



Training regionale per farmacisti ospedalieri su Leucemia Mieloide Cronica (LMC): nuove tecnologie nuovi approcci

Milano, 18 febbraio 2016

La Target Therapy e l'appropriatezza terapeutica
Loretta Cervi



“Target therapy” significa terapia mirata, cioè una terapia farmacologica che può agire in maniera specifica su un determinato bersaglio.





Il principio della *targeted therapy* è quello di inibire la crescita tumorale attraverso il blocco delle molecole attivate in modo aberrante nelle cellule tumorali.

I farmaci *targeted* – anche detti farmaci “biologici” o “intelligenti” – sono piccole molecole di sintesi o anticorpi che agiscono selettivamente su fattori di crescita, recettori di membrana, trasduttori del segnale intracellulare, bloccandoli in modo specifico e selettivo: per questo si parla anche di **farmaci a bersaglio molecolare**.

TARGET THERAPY



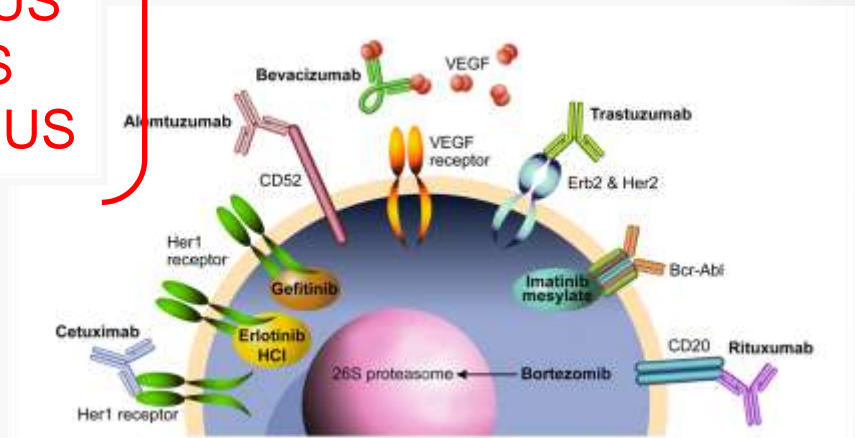
- 1) **ANTICORPO MONOCLONALE:**
catena polipeptidica,
infusione endovenosa, non orale

Trastuzu-MAB
Rituxi-MAB
Cetuxi-MAB

- 2) **MOLECOLA DI VARIABILE STRUTTURA**
CHIMICA E ORIGINE (naturale, semisintetica o sintetica)
somministrazione orale o endovenosa

Suniti-NIB
Sorafe-NIB
Imati-NIB
Dasati-NIB

Temsi-ROLIMUS
Eve-ROLIMUS
Ridafo-ROLIMUS





I PRESUPPOSTI....

Il **TARGET** è espresso solo sulle cellule tumorali

Il **TARGET** è essenziale per la proliferazione tumorale

Il farmaco agisce solo sul **TARGET** senza altre interazioni

Due importanti aspettative:

- una maggiore efficacia contro le cellule tumorali e
- un'augmentata selettività e quindi una minore tossicità rispetto ai farmaci convenzionali



... LA REALTA'

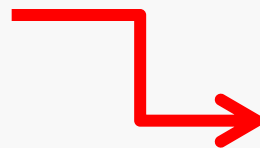
Il TARGET non è espresso di norma solo sulle cellule tumorali

Es.: CD-20 è espresso sui linfomi ma anche sui linfociti B normali

Il TARGET non è indispensabile per la proliferazione tumorale

- multifattorialità delle alterazioni genetiche tumorali
- svariati meccanismi di escape (mutazione o amplificazione del TARGET)
- mutazioni acquisite, etc...

Il farmaco oltre al TARGET può instaurare molteplici interazioni



effetti collaterali

EFFETTI COLLATERALI

- **EFFETTI ON-TARGET**: il bersaglio è presente anche in cellule sane
 - EGFR nella cute (acne da cetuximab ed erlotinib, etc..)
 - VEGF nel microcircolo (ipertensione da bevacizumab e sunitinib)
- **EFFETTI OFF-TARGET**: il farmaco agisce anche su altri bersagli diversi da quelli studiati sulle cellule tumorali
 - Cardiotoxicità da TKIs (sunitinib)
 - Ipotiroidismo da TKIs (sunitinib)
- **EFFETTI DI INTERAZIONE METABOLICA CON ALTRI FARMACI**
 - aumento rischio emorragico da Warfarin per competizione su p450
- **EFFETTI INDIRETTI DELLA DISTRUZIONE CELLULARE**
 - sindrome da lisi tumorale
 - emorragie gastrointestinali mortali in masse colliquate



