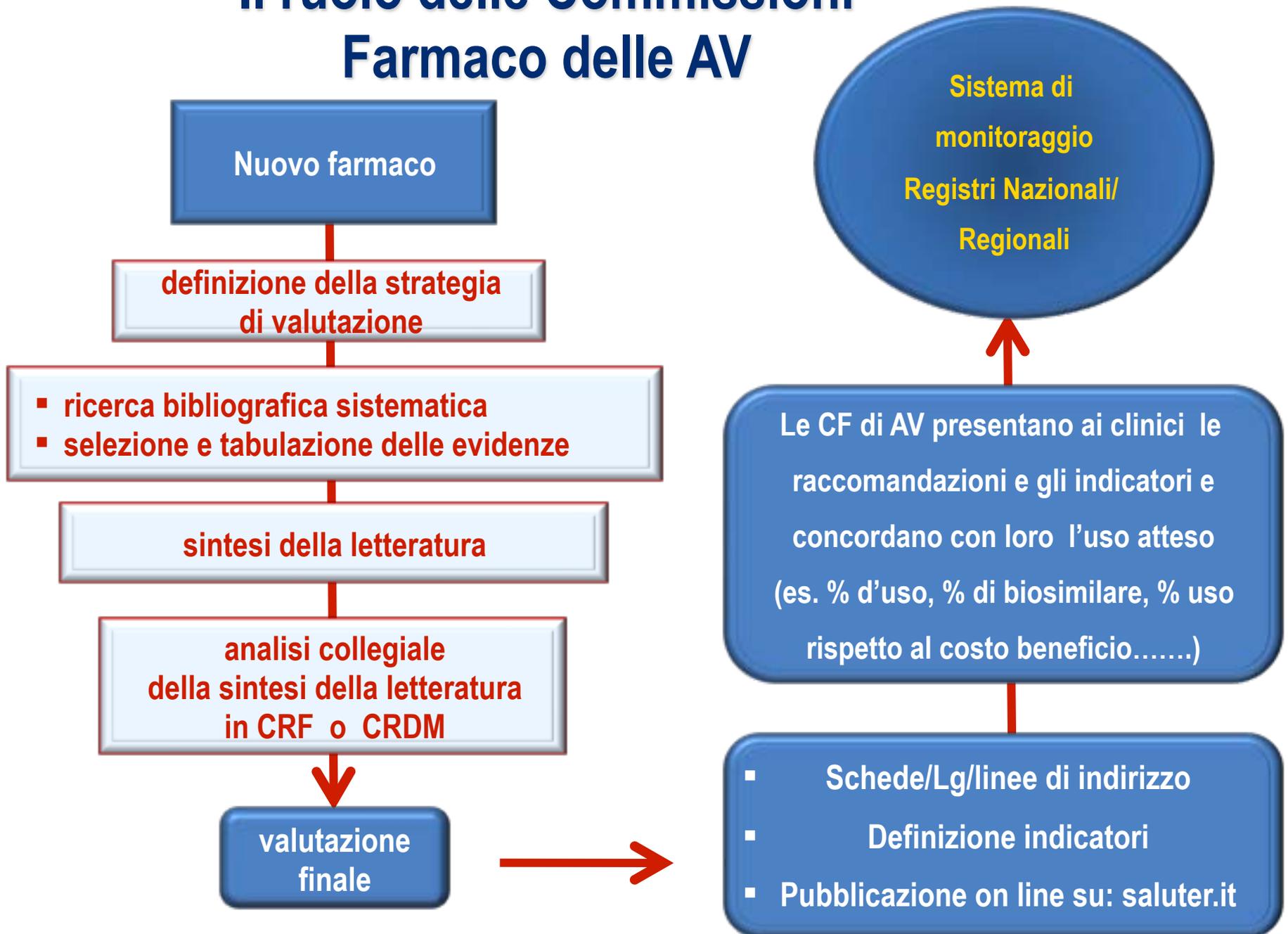
la segreteria della CRF

- *opera a stretto contatto con i clinici* presenti in Commissione
- *ricerca le evidenze* per ogni farmaco in valutazione
- *produce una tabulazione degli studi* (PICOT, risultati: efficacia e sicurezza), *delle revisioni sistematiche*, delle *LG* e dei *documenti di TA* esistenti
- *confeziona una scheda finale* per ogni farmaco valutato

Ingresso in prontuario regionale di un nuovo farmaco: il ruolo della CRF



Il ruolo delle Commissioni Farmaco delle AV



un esempio di scheda regionale

... "report di HTA"

Indicazioni registrate: trattamento di fibrosi polmonare idiopatica moderata negli adulti.

REC. CLASSE
 Procedura registrazione: centralizzata (300)
 Regime di fornitura: NMR, i medicinali soggetti a prescrizione semplice e il pubblico o prescrizione di centri ospedalieri e di specialità

Classe di inseribilità: N. Al fine della prescrizione a carico del SSN, ai fini della compilazione della Scheda AIFA, è necessario che siano conosciuti i regimi di prescrizione secondo la indicazione pubblicata sul sito del Farmaco

Composizione depositata e frazione (Forma Farmacologica, eccetto salsi):
 60 capsule (30x10x10 mm) e 100 compresse (10x10x10 mm) (cont. di dose singola per la prima 2 settimane) 4.3
 4.3/284

Controindicazioni:
 Sono obbligatori alle strutture SSN 336 + 59
 Sono facoltative (Soc. Ragioni AIFA) algoritmi per il rinvio agli ospedali e il rinvio del paziente che viene curato dalla cartella di ricovero ospedaliero (Soc.)

Trattamento di riferimento: disponibile per le patologie elencate

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI) è una pneumopatia ostruttiva diffusa, progressiva e cronica, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da

- informazioni generali sul farmaco
- trattamento di riferimento

Il trattamento primario rappresenta una opzione di intervento a pazienti selezionati (immunocompetenti) con la forma idiopatica (inf. A1) ed altre forme (scientifiche), anche se basate su evidenze di qualità molto bassa.

Mecanismo d'azione e prescrizione
 Il meccanismo d'azione del pirfenidone non è completamente noto. Il farmaco ha in vitro un'attività antinfiammatoria che antiproliferativa. Provoca un effetto antiproliferativo contro i fibroblasti riduce la produzione di prolina e elastina associata alla fibrosi e l'aumento della biomassa e l'aumento di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita della fibrosi.

La prescrizione autorizzata nel trattamento della FPI è di 800 mg (due compresse da 400 mg) al giorno, suddivise in 2 dosi, per un totale di 2400 mg/giorno.
 La dose giornaliera deve essere divisa nel corso di un periodo di 14 giorni nel modo seguente:
 - dal giorno 1 al giorno 7, una capsula, tre volte al giorno (2400 mg/giorno);
 - dal giorno 8 al giorno 24, due capsule, tre volte al giorno (2400 mg/giorno);
 - dal giorno 25 in avanti, tre capsule, tre volte al giorno (2400 mg/giorno).

Può essere utilizzato nei pazienti con alterazione di lavoro e moderata della funzionalità renale o epatica (Child-Pugh Classe A e B) senza aggiustamenti di dosaggio. Il farmaco è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave o in dialisi.
 È noto che alcuni pazienti con alterazione di lavoro moderata della funzionalità epatica possono presentare un aumento dei livelli di pirfenidone nel plasma, è necessario monitorare con attenzione l'insorgenza di segni di tossicità, specialmente nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con un idrocarburo CYP2C8 noto.

Non presentati da sperimentazioni per singoli studi che sotto forma di pooled analysis (vedi Tabella del documento).

Documento approvato nella seduta della CRF del 27 ottobre 2017

- descrizione dettagliata degli studi

Solo nello studio PFP-004 la differenza tra pirfenidone e placebo sul solo primario è risultato statisticamente significativo.

La rilevanza clinica di tale differenza risulta essere associata da un aumento di valore assoluto (che per il placebo, maggior il doppio) dei due studi contemporaneamente (non-pooled), solo in uno dei (PFP-004) che riguarda la significatività statistica (7) settimane. Nell'altro studio (PFP-006) la differenza pirfenidone e placebo in termini di sopravvivenza statisticamente significativa, però, significatività nel corso del tempo (507 settimane).

Per quanto riguarda gli esiti secondari, alla settimana 72:
 - % di pazienti che presentano un declino $\geq 25\%$ FVC (base o moderata)
 - nello studio PFP-004 la % di pazienti che sono un declino del baseline di FVC $\geq 25\%$ (base o moderata) nel gruppo placebo del 14,1% (base o moderata) statisticamente significativo;
 - nello studio PFP-006 la % di pazienti che sono un declino del baseline di FVC $\geq 25\%$ (base o moderata) nel gruppo placebo del 12,1% (base o moderata) statisticamente significativo.

- variazione media (in media) della dose giornaliera al tempo del trattamento (settimane)
 - nello studio PFP-006 il gruppo trattato pirfenidone ha percorso una distanza media di 31,8 m in più rispetto al placebo nel test cammino a tale differenza è risultata statisticamente significativa.

Documento approvato nella seduta della CRF del 27 ottobre 2017

- decisione degli organismi regolatori
- LG
- HTA

Sicurezza

Negli studi PFP-004 e 006 la causa più comune di sospensione della terapia in entrambi i gruppi (PFP) (base o moderata) (25% dei pazienti con pirfenidone) mentre la percentuale di pazienti che presentano la terapia a causa di effetti collaterali complessivamente del 23% (30) nel trattamento con pirfenidone e del 39% (30) nel gruppo placebo. I pazienti (2) (2) hanno avuto la terapia per la comparsa di reati cutanei o reati cutanei.
 Nell'analisi combinata degli studi gli eventi avversi sono stati: nausea, diarrea, anemia, astenia, rash cutanei, febbre e vertigini.
 La significatività statistica di tali eventi è stata valutata.

Eventi avversi	Pirfenidone 2400mg/die (n=300)	Placebo (n=300)
Nausea	125 (38%)	100 (33%)
Diarrea	64 (19%)	50 (17%)
Vertigini	47 (14%)	30 (10%)
Astenia	37 (11%)	20 (7%)
Rash cutanei	24 (7%)	10 (3%)
Reati cutanei	11 (3%)	4 (1%)
Febbre	6 (2%)	3 (1%)

Documento approvato nella seduta della CRF del 27 ottobre 2017

- sicurezza
- costi

CONCLUSIONI

L'efficacia del pirfenidone è stata valutata nell'ambito di 2 RCT registrati (studi PFP-004 e PFP-006) dopo 72 settimane di trattamento. Solo nello studio PFP-004 la differenza tra pirfenidone e placebo sull'esito primario (a. FVC rispetto al baseline della FVC) e la percentuale di pazienti che presentano un declino di FVC $\geq 25\%$ (base o moderata) è risultata statisticamente significativa a favore del trattamento attivo, nello studio PFP-006 i risultati pur avendo la stessa direzione non raggiungono la significatività statistica. Una pooled analysis dei due studi conferma i risultati del primo.