... LMC

...Il TARGET non è espresso solo sulle cellule tumorali

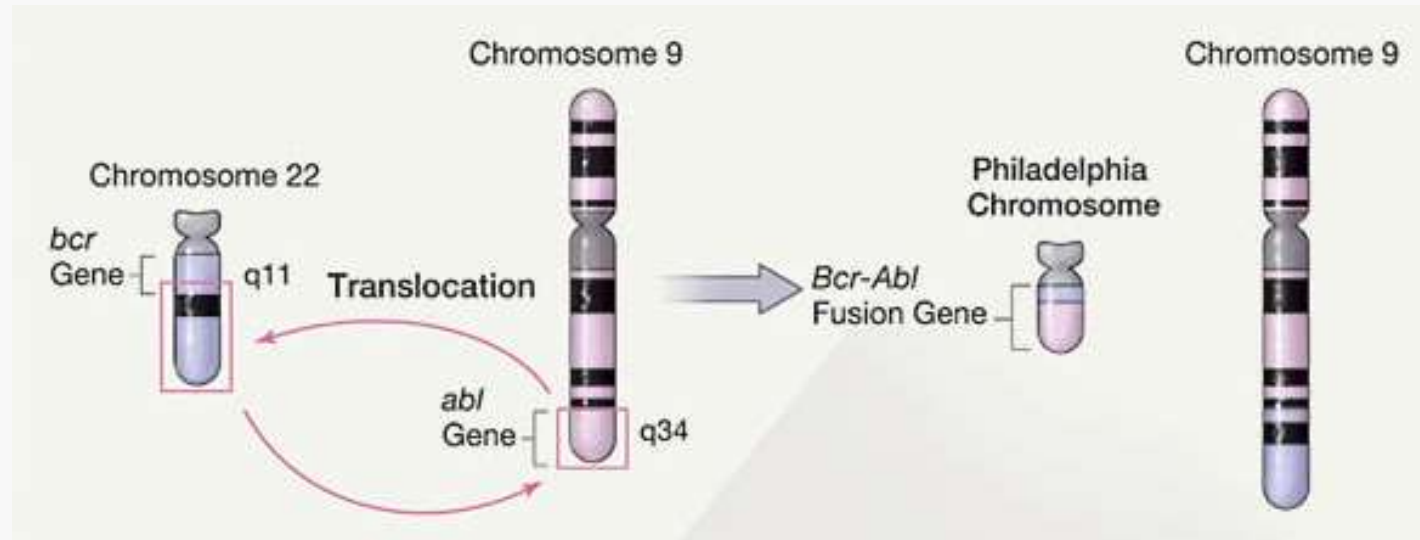
Cromosoma Philadelphia (Ph)

Anomalia cromosomica unica

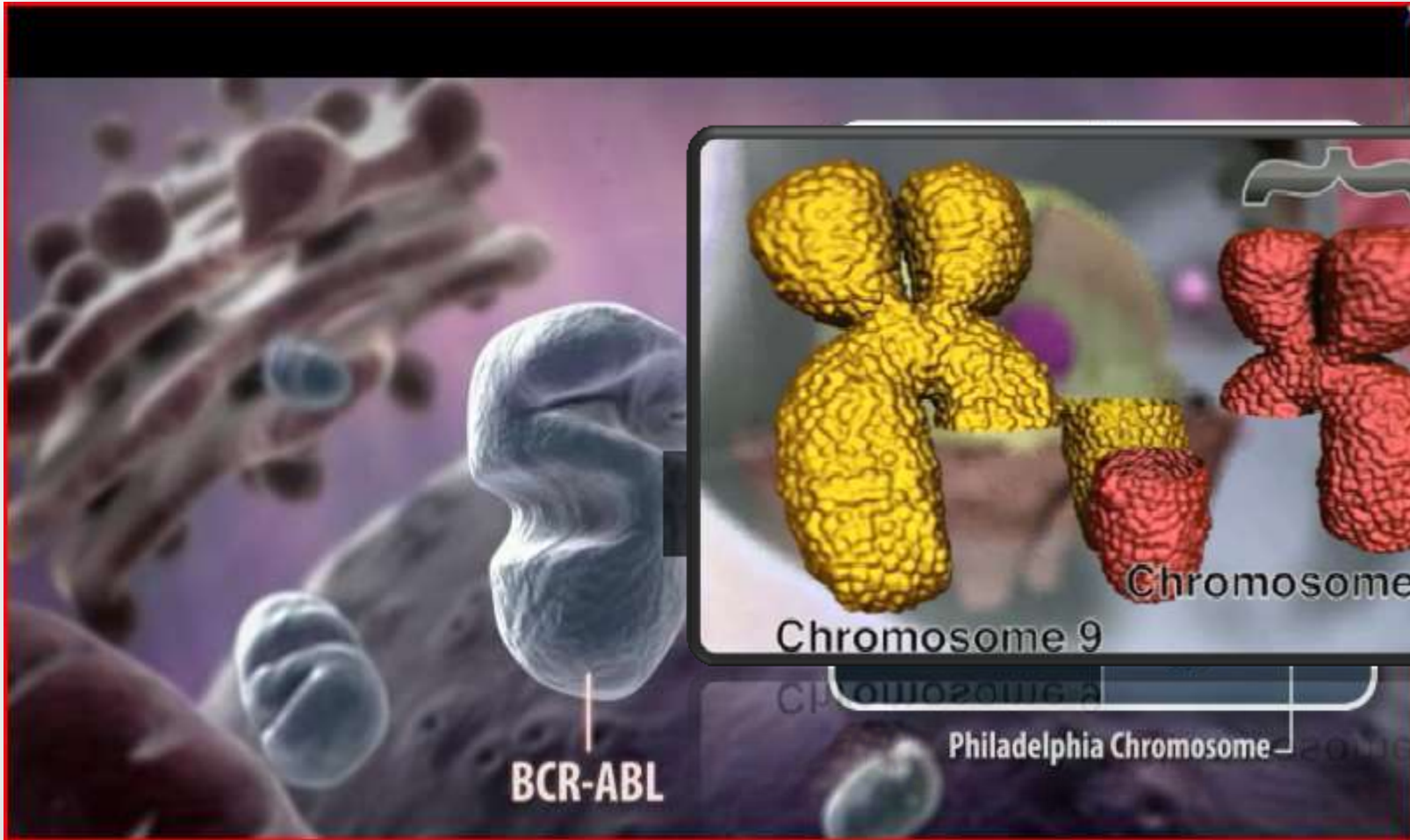
Tirosin chinasi Bcr-Abl

Singola anomalia molecolare che determina la trasformazione di un progenitore emopoietico in un clone neoplastico

- Segno caratteristico è la presenza nelle cellule del sangue di uno specifico marker citogenetico “**Cromosoma Philadelphia (Ph⁺)**”
- E' una traslocazione bilanciata, $t(9;22)(q34;q11)$, tra il braccio lungo del cromosoma 9 e il braccio lungo del cromosoma 22
- Per effetto di questa traslocazione si genera la giustapposizione del protooncogene **ABL(Abelson)** al gene **BCR (Breakpoint Cluster Region)** che da origine al gene **BCR/ABL**