La CRF ritiene che la mancanza di concordanza nei risultati dei due studi registrati, anche in presenza di un pooled analysis che conferma i risultati del primo, porta (basando i criteri GRADE) ad un abbassamento del livello delle evidenze per pirfenidone.

Tuttavia considerato che la fibrosi polmonare idiopatica è una patologia "orfana" e che il pirfenidone è l'unico farmaco in commercio autorizzato per tale indicazione, la CRF esprime parere favorevole alla sua inclusione in PFR.

La CRF ritiene che i criteri di inclusione definiti negli studi registrati siano da utilizzare ai fini di individuare i pazienti eleggibili al trattamento con pirfenidone ed in particolare:

- diagnosi certa di fibrosi polmonare;
- i seguenti parametri funzionali:
 - FVC $\geq 50\%$ e $\geq 80\%$;
 - DLCO $\geq 35\%$ e $\geq 50\%$.

Ha inoltre stabilito i seguenti criteri di sospensione del trattamento:

- a 6 mesi declino di FVC $\geq 25\%$ o declino di FVC $\geq 20\%$ + declino di DLCO $\geq 15\%$ (corrispondenti ai criteri AIFA per la sospensione del trattamento alla rivascolazione obbligatoria dopo 6 mesi di terapia);
- a 18 mesi: caso del FVC $\geq 35\%$;
- rapida progressione della malattia (base o moderata);
- Se il paziente supera la fase acuta e può riprendere la terapia con Pirfenidone solo se i criteri funzionali tornano ad essere quelli presenti PRIMA della comparsa della fase acuta e comunque sono quelli richiesti dalla scheda di monitoraggio AIFA;
- Diagnosi di neoplasia (polmonare o extrapulmonare).

I criteri di sospensione sopra definiti dovranno essere osservati anche per i pazienti inizialmente esclusi nello studio clinico registrativo e/o che hanno partecipato allo studio di estensione.

La CRF, tenuto conto della difficoltà di definire criteri di prescrizione del trattamento in mancanza di dati di efficacia e sicurezza sul lungo termine, ritiene necessario una rivascolazione della cartella trattata dopo 18 mesi dall'inizio del trattamento del farmaco in PFR.

La CRF ritiene di rinviare la prescrizione del pirfenidone ai Centri di pneumologia rispondenti ai seguenti specifici requisiti:

- competenza nella diagnosi, terapia e follow-up dei pazienti con PFR;
- esperienza consolidata nella gestione di tale patologia (partecipazione a tutti gli studi registrati con farmaci per la PFR o consulenza a centri che effettuano trapianti polmonari).

- decisione finale

+ tabelle delle evidenze

Le conclusioni

La CRF riconosce che la mancanza di concordanza nei risultati dei due studi registrativi, anche in presenza di una pooled analysis che conferma i risultati del primo, porta (secondo i criteri GRADE) ad un abbassamento del livello delle evidenze per pirfenidone.

Tuttavia considerato che la fibrosi polmonare idiopatica è una patologia “orfana” e che il pirfenidone è l'unico farmaco in commercio autorizzato per tale indicazione, la CRF esprime parere favorevole alla sua inclusione in PTR.

La CRF ritiene che i **criteri di inclusione** definiti negli studi registrativi siano da utilizzare ai fini di

La CRF ritiene di riservare la prescrizione del pirfenidone ai Centri di pneumologia rispondenti ai seguenti specifici requisiti:

- competenza nella diagnostica, terapia e follow-up dei pazienti con IPF,
- esperienza consolidata nella gestione di tale patologia (partecipazione a tutti gli studi registrativi con farmaci per la IPF o consulenza a centri che effettuano trapianti polmonari).

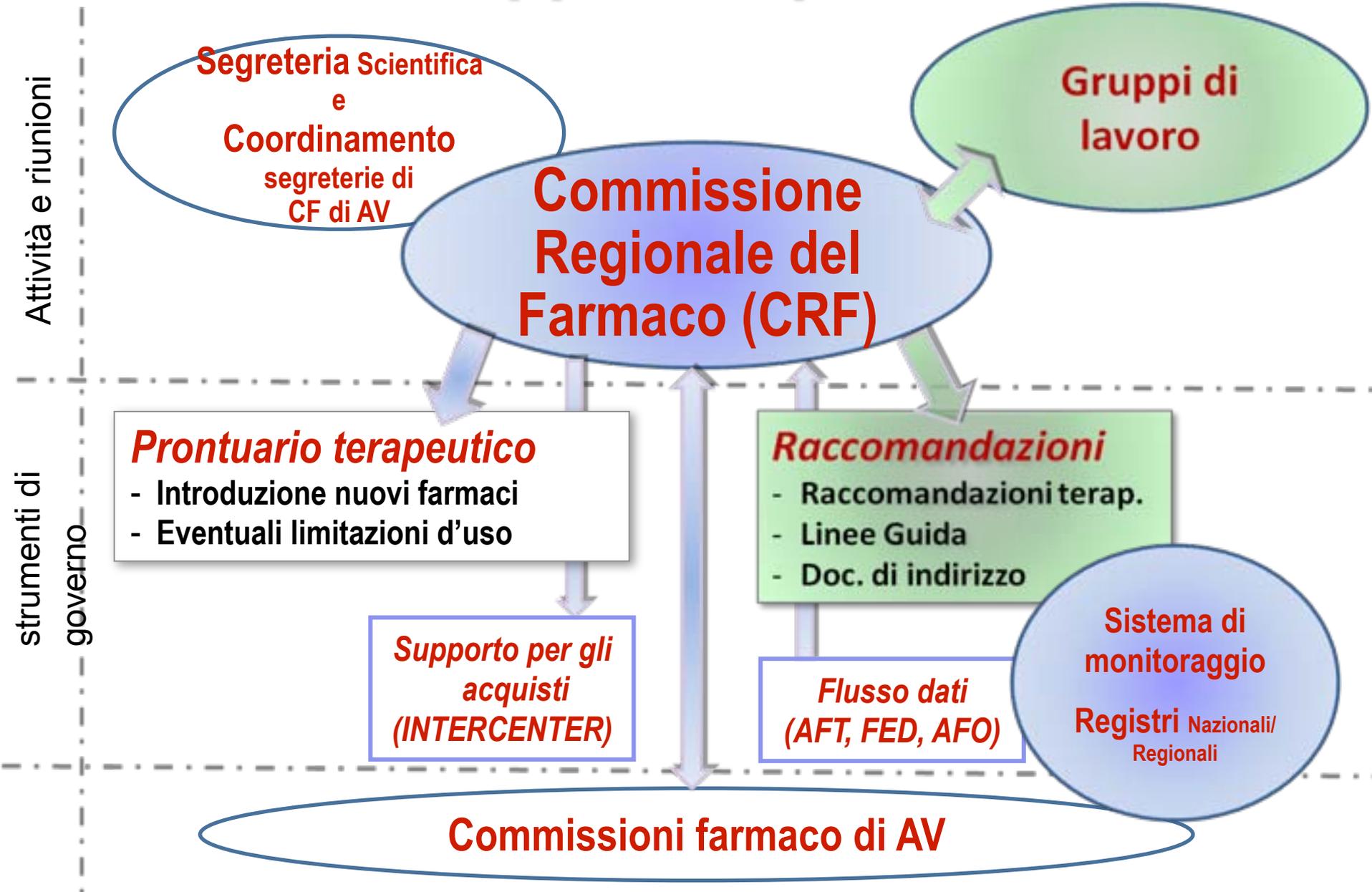
criteri AIFA per la sospensione dei trattamenti alla rivalutazione obbligatoria dopo 6 mesi di terapia)

- **a 18 mesi:** calo dell'FVC >16%
- **rapida progressione della malattia** (fase accelerata)

(Se il paziente supera la fase accelerata si può riprendere la terapia con Pirfenidone solo se i criteri funzionali tornano ad essere quelli presenti PRIMA della comparsa della fase accelerata o comunque sono quelli richiesti dalla scheda di monitoraggio AIFA)

- Diagnosi di neoplasia (polmonare o extrapolmonare)

Modello applicato per i farmaci



Gruppi di lavoro regionali



nel corso del 2013 sono state prodotte:

18 schede regionali di valutazione

12 raccomandazioni (GREFO)

4 documenti regionali

(LG terapeutiche o documenti di indirizzo)

I gruppi di lavoro operano attraverso

- *il Confronto* multidisciplinare/multiprofessionale al fine di individuare i quesiti/bisogni clinici
- *la condivisione* di un metodo comune di lavoro

I gruppi di lavoro operano attraverso

- *la produzione di raccomandazioni EB (poche), in tempi contenuti, condivise* e quando possibile definendone forza e direzione (*metodo GRADE*) in un *formato* riconoscibile e ripetibile
- *la definizione* di *indicatori* d'uso per monitorare l'adesione alle singole raccomandazioni rispetto ad un valore atteso.

Altri metodi di grading

Evidenze

Criteri di valutazione della qualità

Raccomandazione con grading (IA, IB, etc...)

GRADE

Evidenze

Votazione degli outcome

Qualità delle evidenze: stime di benefici & rischi, rischio di bias, trasferibilità, ...

Rapporto benefici / rischi, considerando costi, accessibilità e fattibilità

Raccomandazione forte o debole



Come si è iniziato

VOLUME 26 • NUMBER 7 • MARCH 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Developing Clinical Recommendations for Breast, Colorectal, and Lung Cancer Adjuvant Treatments Using the GRADE System: A Study From the Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna Oncology Research Group

Rossana De Palma, Alessandro Liberati, Giovannino Ciccone, Elena Bandieri, Maurizio Belfiglio, Manuela Ceccarelli, Maurizio Leoni, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Maurizio Marangolo, and Fausto Roila

A B S T R A C T

Purpose

In the area of anticancer drugs, the legitimate search for effective interventions can be jeopardized by the strong pressure for accelerated approval, which may hinder the full assessment of their benefit-risk profile. We aimed to produce drug-specific recommendations using an explicit approach that separates the judgments on quality of evidence from the judgment about strength of recommendations.

Materials and Methods

We used the GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system to develop recommendations for the use of specific anticancer drugs/regimens; 12 clinical

From the Agenzia Sanitaria Regionale Regione Emilia Romagna, Bologna; Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; Centro Valutazione Efficacia Assistenza Sanitaria, AUSL Modena; Centro Prevenzione Oncologica, Azienda Ospedaliera Molinette, Torino; Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Inbaro, Chieti, Italy; Azienda Sanitaria Locale Ravenna; and the Azienda Ospedaliero Policlinico, Perugia, Italy.

Submitted April 19, 2007; accepted

2. Scelta e classificazione degli outcomes

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

Score	Relative importance
1-3	Not important
4-6	Important but not critical
7-9	Critical

ESITI (OUTCOME) DI BENEFICIO

Sopravvivenza globale (overall survival)

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Intervallo libero da progressione (progression free interval)

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Tasso di risposta (response rate)

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Qualità della vita

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Altro esito definito dal panel AFON

Specificare: _____

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Altro esito definito dal panel AFON

Specificare: _____

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

ESITI (OUTCOME) DI TOSSICITA' / RISCHIO NON FARMACO SPECIFICI

Mortalità correlabile al trattamento

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Tossicità di grado III o IV

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Interruzione in assenza di progressione di malattia

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Neutropenia di grado IV

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Altro esito definito dal panel AFON

Specificare: _____

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

Altro esito definito dal panel AFON

Specificare: _____

Non essenziale per la decisione 1 2 3 4 5 6 7 8

pemetrexed

ESITI (OUTCOME) DI TOSSICITA' / RISCHIO SPECIFICI PER BEVACIZUMAB

Eventi trombotici

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

Perforazione gastro-intestinale

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

Sanguinamento di grado III o IV

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

Iperensione

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

Altro esito definito dal panel AFON

Specificare: _____

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

Altro esito definito dal panel AFON

Specificare: _____

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

Il disegno dello studio: importante ma non basta

- I primi sistemi di grading della qualità delle evidenze si concentravano quasi esclusivamente sul disegno/tipo di studi
- Gli studi randomizzati forniscono in generale (in particolare per l'efficacia) una qualità delle evidenze più alta degli studi osservazionali, quindi:
 - Gli RCT partono da una qualità alta
 - Gli studi osservazionali partono da una qualità bassa
- Ci sono comunque diversi altri fattori da considerare per aumentare o abbassare la qualità delle evidenze

Criteri per l'aumento (upgrading) o la diminuzione (downgrading) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove

Qualità delle prove	Disegno di studio	Diminuire la categoria di attribuzione se:	Aumentare la categoria di attribuzione se:
ALTA	Studio randomizzato	<p>Validità dello studio (rischio di <i>bias</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Limitazioni gravi - 2 Limitazioni molto gravi 	<p>Associazione intervento-outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> + 1 Associazione forte (se RR* >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile) + 2 Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10) <p>RR= risk ratio o rischio relativo = rischio nel gruppo degli esposti/rischio nel gruppo dei non esposti.</p> <p>RRR=relative risk reduction</p> <ul style="list-style-type: none"> + 1 Evidenza di gradiente dose-risposta <p>+ 1 Tutti i possibili fattori di confondimento e bias avrebbero ridotto l'effetto osservato (o avrebbero suggerito un effetto spurio se non si fosse osservato alcun effetto)</p>
MODERATA		<p>Incoerenza (<i>Inconsistency</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Grave incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito - 2 Incoerenza molto grave dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito 	
BASSA	Studio osservazionale	<p>Trasferibilità dei risultati (<i>Indirectness</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Alcune incertezze - 2 Importanti incertezze 	
MOLTO BASSA		<p>Imprecisione o dati insufficienti (<i>Sparse data</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Imprecisione grave - 2 Imprecisione molto grave <p>Pubblicazione selettiva dei dati (<i>Publication and reporting bias</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Fortemente sospettabile - 2 Molto fortemente sospettabile 	

* RR = Risk ratio; RRR = Riduzione del rischio relativo

Il grading della qualità delle evidenze

ALTA

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

MODERATA

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

BASSA

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

MOLTO BASSA

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

Forza della raccomandazione

Quanto siamo sicuri che gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superano i potenziali rischi



Effetti positivi

- Benefici sulla salute
- Minor impegno assistenziale (burden)
- Risparmi

Effetti negativi

- Rischi sulla salute
- Maggiore impegno assistenziale (burden)
- Maggiori costi

Forza di una raccomandazione

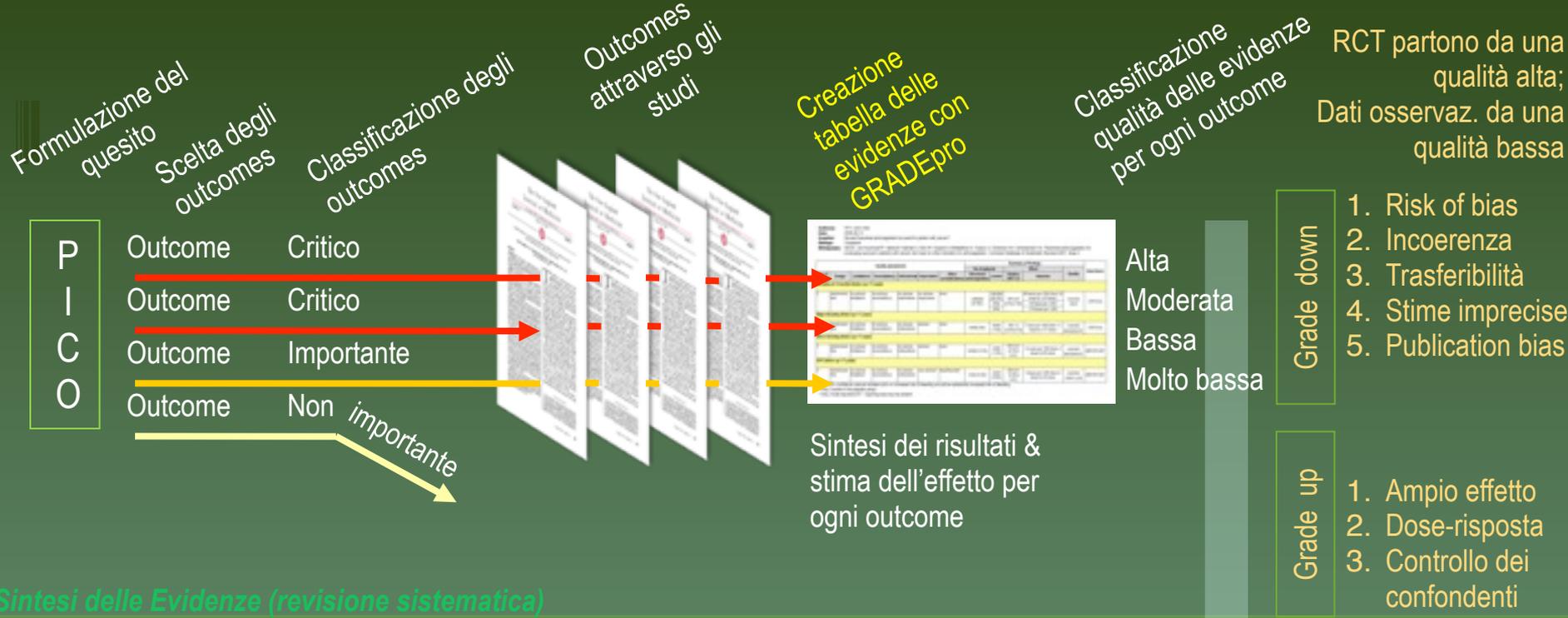
Anche se il grado di sicurezza (degli effetti benefici e dei rischi di un intervento) è un continuum, il GRADE ha proposto di usare due categorie: **direzione** (positiva e negativa) e **forza** (forte e debole)

- **Raccomandazione forte**: il panel ritiene che gli effetti desiderabili della aderenza a una raccomandazione siano superiori agli effetti indesiderabili
Si raccomanda

- **Raccomandazione debole**: il panel conclude che gli effetti desiderabili della aderenza a una raccomandazione probabilmente sono superiori a quelli indesiderabili, ma non ne è sicuro.
Si suggerisce


Implicazioni di una raccomandazione forte

- **Pazienti:** La maggior parte dei pazienti ben informati vorrebbero ricevere l'intervento raccomandato
- **Clinici:** La maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l'intervento raccomandato
- **Policy makers:** La raccomandazione potrebbe diventare uno standard e un possibile indicatore



Formulazione di Raccomandazioni (Linee guida)

Formulare Raccomandazioni:

- A favore o contro (direzione)
- Forte o debole (forza)

Considerando:

- Qualità delle evidenze
- Rapporto Benefici/Rischi
- Valori e preferenze

Rivedere se necessario considerando:

- L'uso delle risorse (costi)



Valutazione **complessiva** della **qualità delle evidenze**
 Considerando la qualità delle evidenze più bassa degli **outcome critici**

- Racc. **Positive forti**
- Racc. **Positive deboli**
- Racc. **Negative deboli**
- Racc. **Negative forti**



Farmaci oncologici: un esempio di raccomandazione

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Magrini Nicola - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)
Ardizzoni Andrea - Oncologia, Az. Osp. di Parma
Banzi Maria Chiara - Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)
Boni Corrado - Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia
Borghi Athos - Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena
Cioni Giorgio - Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena
Cavanna Luigi - Oncologia, Ospedale di Piacenza
Frassoldati Antonio - Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara
Frezza Giovanni - Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna
Ibrahim Toni - Oncologia, IRST Meldola (FC)
Leoni Maurizio - Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna
Longo Giuseppe - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena
Manghi Iva - Direzione Sanitaria, Reggio AUSL, Reggio Emilia
Tassinari Davide - Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini
Valenti Danila - Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna
Viani Nilla - Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena
Zamagni Claudio - Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna

Segreteria Scientifica GReFO (c/o Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale—ER)

Magrini Nicola - Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)
Banzi Maria Chiara - Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)
Longo Giuseppe - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena
Magnano Lucia - Farmacista, Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)
Barbara Paltrinieri - Editing e impaginazione, Area Sviluppo delle Professionalità per l'Assistenza e la Salute Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna
Carati Daniela — Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna
Sapigni Ester — Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna
Trapanese Maria — Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna



Raccomandazioni evidence-based

Everolimus
*Nel carcinoma mammario avanzato
dopo il fallimento di terapia con antiaromatasi*

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 25
Settembre 2013

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali



Quesito clinico

Nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo è raccomandabile l'utilizzo di everolimus in associazione ad exemestane?

Raccomandazione

Negativa debole

Nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica, dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, everolimus in combinazione con exemestane **non dovrebbe essere utilizzato nella maggior parte delle pazienti** dopo una prima linea di trattamento ormonale.

Raccomandazione formulata sulla base di:

*evidenze considerate di qualità: **bassa** ★★☆☆*

*rapporto benefici/rischi: **incerto** 😐*

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede che il farmaco everolimus in associazione ad exemestane potrebbe essere **utilizzato in una minoranza di pazienti (30-40%)**, affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica. L'indicatore tiene conto del fatto che i dati di efficacia derivano da uno studio su una popolazione pluritratata, come mostrato dalla sopravvivenza ridotta (2.9 mesi) ottenuta nel braccio di controllo trattato con exemestane, trattamento che non è stato considerato da tutti adeguato rispetto agli standard attuali. Ciò traspare anche dalle votazioni, in cui il Panel risulta sostanzialmente diviso nel suo giudizio finale.

Strength of recommendations and expected use

Strength	Definition and implications	Expected use
<i>Strong positive</i>	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
<i>Weak positive</i>	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%
<i>Weak negative</i>	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%
<i>Strong negative</i>	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

Recommendations and expected adoption rate

Strength

Definition and implications

Expected adoption rate

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 ...