Proteina di fusione BCR/ABL con attività tirosin-chinasica che rappresenta la causa della LMC



Il gene chimerico BCR/ABL altera la regolazione TK della **proteina** che permanendo in uno stato ATTIVATO, genera:

- proliferazione e differenziazione cellulare INCONTROLLATA
- inibizione dell'apoptosi
- adesione delle cellule staminali emopoietiche allo stroma midollare

Approcci terapeutici della LMC: l'evoluzione nel tempo



Arsenic

Splenic irradiation

Busulphan

Hydroxyurea

Auto-SCT

Allo-SCT

Interferon -alfa

Imatinib

Dasatinib

Nilotinib

Ponatinib

1850 1900

1950

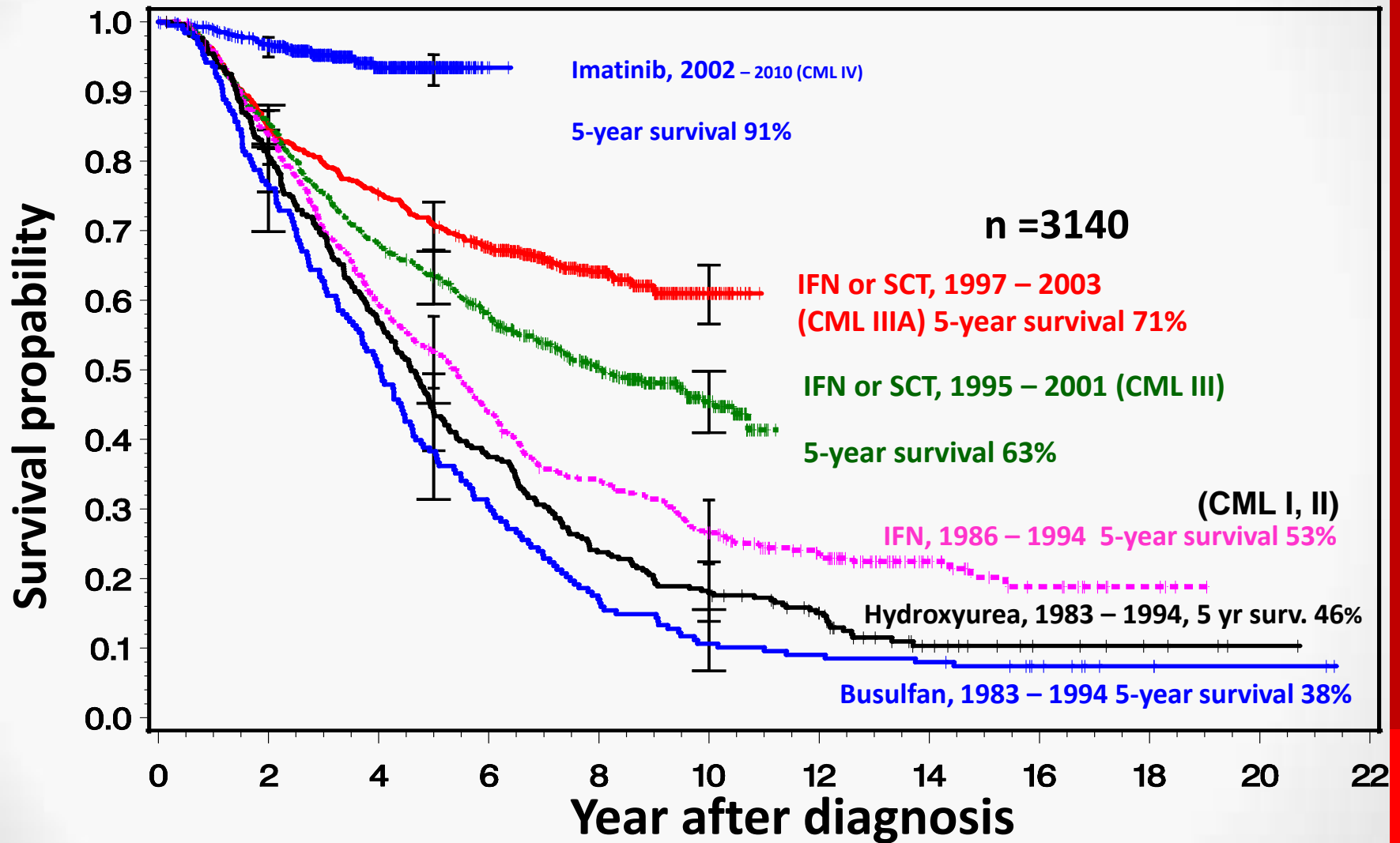
2000

Inibitori delle tirosin-chinasi

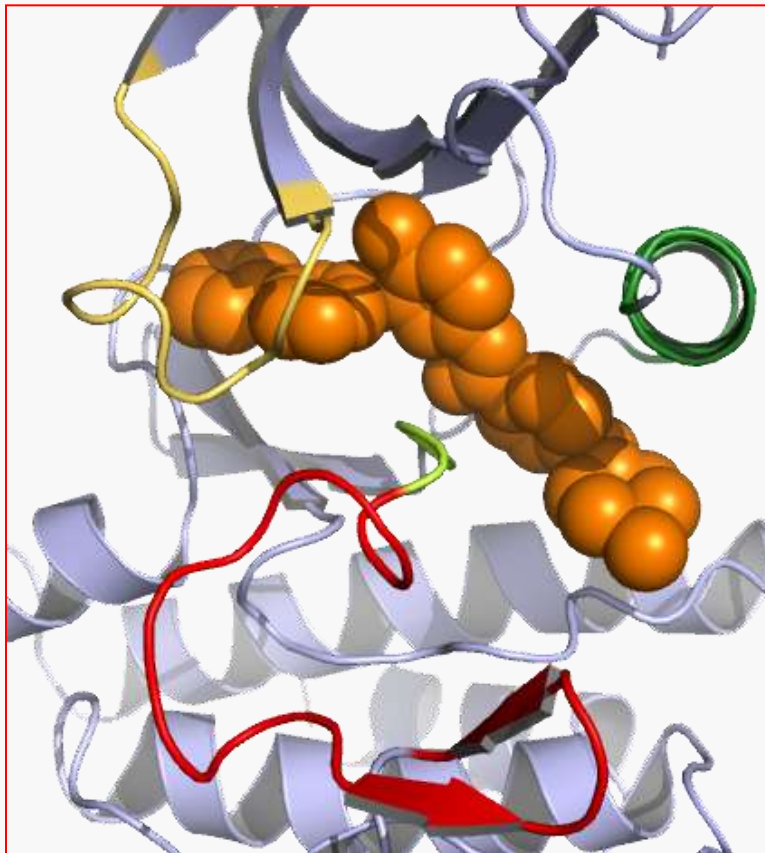


Il 7 novembre 2001 la Commissione europea ha rilasciato alla Novartis Europharm Limited un'autorizzazione all'immissione in commercio per Gleevec, valida in tutta l'Unione europea. Tale autorizzazione è stata rinnovata il 7 novembre 2006.

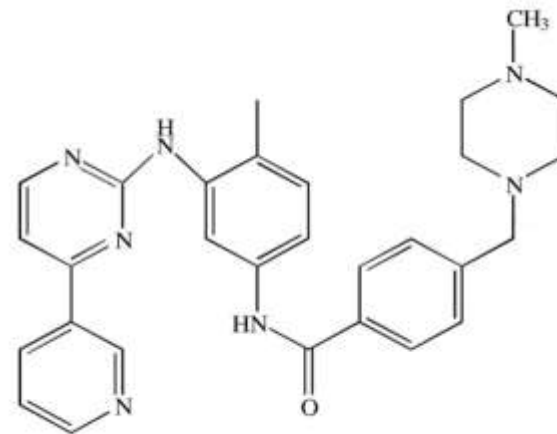