> 60-70%

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.

< 5%

Everolimus

Nel carcinoma mammario avanzato dopo il fallimento di terapia con antiaromatasi

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Studio Bolero-2. Baselga J et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone- Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9

Studio di fase III in doppio cieco di superiorità, interessante 724 pazienti, PS0-2, di età media 62-61 anni, affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, andato in progressione ad un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, sia in fase adiuvante che metastatica, randomizzate 2:1 a ricevere exemestane + everolimus o exemestane + placebo. L'obiettivo era la PFS che è risultata ad un'analisi ad interim di 6.9 mesi vs 2.8 mesi per il braccio con l'associazione. La valutazione di efficacia centralizzata ha confermato il dato con un miglioramento di 6.5 mesi a vantaggio del braccio con l'associazione. La tossicità di grado 3-4 più frequente è stata la stomatite (8% nel braccio con everolimus vs 1% nel braccio con solo antiaromatasi) seguita da anemia (6% vs <1%), dispnea (4% vs 1%), iperglicemia (4% vs <1%), fatigue (4% vs 1%) e polmonite (3% vs 0%).

Vi è un unico trial in cui la popolazione è eterogenea per il numero di linee di trattamento precedentemente effettuate. E' sostanzialmente una popolazione pluritratata e la progressione libera da malattia ottenuta dal braccio in trattamento con il solo exemestane, 2.8 mesi a fronte dei 6.9 mesi ottenuti con la combinazione, sembra darne la conferma. Pertanto il comparator non pare adeguato per questo setting di pazienti, ponendo problemi di trasferibilità dei risultati nella pratica clinica, dal momento che si ritiene siano disponibili, per la popolazione a cui è rivolta la raccomandazione, trattamenti più efficaci (Faslodex, monochemioterapia). Il Panel ha pertanto deciso di ridurre la qualità delle evidenze di due punti.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel BASSA.**

Everolimus

Nel carcinoma mammario avanzato dopo il fallimento di terapia con antiaromatasi

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

*Bilancio
Benefici rischi*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **incerto**. (votazione: 10 incerto; 4 favorevole)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. (votazione: 8 negativa debole; 5 positiva debole; 1 positiva forte).

Farmaci oncologici: il metodo paga

Indicazione approvata

- da FDA nel febb 2008 con formula accelerata
- da EMA nel sett. 2009

Documento PTR n.99

Raccomandazioni d'uso

**Tumore mammario metastatico
(I linea di terapia)**

Bevacizumab

Raccomandazioni d'uso n. 5/2010

Rev. luglio 2011

Il bevacizumab in 1° linea nel carcinoma mammario metastatico

Sintesi Raccomandazione

Dicembre 2009

Quesito clinico

Nei pazienti con tumore mammario metastatico è raccomandabile la chemioterapia di prima linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel?

Raccomandazione

Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel NON deve essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia.

(Raccomandazione negativa forte, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto)

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il Panel prevede un utilizzo di bevacizumab, in aggiunta a paclitaxel, inferiore al 5% dei pazienti affetti da tumore mammario metastatico in prima linea.

Le motivazioni

La qualità delle evidenze

è stata giudicata **MODERATA** per motivi di *incoerenza tra gli studi disponibili* in termini di entità del beneficio dimostrato sulla PFS. Seppur l'aumento della PFS con bevacizumab, è risultato statisticamente significativo in tutti gli studi, l'entità della differenza è stata di circa 6 mesi (5.9 mesi) nello studio in aperto (Miller NEJM 2007) e di circa due mesi (1.9 mesi) nello studio in cieco (AVADO, JCO 2008).

Il bilancio Beneficio/Rischio

è stato considerato **INCERTO**. Oltre all'incoerenza tra gli studi in termini di entità del beneficio (PFS), il Panel ha rilevato che in nessuno studio l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia ha comportato un aumento della sopravvivenza globale. La tossicità farmaco-specifica si è mostrata in linea con quella registrata negli studi precedenti (incidenza maggiore di eventi nel gruppo bevacizumab: ipertensione, proteinuria).

RACCOMANDAZIONE → NEGATIVA FORTE

La raccomandazione è stata definita dal Panel come negativa forte (vedi votazione a fianco)

Incerti: 6

Sfavorevoli: 5

Negativa forte: 10

ND:1

La fine della storia

A dicembre 2010

EMA ha ritirato l'indicazione del farmaco quando associato a docetaxel (perché i dati a supporto non mostravano più un profilo beneficio/rischio favorevole),

FDA invece, a fronte dei benefici modesti mostrati complessivamente dal farmaco ne ha ritirato l'indicazione, nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, indipendentemente dallo schema chemioterapico di associazione.

farmaci oncologici CNN: il caso del pertuzumab

*C nn:
(farmaci non negoziati)*



 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Pertuzumab
Nel carcinoma mammario avanzato
HER2/neu positivo
(I linea di terapia)

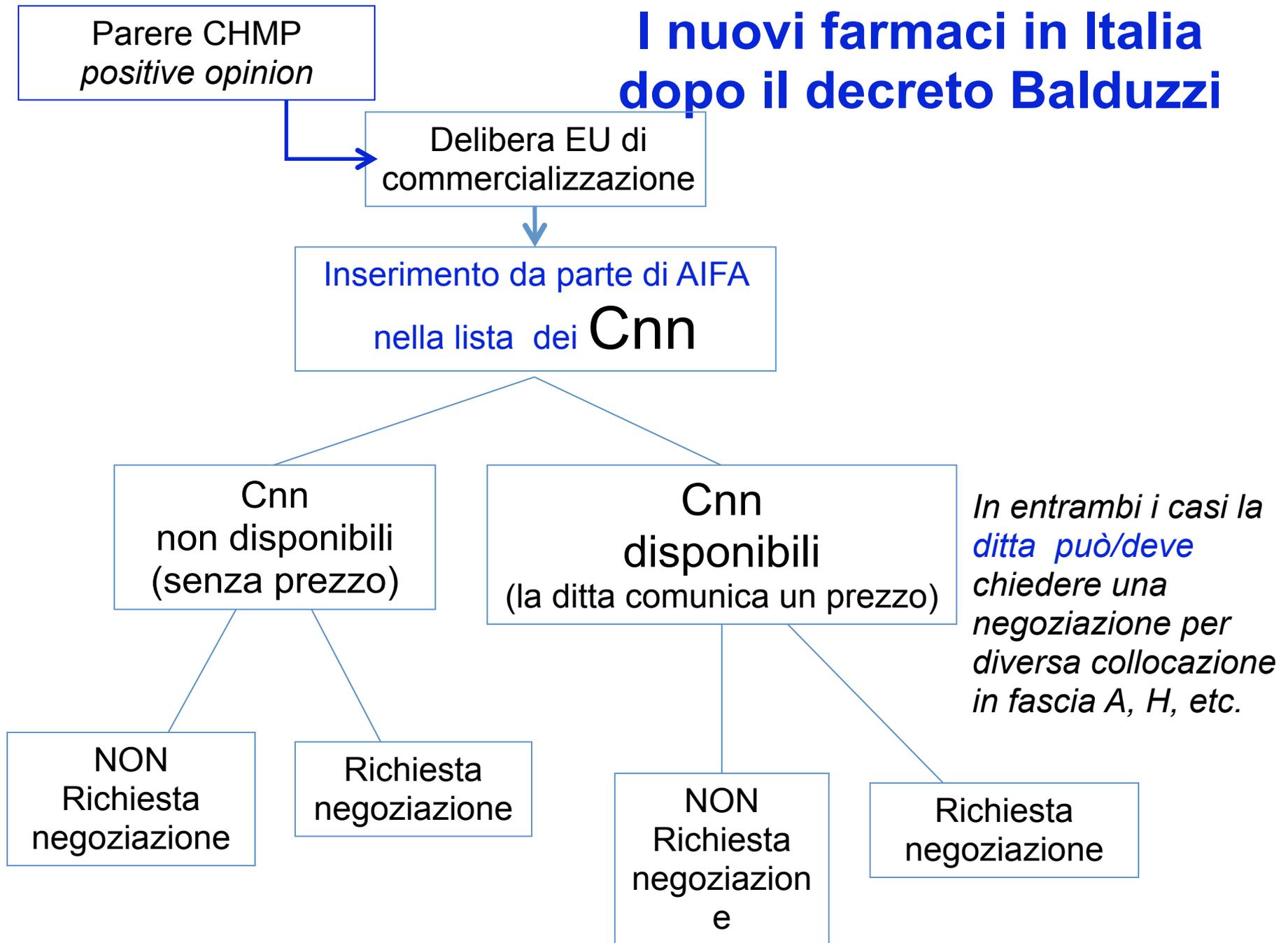
A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

Raccomandazione d'uso n. 24
Settembre 2013

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

 Regione Emilia-Romagna

I nuovi farmaci in Italia dopo il decreto Balduzzi



CRF e farmaci Cnn: quando e come valutarli

Cnn

~~Cnn~~
non disponibili
(senza prezzo)

Cnn
disponibili
(con prezzo)

~~NON~~
Richiesta
negoziiazione

Richiesta
negoziiazione

Criteria

- Assenza di alternative terapeutiche
- Entità dei benefici



Quesito clinico

E' raccomandabile l'utilizzo di pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2/neu positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica?

Raccomandazione

**Positiva
forte**

Nelle donne affette da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HER2/neu positivo, non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica, l'impiego di pertuzumab in associazione con trastuzumab e docetaxel **dovrebbe essere utilizzato** nella maggior parte delle pazienti che utilizzano trastuzumab nel trattamento del tumore della mammella metastatico.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di pertuzumab in associazione a trastuzumab e docetaxel in almeno il 70% delle pazienti affette da carcinoma mammario avanzato, HER2/neu positivo, tenendo conto che in assenza di malattia viscerale, dai dati dello studio registrativo, l'aggiunta di pertuzumab non sembra migliorare l'efficacia del trattamento standard.

Farmaci C nn: indicazioni RER per l'accessibilità

POSITIVA FORTE	POSITIVA DEBOLE	NEGATIVA DEBOLE	NEGATIVA FORTE
<p>Dovrà essere presentata una richiesta alle CF di Area Vasta o ai NOP con una relazione che dimostri</p> <ul style="list-style-type: none">• il rispetto delle raccomandazioni CRF• l'assenza di reali alternative terapeutiche. <p>Tale prassi è necessaria in quanto si tratta di un utilizzo di un farmaco extra LEA</p>			<p>Le richieste di utilizzo non saranno considerate</p>
<p>L'accessibilità al farmaco sarà garantita.</p>	<p>Dopo aver valutato la relazione prodotta sul singolo caso le CF o i NOP si esprimeranno rispetto alla richiesta coerentemente con il grading della raccomandazione ed il conseguente uso atteso.</p>	<p>Dopo aver valutato la relazione prodotta sul singolo caso le CF o i NOP si esprimeranno rispetto alla richiesta coerentemente con il grading della raccomandazione. Poichè per tale livello di raccomandazione ci si attende un utilizzo limitato, l'autorizzazione sarà da riservare a pazienti estremamente selezionati.</p>	
<p>Acquisto locale (non regionale)</p>			

I nuovi anticoagulanti orali (NAO)

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

S. Bianchi - **Farmacista** AOU Ferrara
G. Centenaro - **Medico di Medicina Generale** AUSL Piacenza
G. Di Pasquale - **Cardiologo** AUSL Bologna
G. Ermini - **Medico di Medicina Generale** AUSL Bologna
D. Imberti - **Internista** AUSL Piacenza
I. Iori - **Internista** AOSP Reggio Emilia
A. Lazzari - **Medico di Medicina Generale** AUSL Rimini
R. Manfredini - **Internista** AOU Ferrara
N. Magrini - **Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale regionale RER**
A. M. Marata - **Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER**
M. Marietta - **Esperto della coagulazione** AOU Modena
L. Martelli - **Servizio politica del farmaco RER**
C. Manotti - **Dirigente medico** AOU Parma
P. Manotti - **Cure primarie** AUSL Reggio Emilia
A. Navazio - **Cardiologo** AUSL Reggio Emilia
M. Ongari - **Cardiologo** AUSL Bologna
L. Orselli - **Cardiologo specialista ambulatoriale USL Bologna**
G. Piovaccari - **Cardiologo** AUSL Rimini
G. Re - **Internista** AUSL Ravenna
G. Palareti - **Esperto della coagulazione** AOU Bologna
G. Poletti - **Laboratorista** Area Vasta Romagna
G. Stagni - **Direttore Sanitario** AUSL Forlì
E. Tiraferri - **Esperto della coagulazione** AUSL Rimini
M. Trapanese - **Servizio politica del farmaco RER**
S. Urbinati - **Cardiologo** AUSL Bologna

Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)

*nella prevenzione del cardioembolismo
nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
della Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

È un documento a quesiti che affronta le seguenti problematiche:

- Indicazione alla anticoagulazione nell'ambito della FA;
- Indicazioni e controindicazioni ai nuovi anticoagulanti (NAO);
- Indicazioni e controindicazioni ai vecchi anticoagulanti (AVK);
- I percorsi assistenziali, le regole per la prescrizione e per la dispensazione.

e di indirizzo
sul ruolo
orali (NAO)

cardioembolismo
ale non valvolare

ro multidisciplinare
one Emilia-Romagna

che Sociali

La struttura del documento

Il quesito, la raccomandazione, gli indicatori

Quesito 2

Nei pazienti con AFV, come scegliere?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze, ritiene che il trattamento con AVK sia la scelta preferibile.

1. Nei pazienti già in trattamento con AVK, la percentuale dei controlli in range di TTR deve essere > 60%.

- difficoltà logistico-organizzativa cliniche particolari che rendono difficile l'attuazione delle strategie definite nelle linee guida;
- difficoltà nell'aggiustamento del dosaggio (es. < 8,25 mg/sett. warfarin; < 6 mg/sett. dabigatran);
- comparsa di emorragie maggiori.

2. Nei pazienti di nuova diagnosi nei quali il rischio di ictus è elevato, il trattamento con AVK è la scelta preferibile.

- difficoltà logistico-organizzativa che rendono difficile l'attuazione delle strategie definite nelle linee guida;
- condizioni cliniche particolari che rendono difficile l'attuazione della terapia con AVK;
- pazienti ad alto rischio di ictus;
- progressa emorragia intracranica o emorragia intracranica non emorragica (es. presenza di emorragie intracraniche);
- FA di nuova diagnosi da sottoporre a trattamento.

* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

INDICATORI (avvertendo la disponibilità)

Pazienti già in trattamento con AVK per AFV
Numeratore: pazienti con AFV in trattamento con AVK
Denominatore: pazienti con AFV in trattamento con AVK

Stabilità ottenuta per il secondo semestre
compresa fra il 5% e il 15% dei soggetti in trattamento con AVK per AFV.
Risultato atteso per il 2014 e il 2015, il 10%.

NUOVI PAZIENTI IN FA NON VALUTARE (FA NAO)
Numeratore: nuovi pazienti (nao) con AFV in trattamento con AVK
Denominatore: nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali

Stabilità ottenuta per il secondo semestre
di anticoagulanti orali.
Risultato atteso per il 2014 e il 2015, il 10%.

I dati utili saranno quelli della base dati regionale.

Regione Emilia-Romagna

Commenti alle singole raccomandazioni

► **Pazienti già in trattamento con AVK** se negli ultimi 6 mesi il TTR è < 60%, o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è < 50%.

La qualità del controllo della terapia con AVK, intesa come Time in Therapeutic Range (TTR), è un elemento che condiziona in modo determinante l'efficacia e la sicurezza di tale trattamento. Nella Regione Emilia-Romagna (RER) il dato sulla qualità della terapia con AVK è disponibile solo per una quota relativamente piccola dei pazienti. Infatti, dai dati di consumo dei farmaci nella RER la prevalenza dei pazienti in terapia con AVK per qualunque indicazione è pari all'1,9% della popolazione generale (nel 2008 erano in trattamento con AVK circa 84.000 paz.). Questo dato è in linea con la prevalenza riscontrata nella provincia di Parma, nella quale esiste un unico data base provinciale dei pazienti in terapia con AVK, nel quale per una popolazione provinciale di 445.283 individui risultano 9.194 soggetti in terapia anticoagulante orale (TAO) (per tutte le diverse indicazioni), pari ad una prevalenza di utilizzo del 2,1%. Nonostante questa ampia diffusione della TAO, sono disponibili dati affidabili sulla qualità del trattamento solo per meno della metà dei pazienti che assumono AVK nella RER: come detto, la rilevazione su 13 centri che aderiscono al controllo di qualità della PCSA, pari a 31.577 pazienti, mostra per i pazienti in TAO per FA dopo il 3° mese dall'inizio del trattamento, un

Regione Emilia-Romagna

Commento ad ogni raccomandazione

Time in Therapeutic Range (TTR)

rapia con AVK attraverso l'adozione di appropriati strumenti di supporto (Australian Government Department of Health and Ageing 2012). Il GdL auspica quindi l'attuazione di un sistema di monitoraggio regionale dei trattamenti antitrombotici, aperto a tutti i soggetti che prescrivono tali terapie, con l'obiettivo finale di ridurre la variabilità fra soggetti prescrittori e di raggiungere un valore documentato di TTR medio per prescrizione almeno del 60%. Il GdL, alla luce di quanto espresso sopra, suggerisce

In sintesi,

L'analisi dei dati degli studi registrativi mostra che c'è un vantaggio del NAO rispetto al warfarin in termini di cTTR. Nello stesso tempo in presenza di valori elevati di cTTR, la riduzione delle emorragie maggiori scompaie. I NAO sono per contro associati a minor incidenza di warfarin anche in presenza di valori elevati di cTTR.

Regione Emilia-Romagna

quindi in TTR < 60%. Tale scelta dovrà essere valutata in un'ottica di sicurezza e di efficacia. In linea con quanto espresso sopra, suggerisce

In sintesi

► **Difficoltà logistico-organizzativa** ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR (tale scelta dovrà essere valutata in un'ottica di sicurezza e di efficacia).

Il GdL concorda che i NAO possono costituire un'opportunità per un efficace trattamento anticoagulante anche per i pazienti finora esclusi dal trattamento con AVK per problematiche organizzative, ma che ciò non deve modificare la attuale pratica clinica che mantiene negli AVK il trattamento di riferimento sia nei pazienti naive sia in quelli in trattamento.

Il GdL suggerisce quindi cautela e attenta valutazione di ogni singolo caso prima di prescrivere il passaggio al NAO di pazienti in terapia con AVK (regoli con monitoraggio domiciliare, verificando preliminarmente che essi possono avere un adeguato e continuo monitoraggio sia dal punto di vista medico che da quello familiare).

L'identificazione puntuale di questi pazienti deve avvenire da parte di ogni Azienda Sanitaria mediante criteri espliciti e che tengano conto, oltre che della situazione organizzativa locale, di criteri di sicurezza dei pazienti, di accessibilità delle cure e di equità nei trattamenti.

Sarà compito delle singole Aziende Sanitarie identificare il percorso di presa in carico dei pazienti in trattamento anticoagulante e l'articolazione territoriale della rete per la gestione di tali terapie, che dovrà essere modellata a livello locale su scala geografica con estensione riportata alle esigenze specifiche.

Per ogni punto della rete devono essere definiti i setting assistenziali, i responsabili coinvolti e le modalità di interazione fra gli operatori interessati. La realizzazione della rete locale e le sue caratteristiche dovranno

Regione Emilia-Romagna

Il parere del GdL

non essere esplicitate in un documento applicativo locale prodotto da ogni Azienda Sanitaria.

Per quanto riguarda i pazienti costretti ad un monitoraggio domiciliare della TAO, il GdL, pur consapevole dei rilevanti problemi logistico-organizzativi che tali pazienti pongono alle strutture sanitarie, ritiene doveroso ricordare che si tratta per lo più di pazienti anziani, con numerose comorbidità e complessivamente fragili, vale a dire una popolazione poco o nulla rappresentata negli studi registrativi, e per la quale rischi e benefici del NAO rispetto agli AVK rimangono ancora da dimostrare con sicurezza. Inoltre il monitoraggio periodico dell'INR può costituire in questi pazienti una utile opportunità di verifica dello stato generale di salute.

► **Comparsa di emorragie maggiori** in corso di INR sovra terapeutico

Il rischio di emorragia maggiore aumenta come noto in modo quasi esponenziale con l'aumentare del valore di INR (Kreling D et al. 2012; Ageno W et al. 2012), ed è possibile che alcune delle condizioni cliniche che più frequentemente si associano a sovra-dosaggio degli AVK (ad es. scompenso cardiaco) possano rappresentarsi più volte in alcuni pazienti. In questi soggetti, qualora i valori sovrat terapeutici di INR siano associati ad emorragie maggiori, i NAO possono costituire una ragionevole alternativa terapeutica agli AVK.

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

INDICATORI (*ipotizzando la disponibilità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA*)

Pazienti già in trattamento con AVK per FANV

Numeratore: pazienti con FANV che passano da AVK a NAO.

Denominatore: pazienti con FANV in trattamento con AVK (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con AVK).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: il passaggio a NAO dovrebbe riguardare una quota di pazienti compresa fra il 5% e il 15% dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

Risultato atteso per il 2014 e il 2015: il passaggio a NAO dovrebbe riguardare il 5% all'anno dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

Nuovi pazienti in FA non valvolare (FANV)

Numeratore: nuovi pazienti (*naive*) con FANV trattati con NAO.