Improvement of survival of CML 1983 – 2010



Imatinib

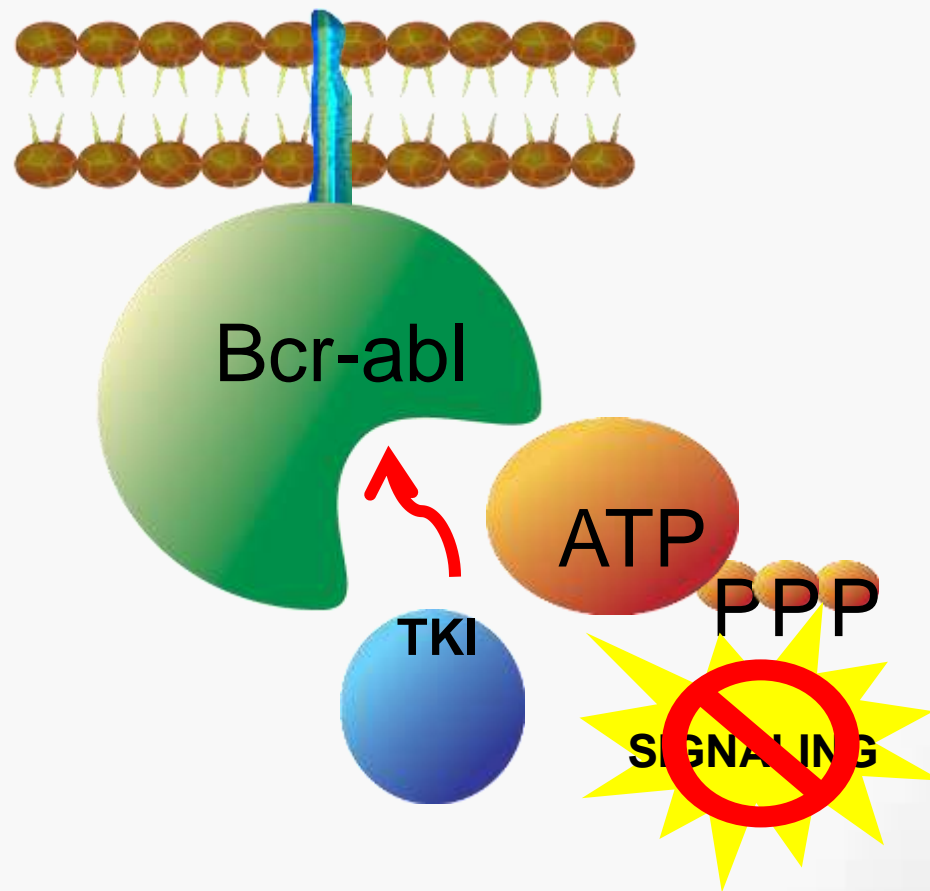


Strutturalmente modellato per impedire l'accesso dell'ATP alla tasca tirosin-kinasica





Agisce unendosi al sito di legame dell'ATP con conseguente blocco della fosforilazione dei substrati, creando un arresto della cascata di segnale e aumentando il numero di cellule che entrano in apoptosi





Programmato per inibire competitivamente alcune proteine ad attività tirosinocinasi, quali Abl, il recettore per il fattore di crescita di derivazione piastrinica β (PDGF-R β) e i prodotti del protooncogene c-KIT.



Il risultato dell'inattivazione della tirosina-chinasi Bcr-Abl:

- arresto dell'indiscriminata proliferazione cellulare, con ritorno all'ematopoiesi normale;
- rimozione del blocco dell'apoptosi e ripristino della normale adesività delle cellule ematologiche allo stroma del midollo osseo;
- normalizzazione della conta leucocitaria nel sangue.