Denominatore: nuovi pazienti trattati con anticoagulante orale per FANV (calcolati come i 2/3 del totale dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: i NAO potranno rappresentare il 15% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

Risultato atteso per il 2014 e il 2015: i NAO potranno rappresentare il 30% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

I dati utilizzati saranno quelli della banca dati dei flussi amministrativi regionali (AFT+FED).



I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

nella fibrillazione atriale non valvolare

L'impiego delle terapie anticoagulanti è molto diffuso: dai dati di consumo emerge che in Emilia Romagna ne fa uso l'1,5% della popolazione. La buona organizzazione dei cosiddetti "Centri TAO" consente di mantenere livelli efficaci di anticoagulazione nella maggioranza dei pazienti. I dati regionali disponibili provenienti dai Centri TAO indicano un Time in Therapeutic Range (TTR) del 69% mentre nulla si sa del livello di trattamento dei pazienti seguiti al di fuori dei Centri.

Dopo decenni nei quali l'effetto anticoagulante è stato ottenuto con gli sperimentatissimi antagonisti della Vitamina K (AVK), sono entrati nell'uso clinico corrente nuovi anticoagulanti orali (NAO) che pur presentando caratteristiche farmacologiche differenti conseguono il medesimo effetto terapeutico.

Per la riconosciuta efficacia degli AVK nel ridurre eventi embolici e mortalità, gli studi registrativi hanno utilizzato tali farmaci come confronto, con disegni sperimentali che avevano come primo obiettivo di dimostrare la non inferiorità rispetto agli AVK.

Al di là di tutti i "pro" e i "contro" legati alle loro caratteristiche, resta la inevitabile minore esperienza rispetto agli AVK, legata ad un utilizzo relativamente limitato nel tempo.

Questo **Pacchetto Informativo** intende analizzare i principali studi pubblicati sugli effetti dei NAO in pazienti con **fibrillazione atriale non valvolare (FANV)**, evidenziando potenziali pregi e possibili criticità connesse al loro impiego nella pratica clinica.



Nell'**Inserito** allegato, oltre alla sistematica delle potenziali interazioni note al momento, sono inseriti i punteggi clinico-anamnestico e di valutazione del rischio embolico ed emorragico adozione, rappresenta uno strumento decisamente importante nella pratica clinica.

Non vengono qui considerate le formulazioni e le problematiche cliniche legate ad altre indicazioni dei NAO.

Nelle pagine successive...

Raccomandazioni Gruppo di Lavoro Regionale per l'uso

Della farmacologia alla pratica:

- NAO e AVK a confronto
- NAO analoghi e differenze

Procedure diagnostiche invasive ed interventi chirurgici: raccomandazioni pratiche

Le risposte che mancano ancora

Debuttrax: lo studio RE-LY

Rivaroxaban: lo studio ROCKET

Aprexiban: lo studio ARISTOTLE

Pericoli per la prescrizione e l'erogazione dei NAO

Conduttori

Bibliografia



Criteri per le scelte di gestione nei pazienti affetti da fibrillazione atriale

Strumenti per la valutazione del rischio embolico ed emorragico e interazioni farmacologiche

La fibrillazione atriale (FA) è associata a rischio aumentato di ictus ischemico di circa 4 o 5 volte, esso aumenta con l'età avanzata (oltre 80 anni). La quantificazione del rischio di ictus, anche se inevitabilmente approssimativa, risulta ugualmente importante nella valutazione del rapporto beneficio/rischio di ogni intervento preventivo e - in particolare in questo caso - nella valutazione della trasferibilità dei risultati degli studi al singolo paziente. La quantificazione del rischio avviene mediante il calcolo di punteggi (score) basati su studi epidemiologici. I vari fattori noti di rischio sono stati presi in esame in varie popolazioni e seguendo l'evoluzione dei pazienti nel tempo è stato possibile individuare i criteri da utilizzare nel calcolo dello score per la stima del rischio embolico del singolo paziente.

Gli score disponibili:

CHADS₂: è il primo strumento elaborato in base alla analisi degli esiti embolici in una popolazione ampia di individui a rischio (vedi pag 2).

CHA₂DS₂-VASc: specifico per i pazienti in FA. Per l'analisi della trasferibilità dei risultati degli studi andrebbe utilizzato lo strumento usato per la selezione dei pazienti: in genere è stato utilizzato lo score CHADS₂ (vedi pag 2).

HAS-BLED: per la valutazione del rischio emorragico individuale. E' basato su uno studio osservazionale che ha seguito per un anno pazienti con FA calcolando l'incidenza di eventi emorragici maggiori in rapporto alla presenza di fattori di rischio (vedi pag 3).



Ad ogni punteggio ottenuto nei vari score corrisponde una quantificazione di rischio espressa in eventi/anno e - confrontando i risultati sul rischio embolico con quelli del rischio emorragico - è possibile estrapolare un **profilo beneficio/rischio** individualizzato. Questi indici, potenzialmente utili nella pratica, sono stati anche investiti di una funzione regolatoria secondo le determinazioni AIFA, ma dovrebbero sempre essere filtrati dal giudizio complessivo del clinico.

Numerosi farmaci possono interferire coi NAO: a pag 4 è riportato un elenco delle principali interazioni note.

un pacchetto informativo per gli MMG

Un documento per i pazienti (tascabile)



Dabigatran etexilato
(Pradaxa®)

Informazioni per i pazienti

e segua scrupolosamente le indicazioni del suo medico

AGENZIA REGIONALE DELLA SANITÀ
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA



Rivaroxaban
(Xarelto®)

nella fibrillazione atriale non valvolare

Tessera informativa individuale

Prima di iniziare il Xarelto®
legga il contenuto di questo libretto
e segua scrupolosamente le indicazioni del suo medico

AGENZIA REGIONALE DELLA SANITÀ
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA

Regione Emilia-Romagna

La diffusione delle raccomandazioni

Attraverso:

- 2 incontri di presentazione ai clinici e ai farmacisti
- 1 corso di formazione per i “farmacisti facilitatori”
- la presentazione del documento nelle 3 Commissioni del Farmaco di Area Vasta
- l’organizzazione di incontri con i MMG per una diffusione capillare delle raccomandazioni/informazioni
- la predisposizione di uno slide kit per i formatori

I nuovi antivirali per l'epatite C

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci per l'epatite cronica C RER

Epatologi/Infettivologi

Andreone P. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Arlotti M. (Azienda USL di Rimini)
Ballardini G. (Azienda USL di Rimini)
Cioni G. (Azienda USL di Modena)
Ferrari C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)
Massari M. (Azienda Ospedaliera di Reggio-Emilia)
Verucchi G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Villa E. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Farmacisti

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)

Metodologia e coordinamento

Nonino F. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)
Magrini N. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)
Marata A.M. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

Supporto bibliografico

Bassi C. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)
Trapanese M. (Servizio Politica del Farmaco)



Linee guida terapeutiche /6

Trattamento della epatite cronica C nell'adulto

*con particolare riferimento
alle indicazioni di
Boceprevir e Telaprevir*

A cura del Gruppo multidisciplinare
sui Farmaci per l'epatite cronica C
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Linee guida terapeutiche n.6
Maggio 2013

I nuovi antivirali per l'epatite C

Quesito 3

Nei pazienti adulti HCV positivi **naïve** in cui è stato deciso di iniziare un trattamento farmacologico, quali sono i criteri sui quali basare una strategia terapeutica con:

- **attesa**
oppure
- **associazione duplice** (Peg-IFN + RBV)
oppure
- **associazione triplice** (Peg-IFN + RBV + boceprevir o telaprevir)?

Quali sono le scelte terapeutiche raccomandabili?

I nuovi antivirali per l'epatite C

Quesito 3: raccomandazioni generali

RACCOMANDAZIONI

Il gruppo di lavoro raccomanda:

A - i seguenti criteri sui quali basare una strategia terapeutica:

- ⇒ Tutti i pazienti adulti con epatite cronica HCV positivi che non sono mai stati sottoposti a un trattamento con antivirali debbono essere classificati/stadiati al fine di definire la strategia terapeutica più appropriata.
- ⇒ La biopsia è considerata utile per la stadiazione anche se eseguita nei 5 anni precedenti
- ⇒ Nei pazienti con epatite cronica da HCV e cirrosi scompensata (Child B-C) si raccomanda di non utilizzare interferone, ribavirina, boceprevir o telaprevir: il loro utilizzo non figura tra le indicazioni registrate poiché presenta un bilancio beneficio-rischio sfavorevole in quanto espone il paziente ad elevati rischi di severi effetti collaterali
- ⇒ Boceprevir e telaprevir non dovrebbero essere utilizzati nell'anziano (età >70 anni) se non in casi molto selezionati, considerando le condizioni generali del paziente, le patologie associate e le terapie in corso, in quanto:
 - l'età media dei pazienti inclusi negli studi clinici è notevolmente inferiore e le stesse schede tecniche sottolineano che negli studi non ci sono pazienti di età >65 anni
 - nel paziente anziano è frequente il riscontro di copatologie con politerapia associata, con conseguente rischio di interazioni farmacologiche, particolarmente frequenti con boceprevir e telaprevir
- ⇒ Tutti i centri prescrittori di farmaci per l'epatite C dovrebbero dotarsi di materiali informativi per i pazienti, da utilizzare per la condivisione tra medico e paziente nelle scelte terapeutiche riguardo a benefici attesi e ai rischi legati alla assunzione di questi farmaci.

I nuovi antivirali per l'epatite C

Quesito 3: *Naive* F0-F1

F0-F1

In pazienti con fibrosi di grado F0 o F1, salvo casi eccezionali, il trattamento non è raccomandato.

Il GdL raccomanda un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Nei rari casi in cui si sia posta l'indicazione al trattamento la scelta raccomandata è quella della associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia:

- in presenza di RVR si prosegue con associazione duplice secondo i protocolli standard;
- in assenza di RVR si passa alla associazione triplice, purché vi sia un calo della viremia ≥ 1 log. (*vedi allegato 3*) In caso contrario non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F0 o F1 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: **<5% dei pazienti trattati** con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F0 o F1.

I nuovi antivirali per l'epatite C

Quesito 3: Naive F2

F2

I pazienti con fibrosi di grado F2 (Ishak 3) dovrebbero essere trattati con associazione triplice solo in presenza di fattori prognostici di progressione di malattia o di attività necro-infiammatoria elevata (grading Ishak >10).

Il GdL raccomanda un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Nei casi in cui si sia posta l'indicazione al trattamento, si raccomanda (per entrambi gli IP) di iniziare con l'associazione duplice per 4 settimane, al termine delle quali viene controllata la viremia:

- In presenza di RVR si prosegue con associazione duplice secondo i protocolli standard.
- In assenza di RVR si passa alla associazione triplice, purché vi sia un calo della viremia ≥ 1 log. In caso contrario non si effettua alcuna terapia, e viene iniziato un monitoraggio clinico-strumentale periodico di lungo termine con rivalutazioni annuali.

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F2 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: <20% dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F2.

I nuovi antivirali per l'epatite C

Quesito 4: Naive F3-F4

F3-F4

Il trattamento con associazione triplice è raccomandato.

Pazienti in cui si raccomanda il *test di sensibilità all'interferone**: fibrosi di grado F4

Indicatore

Numeratore: pazienti (*naive+experienced*) con fibrosi di grado F3 o F4 trattati con associazione duplice o triplice.

Denominatore: totale dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice.

Risultato atteso: $\geq 75\%$ dei pazienti trattati con associazione duplice o triplice dovrebbero presentare una fibrosi di grado F3 o F4.

I farmaci biologici nell'artrite reumatoide

I quesiti individuati dal GdL sono:

1. Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva? Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione? Come definire il grado di attività dell' AR? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia? pag. 4
 2. Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (cDMARDs) o biologici (bDMARDs)? pag. 7
 3. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici? pag. 9
 4. Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF alfa? pag. 15
 5. Quale posto in terapia per rituximab pag. 30
 6. Quale posto in terapia per abatacept pag. 34
 7. Quale posto in terapia per tocilizumab pag. 37
 8. Quali cDMARDs possono essere utilizzati in alternativa al MTX? Qual è il ruolo della monoterapia con bDMARDs? pag. 50
 9. Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici? pag. 52
 10. Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico? pag. 53
 11. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaco biologico in caso di risposta positiva? pag. 55
- Bibliografia pag. 56



Linee guida terapeutiche /

Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici*

aggiornamento di dicembre 2013

A cura del Gruppo multidisciplinare
sui Farmaci Biologici

Direzione Generale Sanità e



Linee guida terapeutiche / 2

Trattamento sistemico
dell'Artrite Reumatoide nell'adulto
con particolare riferimento ai farmaci biologici

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

A cura del Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Dicembre 2013

I biologici nell'AR

Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i crite-

Analisi di:
- studi
- rev. sist.
- LG/ HTA

I biosimilari

- i rischi
- le precauzioni d'uso

- i costi
- gli indicatori

- Due studi in pazienti non responder a MTX. Benefici di certolizumab e gol-

I biosimilari degli anti-TNF

Per biosimilare si intende un medicinale ad un farmaco biologico o biotecnologico già stato autorizzato ed ha perso il suo processo produttivo (detto "biologico di riferimento" o "originale") che contiene il principio attivo che contiene il contenuto del medicinale biologico di riferimento. Tali medicinali vengono commercializzati allo scopo di mettere a disposizione un farmaco con le stesse caratteristiche terapeutiche dell'originale, ma ad un prezzo inferiore. La riduzione di prezzo è però che il patrimonio di conoscenze per l'originale è in gran parte trasferito al biosimilare senza dover produrre nuove evidenze. L'autorizzazione alla commercializzazione del biosimilare avviene esclusivamente attraverso l'EMA (European Drug Agency) nel corso degli ultimi dieci anni ha decesso numerosa serie di linee guida da seguire che costituiscono regole generali da applicare ad ogni modulo di caso registrativo di ogni nuovo farmaco particolare le regole che riguardano il processo produttivo e la qualità del farmaco prodotto sono che si applicano ad ogni nuovo farmaco quanto riguarda invece la sicurezza l'efficacia è previsto l'esercizio di controllo attraverso il quale vengono convalidati i dati del biosimilare rispetto a quello originatore. Per ogni classe di farmaci le linee guida stabiliscono, motivando i motivi, i criteri di confronto e necessario se il biosimilare può essere considerato equivalente. Tutto avviene in modo trasparente e i risultati delle valutazioni vengono pubblicati nel "European Public Assessment Report" (EPAR) disponibile sul sito (<http://www.ema.europa.eu/ema/>). Attualmente l'EMA ha autorizzato 10 biosimilari dell'infliximab, di prossima commercializzazione in Italia; saranno nei prossimi anni anche i biosimilari di certolizumab e adalimumab. Il CdL considera favorevolmente l'uso di biosimilari del cDMARDs nella pratica

dell' American College of Rheumatology (Singh 2012); tutte affermano che gli anti-TNF alfa sono da utilizzare alla pari pur riportando livelli

anche se i dati più affidabili sono desunti dai registri che per numerosità dei pazienti e tempi di osservazione sono in grado di individuare eventi anche rari o che compaiono dopo lunga esposizione. La metaanalisi che comprende il maggior numero di RCT e che presenta una qualità metodologica adeguata è quella della Cochrane Collaboration (Singh 2011). La revisione valuta la sicurezza di tutti i farmaci biologici attualmente disponibili (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, rituximab e tocilizumab). Essa comprende 563 RCT (50.015 pazienti) e 46 studi di estensione (11.954 pazienti). I principali risultati della metaanalisi sono i seguenti:
- I farmaci biologici sono associati ad un aumento degli eventi avversi, delle sospensioni del trattamento per eventi avversi e delle riattivazioni della tubercolosi rispetto ai controlli.
- La frequenza di eventi avversi gravi, di infezioni gravi, di infarti e di scompenso cardiaco congestizio per i biologici (considerati insieme) non è superiore al controllo.

Infine, sono molto recenti segnalazioni in letteratura di induzione di malattie autoimmuni da parte di questa classe di farmaci che paradossalmente costituiscono indicazioni potenzialmente alla loro prescrizione (Perez-Alvarez Curr Opin Rheumatol 2013). Di seguito viene presentata una breve descrizione della frequenza e delle caratteristiche dei principali EA legati alla interazione col sistema immunitario degli anti-TNF alfa.

Infezioni
Dalla metaanalisi di Singh precedentemente citata nonostante le relativamente piccole dimensioni del campione, certolizumab è risultato essere associato ad un significativo incremento di infezioni gravi rispetto al controllo

Costo di un anno di trattamento calcolato su prezzo ex factory, considerati gli sconti obbligatori per la cessione a strutture del SSN.

Adalimumab 40 mg sottocute ogni 2 settimane: 12.113 euro.

Certolizumab 1° anno di trattamento (40 mg sc alla settimana 0, 2, 4 e successivamente 200 mg sc ogni 2 settimane): 10.240 euro; 8.800 euro negli anni successivi al primo.

Etanercept sc 50 mg/settimana: 12.448 euro.

Golimumab sc 50 mg/mese: 11.678 euro.

Infliximab 1° anno di trattamento per un pz di 75 kg (3 mg/kg sc alla settimana 0, 2, 4 (2.990) poi ogni 8 settimane (5.980)): 8.970 euro; 6.480 euro negli anni successivi al primo.

1° anno di trattamento per un pz di 75 kg (3 mg/kg sc alla settimana 0, 2, 4 (2.990) poi 5 mg/kg ogni 8 settimane (3.980)): 12.940 euro; 10.950 euro negli anni successivi al primo.

Indicatori di monitoraggio della riaccomandazione.

1° indicatore:
Numeratore: il pz. che hanno assunto un anti-TNF alfa (ADA, IFA, INF, CTZ, GOL) da solo e in associazione a cDMARDs.

Denominatore: tutti i pz. inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

2° indicatore:
Numeratore: il pz. che hanno assunto CTZ, RTX, ABA da soli e in associazione a cDMARDs.

Denominatore: tutti i pz. inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

15
pagine

Il registro regionale dell'artrite reumatoide garantisce:

- Monitoraggio nel tempo delle terapie farmacologiche (**dmards, biologici, corticosteroidi**) in una popolazione con artrite reumatoide
- **Follow-up** strumentale, clinico e farmacologico dei pazienti
- Valutazione di **outcomes** (remissione della malattia, reazione avversa, sospensione della terapia, decesso) in relazione alle linee di terapia farmacologica ed il case-mix del paziente
- Stima dei **costi** sostenuti dal SSR per i farmaci biologici in pazienti affetti da patologie reumatologiche

Dalle raccomandazioni al calcolo degli indicatori

Quesito 4

Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i criteri di scelta nella pratica clinica?
Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF alfa?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (vedi Tabella 4) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che attualmente i dati di efficacia e sicurezza più numerosi sono disponibili per gli anti-TNF alfa e pertanto **raccomanda di iniziare il trattamento con farmaco biologico utilizzando un anti-TNF alfa, in combinazione con MTX (se non controindicato e se tollerato), nei pazienti con AR che rispondono ad entrambi i seguenti requisiti (vedi quesito 3):**

- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD di 1° scelta
- AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo

All'interno della classe degli anti-TNF alfa in assenza di studi di confronto diretto e sulla base delle attuali evidenze sul loro uso nel lungo termine (registri), il gruppo di lavoro raccomanda di considerare:

- adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab (o un loro biosimilare), come farmaci di riferimento. Adalimumab, etanercept, infliximab ad oggi presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza.

Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta dello specifico farmaco nel singolo paziente:

- possibile utilizzo in monoterapia se MTX non è utilizzabile (etanercept e adalimumab)
- rischio di riattivazione di una malattia tubercolare latente (etanercept)
- malattia infiammatoria intestinale (infliximab o adalimumab)
- manifestazioni oculari (infliximab o adalimumab).

In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci dovrà considerare quello con il migliore rapporto costo/beneficio, nel del paziente.

Il gruppo di lavoro NON raccomanda l'uso di certolizumab in monoterapia portato da un unico studio e dai risultati di un'analisi per sottogruppi.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

1° indicatore

Numeratore: n. pz che hanno assunto un anti-TNF alfa (ADA, ETA, INF, CTZ, GOL) da solo e in associazione a cDMARDs.

Denominatore: tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

2° indicatore

Numeratore: n. pz che hanno assunto TCZ, RTX, ABA da soli e in associazione a cDMARDs.

Denominatore: tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

- la raccomandazione non ha grading
- non viene definito l'uso atteso

Indicatore Q4.1 - (DETTAGLIO PER PRINCIPIO ATTIVO PER CENTRO)

Paz. **TRATTATI con anti-TNF alfa (ADA, ETA, INF, CTZ, GOL)** da soli o in associazione ai cDMARDs (da soli o in associazione) (in corso) iniziato da almeno 6 mesi, con AR in fase attiva (DAS28 \geq 3.2) e/o danno articolare progressivo

Denominatore: PRIMO BIOLOGICO

Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Certolizumab	Golimumab	
2	6	1	0	3	Osp PC
0	6	0	4	3	Osp.Maggiore
0	0	0	0	0	Osp.Imola
0	2	0	0	0	Osp RA
1	2	1	0	0	Osp.Forlì
6	6	0	0	0	Osp.Cesena
2	10	4	1	1	Osp RN
0	2	0	1	1	AOU PR
8	23	3	10	6	AOSP RE
0	10	2	6	5	AOU MO
5	12	0	4	7	AOU BO
6	8	0	7	4	AOU FE
0	2	0	1	2	IO Rizzoli
30	89	11	34	32	TOTALE: 196

15%

45%

6%

17%

16%

Indicatore Q4.2

Pazienti TRATTATI con **Tocilizumab, Rituximab e Abatacept** da soli o in associazione ai cDMARDs (da soli o in associazione) (in corso) da almeno 6 mesi dall'inizio del biologico, con AR in fase attiva (DAS28 \geq 3.2) e/o danno articolare progressivo

Denominatore: PRIMO BIOLOGICO

BIOLOGICO post-presenza in carico

Indicator	N	%
No	19	90
Si	20	9.2
Totale	21	100

Tocilizumab (N=8; 40%)

Rituximab (N=8; 40%)

Abatacept (N=4; 20%)

Azioni conseguenti :

Regionali

- Predisporre gli obiettivi per le Aziende sanitarie.
- Produrre una reportistica periodica destinata alle Aziende sanitarie, alle CF di AV e ai centri reumatologici.
- Eseguire studi osservazionali.