Imatinib: Indicazioni terapeutiche

- pazienti **adulti e pediatrici** con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) di nuova diagnosi, per i quali il trapianto di midollo osseo non è considerato come **trattamento di prima linea**.
- pazienti **adulti e pediatrici** con LMC Ph+ in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, **o in fase accelerata o in crisi blastica**.
- pazienti adulti e pediatrici con **leucemia linfoblastica acuta** con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) di nuova diagnosi integrato con chemioterapia.
- pazienti adulti con LLA Ph+ recidivante o refrattaria come monoterapia.
- pazienti adulti con malattie **mielodisplastiche**/mieloproliferative (MDS/MPD) associate a riarrangiamenti del gene del recettore per il fattore di crescita di origine piastrinica (PDGFR).
- pazienti adulti con **sindrome ipereosinofila** avanzata (HES) e/o con leucemia eosinofila cronica (LEC) con riarrangiamento FIP1L1-PDGFR α .

Imatinib: Effetti collaterali

I più comuni sono a carico di:

- fegato (aumento delle transaminasi)
- apparato GI (nausea, diarrea)
- Cute (rash-eritema)
- Ritenzione di liquidi (edemi, versamenti pleurici)
- Leucopenia
- Piastrinopenia

Nel 10-20% dei casi sono stati osservati fenomeni di resistenza all'imatinib

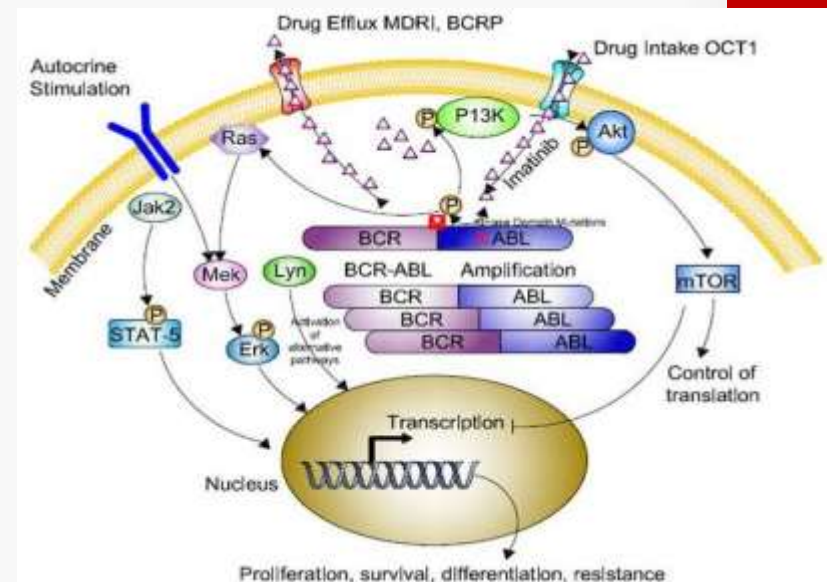
MUTAZIONI di BCR-ABL

BCR-ABL dipendenti:

- Amplificazione genica
- Overespressione della P-glicoproteina o $\alpha 1$ -glicoproteina
- Evoluzione citogenetica
- Mutazioni del sito di legame con imatinib o nel loop che lega l'ATP

BCR-ABL indipendenti:

- Attivazione di percorsi alternativi di trasduzione del segnale
- Acquisizione di eventi oncogenici



Imatinib



8%

Intolleranza

17%

Resistenza

15%

Perdita risposta

Inibitori tirosin chinasi di seconda generazione

- **Piu potenti di imatinib**
- **Efficaci nelle mutazioni resistenti a imatinib**
- **Profili di tossicità differenti da imatinib**

TKIs in CML



Imatinib



Dasatinib
- 1st and 2nd line



Nilotinib
- 1st and 2nd line



Bosutinib
- 2nd/3rd line if other TKIs not appropriate



Ponatinib
- T315I or if no other TKI indicated



CDF

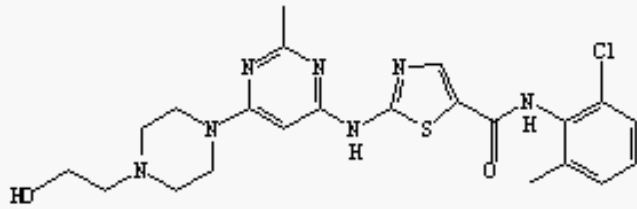
2000

2005

2010

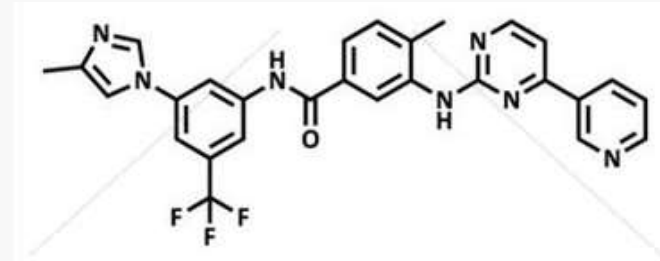
2015

Licensed Drugs in CML



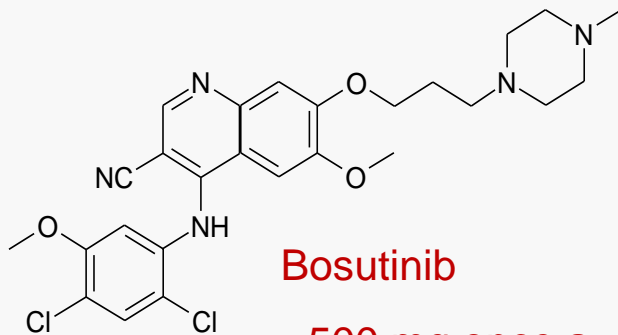
Dasatinib

- more potent
- 100 mg once daily



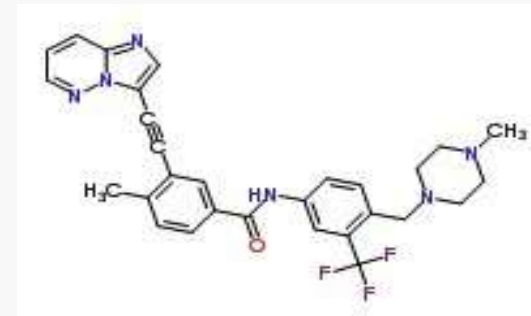
Nilotinib

- 400 mg twice a day



Bosutinib

- 500 mg once a day



Ponatinib

- most potent
- 30 mg once daily



DASATINIB



NILOTINIB



BOSUTINIB



PONATINIB

Dasatinib



- Dasatinib inibisce l'attività non solo della chinasi Bcr-Abl ma anche quelle della famiglia SRC oltre a diverse altre chinasi oncogeniche selezionate tra cui c-KIT e il recettore PDGFβ.
- 300 volte più potente di imatinib
- Dasatinib si lega al BCR-ABL in entrambe le conformazioni attiva e inattiva^{1,2}

• Shah NP, Tran C, Lee FY, *et al.* *Science*. 2004;305:399-401.

• Sawyers CL, Shah NP, Kantarjian HM, *et al.* ASH 2004. Abstract 1.

Dasatinib: Indicazioni terapeutiche

2007 -

1. Trattamento di adulti con Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.
2. Trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) ed LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

2011- Leucemia Mieloide Cronica in fase cronica, con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi

Dasatinib: Posologia e modalità di somministrazione

La dose raccomandata è di 100 mg una volta al giorno.

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, devono essere deglutite intere. Può essere assunto con o senza cibo e sempre al mattino o alla sera.

Effetti collaterali

- ▶ Leucopenia e piastrinopenia, epatotossicità, nausea, rash cutanei

Dasatinib: warnings

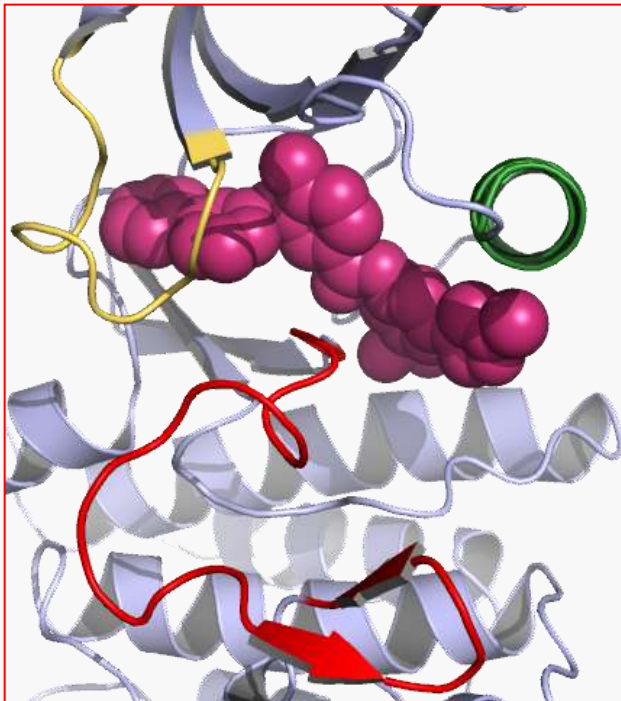
1- Prolungamento dell'intervallo QT: deve essere somministrato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare prolungamento dell'intervallo QTc. Tra questi sono inclusi i pazienti con ipopotassiemia o ipomagnesiemia, pazienti con sindrome congenita del QT lungo, pazienti in terapia con medicinali antiaritmici o altri prodotti medicinali che portano al prolungamento del QT e in terapia con alte dosi cumulative di antraciclina.

Ipertensione polmonare arteriosa devono essere valutati per segni e sintomi di patologie cardiopolmonari pre-esistenti all'inizio della terapia con dasatinib, in ogni paziente con sintomi di patologie cardiache deve essere eseguito un ecocardiogramma, che deve anche essere

2- Nota informativa Aifa preso in considerazione nei pazienti con fattori di rischio per patologie cardiache o polmonari.

Nilotinib

è più selettivo nel legare la conformazione inattiva
del dominio chinasi ABL



Nilotinib è stato
sviluppato per colpire in
modo mirato e
preferenziale la causa
riconosciuta della LMC
Ph+: **Bcr-Abl**

Nilotinib: Indicazioni terapeutiche

2008- Trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed accelerata resistenti od intolleranti a precedenti terapie che includono imatinib

2011- Trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica di nuova diagnosi.

Posologia e modalità di somministrazione

La dose iniziale raccomandata è di 300 mg due volte al giorno

Deve essere assunto due volte al giorno a distanza di circa 12 ore e non deve essere assunto con il cibo. Le capsule devono essere inghiottite intere con acqua. Non si deve assumere cibo nelle 2 ore precedenti l'assunzione della dose e non deve essere assunto cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose.

Nilotinib: Effetti collaterali

Leucopenia, piastrinopenia, ritenzione di liquidi, eventi cardiaci,

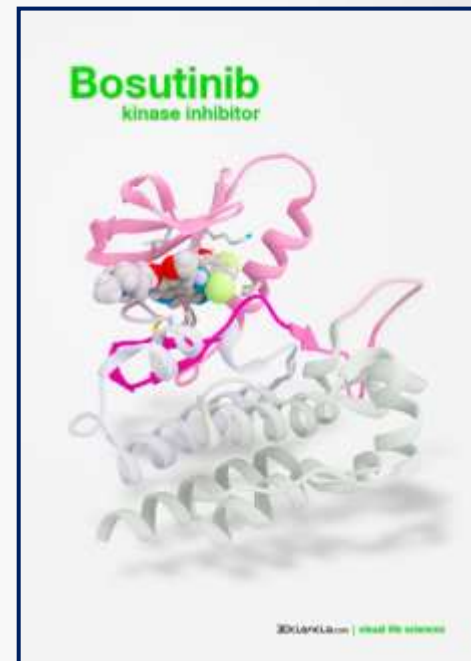
- ▶ Prolungamento del tratto QT:
- ▶ **Tasigna** deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QTc, come quelli:
 - ▶ - con sindrome congenita del QT lungo - con malattia cardiaca non controllata o significativa incluso infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa.
 - in trattamento con farmaci antiaritmici o altre sostanze che possono provocare un prolungamento del QT.
- ▶ E' consigliabile uno stretto monitoraggio dell'effetto sull'intervallo QTc e si raccomanda di effettuare un ECG basale prima di iniziare la terapia con Tasigna e come indicato clinicamente. L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di Tasigna e controllate periodicamente durante la terapia.