▪

Locali

- Utilizzare le informazioni in fase di contrattazione di budget e per iniziative locali (audit ecc).

▪

Dalle raccomandazioni al calcolo degli indicatori

Quesito 10 Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?

RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro concorda che in caso di fallimento del primo anti-TNF alfa si possa considerare la somministrazione di un secondo anti-TNF alfa.

La probabilità di risposta favorevole al 2° anti-TNF alfa sembra essere maggiore in caso di sospensione per comparsa di eventi avversi e per inefficacia secondaria (perdita di efficacia durante il trattamento).

Una volta fallito il 1° anti-TNF alfa, in assenza di evidenze forti che guidino la scelta del secondo biologico (2° anti-TNF alfa, ABA, RTX, TCZ), il gruppo di lavoro concorda che la decisione debba essere presa in base a criteri clinici, valutando anche il rapporto costo/beneficio.

In caso di insuccesso anche del 2° anti-TNF alfa, il gruppo di lavoro ritiene NON giustificato un ulteriore tentativo con altri anti-TNF alfa.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

1° indicatore

Numeratore: n. pz. che dopo un 1° anti-TNF alfa hanno assunto di nuovo un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) da solo o in associazione a cDMARDs, come 2° biologico.

Denominatore: pz che passano a un 2° biologico.

2° indicatore

Numeratore: n. pz che dopo un 1° anti-TNF alfa hanno assunto di nuovo un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) da solo o in associazione a cDMARDs, come 2° biologico, per comparsa di eventi avversi.

Denominatore: pz che passano a un 2° anti-TNF alfa

3° indicatore

Numeratore: n. pz che dopo un 1° anti-TNF alfa hanno assunto di nuovo un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) da solo o in associazione a cDMARDs, come 2° biologico per inefficacia secondaria.

Denominatore: pz che passano a un 2° anti-TNF alfa .

4° indicatore (descrivere per ogni farmaco separatamente)

Numeratore: n. pz che hanno assunto un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) come 2° biologico dopo un 1° biologico TCZ, RTX, ABA (da soli o in associazione a cDMARDs)

Denominatore: pz che passano a un 2° biologico.

5° indicatore (descrivere per ogni farmaco separatamente)

Numeratore: n. pz che hanno assunto TCZ o ABA o RTX (da soli o in associazione a cDMARDs), come 2° biologico.

Denominatore: pz che passano a un 2° biologico.

6° indicatore (descrivere per ogni farmaco separatamente)

Numeratore: n. pz che hanno assunto TCZ o RTX o ABA (da soli o in associazione a cDMARDs), come 3° biologico.

Denominatore: pz che passano a un 3° biologico.

Indicatore Q10.1

Pazienti TRATTATI con **anti-TNF alfa** (primo biologico) **che assumono un nuovo anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF,CTZ,GOL)** (switch), da soli o in associazione ai cDMARDs

Denominatore: SWITCH SECONDO BIOLOGICO

*Solo primo e secondo biologico
dalla presa in carico*

	N	%
No	19	54.3
Si	16	45.7
Totale	35	100.0

Switch tra **primo** e **secondo biologico** (dettaglio per principio attivo)

Denominatore: SWITCH SECONDO BIOLOGICO

Solo primo e secondo biologico dalla presa in carico

Primo biologico	Secondo biologico									
	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Rituximab	Abatacept	Anakinra	Tolicizumab	Certolizumab	Golimumab	Totale
Adalimumab	0 0.00	3 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	3
Etanercept	2 15.38	0 0.00	1 7.69	1 7.69	5 38.46	1 7.69	3 23.08	0 0.00	0 0.00	13
Infliximab	1 25.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1 25.00	0 0.00	1 25.00	1 25.00	0 0.00	4
Rituximab	0 0.00	0 0.00	1 50.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1 50.00	2
Tolicizumab	0 0.00	2 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	2
Certolizumab	0 0.00	5 62.50	0 0.00	1 12.50	0 0.00	0 0.00	1 12.50	0 0.00	1 12.50	8
Golimumab	0 0.00	2 66.67	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1 33.33	0 0.00	0 0.00	3
*** Totale	3	12	2	2	6	1	6	1	2	35

La cosa più difficile è

Mantenere le valutazioni e le conseguenti raccomandazioni al passo con le evidenze

Avere a disposizione studi di effectiveness su esiti clinicamente rilevanti

Conciliare le difficoltà del percorso valutativo con le risorse disponibili (carenze di personale e di professionalità adeguate) e la necessità di eseguire tante valutazioni in tempi brevi



Grazie per l'attenzione

Overview of recommendation strength

polmone

Drugs and line of therapy	Recommendations and setting	SP	WP	WN	SN
Pemetrexed, NSCLC, I line	Young /not elderly(<70 yr) persons who are fit (PS=0-1)				
	Elderly persons (≥ 70 yr) who are fit (PS=0-1)				
	Persons who are unfit (PS ≥ 2)				
Bevacizumab, NSCLC, I line	Young /not elderly(<70 yr) persons who are fit (PS=0-1)				
	Elderly persons (≥ 70 yr) who are fit (PS=0-1)				
	Persons who are unfit (PS ≥ 2)				
Gefitinib, NSCLC, I line	Opportunity of performing mutational analysis for EGFR*				
	Use of gefitinib in patients with EGFR+				
Gefitinib, NSCLC, II line	Opportunity of performing mutational analysis for EGFR*				
	Use of gefitinib in patients with EGFR+				
Erlotinib, NSCLC, II line	Opportunity of performing mutational analysis for EGFR*				
	Use of erlotinib after gefitinib				
	Patients with EGFR status unknown and PS=0-1				
	Patients with EGFR status unknown and PS ≥ 2				
Erlotinib, NSCLC, I line	Patients with EGFR +				
*Positive recommendation in case of available tissue to biopsy; negative recommendation if not available					

Overview of recommendation strength

gastrointestinale

Drugs and line of therapy	Recommendations and setting	SP	WP	WN	SN
Bevacizumab, colon, I line	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and oxaliplatin				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and irinotecan				
Bevacizumab, colon, II line	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and oxaliplatin				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and irinotecan				
Bevacizumab, colon, III line	PLUS chemotherapy				
Cetuximab, colon, I line	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and oxaliplatin				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and irinotecan				
Cetuximab, colon, II line	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and oxaliplatin				
	PLUS chemotherapy with fluoropyrimidine and irinotecan				
Cetuximab, colon, III line	monotherapy				
Trastuzumab, gastric, I line	PLUS 5FU+cisplatin; in patients HER2+				
Cetuximab, SCC of head and neck, I line	PLUS platinum-based chemotherapy				

Overview of recommendation strength

urologico

Drugs and line of therapy	Recommendations and setting	SP	WP	WN	SN
Sunitinib, renal, I line	In place of INFa				
Temsirolimus, renal, I line	In place of INFa				
Bevacizumab, renal, I line	PLUS INFa				
Pazopanib, renal, I line	In place of conventional therapy				
Sorafenib, renal, I line	In patients not candidates for treatment with cytokines				
Sorafenib, renal, II line	II line, after treatment with cytokines	UNDEFINED (split decision)			
Everolimus, renal, II line	II line, after treatment with anti- VEGF				
Vinflunine, urologic, II line	After cisplatin based regimen				
Abiraterone, prostate cancer, II line	progression on or after docetaxel and PS 0-1; PLUS prednisone or prednisolone				
	Progression on or after docetaxel and PS > 2; PLUS prednisone or prednisolone				
Cabazitaxel, prostate cancer, II line	After docetaxel and PS 0-1; PLUS prednisone or prednisolone				
	After docetaxel and PS > 2; PLUS prednisone or prednisolone				
Aprepitant	Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin based cancer chemotherapy and highly emetogenic anthracycline/ciclofosfamide cancer chemotherapy; PLUS anti-5HT3 and dexamethasone				

Overview of recommendation strength

Melanoma, mammella e ginecologici

Drugs and line of therapy	Recommendations and setting	SP	WP	WN	SN
Vemurafenib, melanoma, I line	Patients with BRAF V600 mutation-positive and PS 0-1				
Vemurafenib, melanoma, II line	Patients with BRAF V600 mutation-positive and PS 0-1				
Ipilimumab, melanoma, II line	After progression at least one chemotherapy regimen for advanced disease and PS 0-1				
Bevacizumab, breast, I line	PLUS paclitaxel				
Eribulin, breast, III line	After at least two chemotherapeutic regimens for advanced disease included an anthracyclin, a taxane and capecitabine				
Everolimus, breast,	Postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2/neu negative, after progression following a non steroidal aromatase inhibitor; PLUS exemestane				
Pertuzumab, breast, I line	Patients with HER2/neu positive ; PLUS trastuzumab and docetaxel				
Bevacizumab, gynecologic cancer, I line	<u>Low risk patients</u> (FIGO stage III without any gross, macroscopic or palpable, residual disease after surgery) with advanced gynecologic cancer*; PLUS carboplatin and paclitaxel				
	<u>High risk patients</u> (FIGO stage III with any gross, macroscopic or palpable, residual disease after surgery and FIGO stage IV) with advanced gynecologic cancer*; PLUS carboplatin and paclitaxel				
*epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer					

Numero e tipo di raccomandazioni prodotte su farmaci oncologici

Tipo di racc.	n.	%
Positiva forte	7	14
Positiva debole	15	30
Negativa debole	15	30
Negativa forte	12	24
Panel diviso	1	2
totale	50	100

Recommendations and expected adoption

Recommendation	Expected adoption rate	N. of recommendations formulated	Recommended adoption rates (N of recommendations)
<i>Strong positive</i>	> 60-70%	2	>60% (1) ~70% (1)
<i>Weak positive</i>	30-60%	10	60-70% (1) ~ 50% (1) ~ 50% in 2° line (1) 50-60% (2) 30-50% (2) 20-50% in 2° line (1) 15-20% in 2° line (1) 5-10% in 3° line (1)
<i>Weak negative</i>	5-30%	10 **	10-20% (4) 5-20% (1)
<i>Strong negative</i>	< 5%	12	< 5% (12)

** for 5 recommendations it was not possible to define an expected adoption rate