BOSUTINIB

Bosutinib inibisce la chinasi Bcr-Abl anormale che promuove la LMC, legando il dominio delle chinasi Bcr-Abl. Bosutinib è anche un inibitore delle chinasi della famiglia Src, che comprende Src, Lyn e Hck; bosutinib inibisce in modo minimo il recettore del PDGF e il c-Kit.

Il Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) ha inserito Bosutinib nell'elenco degli "Orphan Medicinal Product", per il trattamento della leucemia mieloide cronica in quanto:

- Malattia potenzialmente mortale o disabilitante
- Prevalenza della malattia <5 su 10.000
- Beneficio significativo rispetto alle terapie esistenti



Bosutinib: indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+),

- in fase cronica (FC),
- in fase accelerata (FA),
- in fase blastica (FB),

trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.

Posologia e modalità di somministrazione

La dose raccomandata è 500 mg di bosutinib una volta al giorno. Il trattamento deve essere mantenuto fino alla comparsa di progressione di malattia od intolleranza del paziente.

Bosulif deve essere assunto per via orale una volta al giorno con del cibo

Effetti collaterali

▶ Mielosoppressione, diarrea, aumento delle transaminasi

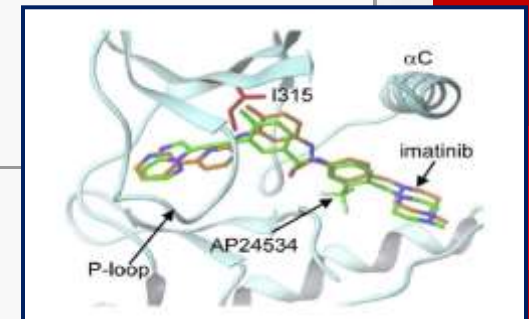
Ponatinib

PONATINIB è stato progettato per inibire l'attività enzimatica di BCR-ABL ad altissima potenza e ampia specificità. **PONATINIB** era destinato a colpire non solo nativo BCR-ABL, ma anche le sue isoforme che trasportano mutazioni che conferiscono resistenza al trattamento con inibitori della tirosina chinasi esistenti, tra cui in particolare la mutazione **T315I** per il quale non esiste una terapia efficace.

Con una potenza farmacologica considerata **500 volte superiore a quella dell'IM** per quanto riguarda la capacità di inibire l'attività chinasi di Bcr/Abl, **ponatinib** è il **primo TKI per il quale sia stata dimostrata efficacia anche in presenza della mutazione T315I**.

Il Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) ha inserito Ponatinib nell'elenco degli "Orphan Medicinal Product", per il trattamento della leucemia mieloide cronica e Leucemia linfatica acuta Ph+ in quanto:

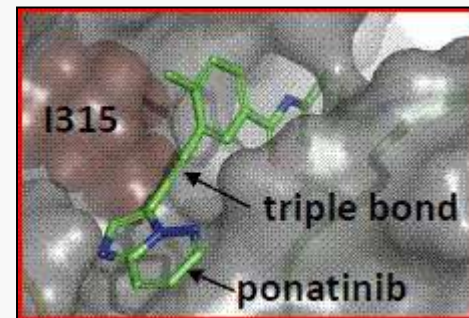
- Malattia potenzialmente mortale o disabilitante
- Prevalenza della malattia <5 su 10.000
- Beneficio significativo rispetto alle terapie esistenti



Ponatinib: indicazioni terapeutiche

è indicato in pazienti adulti affetti da:

- leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLAPh+) resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I.



Posologia

La dose raccomandata inizialmente è 45 mg di ponatinib una volta al giorno. Per la dose standard di 45 mg una volta al giorno, è disponibile una compressa rivestita con film da 45 mg.

Il trattamento deve essere proseguito finché il paziente non evidenzia progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Effetti collaterali

Occlusione vascolare, pancreatite, mielosoppressione, secchezza cutanea, dolore addominale

Riepilogando....

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Fase Cronica I linea	X	X	X		
Fase Cronica	X	X	X	X	X
Fase Acuta	X	X	X	X	X
Fase Blastica	X	X		X	X
T315I					X
Registro Aifa		x	x	x	x

Registri di monitoraggio Aifa



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio

Inserisci username:

Inserisci password:

Se non sei registrato [clicca qui](#)
Per effettuare il cambio password [clicca qui](#)
Per effettuare il reset password [clicca qui](#)

Novità A partire dal 1 aprile 2014, è disponibile la nuova funzionalità che consente ad ogni medico e/o farmacista, in completa autonomia, di modificare o cancellare i dati del singolo trattamento, solo se riferito all'ultimo evento del monitoraggio censito a sistema (ultima scheda inserita). Per maggiori dettagli si rimanda al [comunicato](#) ed al manuale utente. La funzione si aggiunge a quelle rilasciate il 5 febbraio 2014 che consentono a ciascun medico di effettuare la modifica dei dati anagrafici dei pazienti e di cancellare l'intero trattamento.

Registro di monitoraggio Aifa



E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	ICLUSIG (ponatinib)
O	Campo obbligatorio	LMC accelerata o blastica

IClusig è indicato in pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica in fase cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con Imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I

1- Scheda Registrazione paziente (RP)

E	Età	≥18
----------	-----	-----

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (E_DC)

Caratteristiche della malattia

E	Diagnosi	LMC in fase cronica LMC in fase accelerata LMC in crisi blastica	Per LMC in fa
<i>Se LMC in crisi blastica indicare:</i>			
O	Tipo di crisi blastica	Mieloide Linfoide	
O	Data della prima diagnosi di LMC	me/se/anno	
O	Analisi citogenetica e/o molecolare alla diagnosi iniziale (possibili selezioni multiple)	Cariotipo con bandeggio cromosomico FISH Qualitative PCR	
O	Cromosoma Philadelphia	Positivo Negativo	
<i>Se la risposta è negativa:</i>			
O	Presenza del riarrangiamento BCR-ABL1?	Sì No	blocca

Trattamenti precedenti

E	Precedente trattamenti?	Sì No	blocca
<i>Solo se Sì alla riga sopra, indicare:</i>			
O	Precedente trattamenti per la fase accelerata?	Sì No	
<i>Solo se Sì alla riga sopra, indicare:</i>			
O	Linee di terapia sistemiche già ricevute per la fase accelerata	1 2 3 4 5 ≥6	

Per ciascuna linea di trattamento precedente indicare (formare il regime impiegato). Questa attività è la successiva almeno essere ripetuta tanto volte quanto sono le linee di terapia cronica, indicando la linea a cui si è riferito (21, 25, ecc.)		
O	Precedenti trattamenti per la fase blastica	<input type="checkbox"/> Acquisito <input type="checkbox"/> Residuo <input type="checkbox"/> Recidiva <input type="checkbox"/> Relaps <input type="checkbox"/> Recidiva + Clinica post-recidiva <input type="checkbox"/> Recidiva <input type="checkbox"/> Relaps <input type="checkbox"/> Recidiva <input type="checkbox"/> Trattamento di cellule staminali allogenico <input type="checkbox"/> Trattamento di cellule staminali autologhe <input type="checkbox"/> Altro indicare
	<i>Solo se selezionato acquisito, relaps o clinica post-recidiva</i>	
O	Data d'inizio N° linea (prima diagnosi)	...
	Data fine N° linea (ultima diagnosi)	...
O	Causa di fine trattamento	<input type="checkbox"/> Resistenza primaria <input type="checkbox"/> Resistenza secondaria <input type="checkbox"/> Fine segnalato dal trattamento <input type="checkbox"/> Causa non dipendente dal farmaco
	<i>Caratteristiche del paziente e soprattutto al momento di sottoporlo</i>	
E	Precedente trattamenti con indolenti della tecnica (classi)?	Sì No
	<i>Solo se Sì (precedenti) trattamenti non a stato non selezionato acquisito relaps</i>	
E	Precedente trattamenti per la fase accelerata?	Sì No
	<i>Solo se Sì alla riga sopra, indicare:</i>	
O	Precedente trattamenti per la fase accelerata?	Sì No
	<i>Solo se Sì alla riga sopra, indicare:</i>	
O	Linee di terapia sistemiche già ricevute per la fase accelerata	1 2 3 4 5 ≥6
	<i>Solo se Sì alla riga sopra, indicare:</i>	
E	Debiti o attività sopravvissute ancora in corso di trattamento?	Sì No
	<i>Solo se Sì (precedenti) trattamenti non a stato non selezionato acquisito relaps e relaps relaps</i>	



Farmaci innovativi in Oncologia: criticità

1. Costi elevati



Terapie innovative e sostenibilità



- Il trend dell'incremento delle conoscenze si è accompagnato a un aumento molto accentuato dei costi di trattamento (melanoma metastatico e LMC)
- La criticità della sostenibilità economica in oncologia è avvertita dagli organi di governo ma anche dagli esperti del settore recente articolo pubblicato su *Blood* nel 2013
 - oltre 100 dei maggiori esperti, a livello internazionale nel trattamento della leucemia mieloide cronica, esprimono una forte preoccupazione perché gli ultimi tre farmaci immessi sul mercato negli Stati Uniti, comportano un costo di trattamento annuo superiore a 100.000 dollari.

Tabella 7.2.17c. Farmaci oncologici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2014

Sottogruppi e sostanze	Spesa	Δ %	DDD/1000	Δ %	% spesa
	lorda pro capite	14-13	ab die	14-13	privata
Anticorpi monoclonali (uso prevalentemente onco-ematologico)	12,39	11,5	0,7	2,4	0,0
→ Inibitori della tirosin chinasi (esclusivo uso onco-ematologico)	9,76	14,7	0,3	8,1	0,0
Antimetaboliti	3,13	-6,5	0,6	-0,6	1,0
Altri citostatici	2,10	8,7	0,4	3,4	0,4
Sostanze alchilanti	0,75	20,8	0,2	5,8	1,4
Taxani	0,53	4,8	0,2	-1,0	0,0
Antracicline e sostanze correlate	0,52	-3,3	0,1	-6,8	0,0
Altri Prodotti di derivazione naturale	0,50	5,4	0,1	-1,5	0,2
Composti del platino	0,10	-33,9	0,2	1,0	0,0
Altri antibiotici citotossici	0,10	-0,3	0,1	0,1	0,0
Ormoni	1,96	-2,0	2,1	-2,5	5,9
Inibitori dell'aromatasi	1,51	2,2	2,4	4,3	7,9
Altri antagonisti ormonali	1,03	97,4	0,1	47,6	0,1
Antiestrogeni	0,54	1,4	1,2	0,1	2,1
Antiandrogeni	0,26	-4,3	1,2	7,4	11,0
Fattori della crescita (G-CSF)	1,39	-12,6	0,1	-3,1	1,5
Antineoplastici ad azione immunologica	0,08	-14,1	<0,1	-13,1	4,6
Farmaci oncologici	36,65	8,5	9,7	2,0	1,0
trastuzumab	4,04	0,4	0,1	2,2	0,0
rituximab	3,14	-1,3	0,4	-1,0	0,0
imatinib	2,92	-2,3	0,1	-1,9	0,0
bevacizumab	2,84	19,0	0,1	17,0	0,0
bortezomib	1,46	8,7	0,1	8,7	0,0
pemetrexed	1,22	1,4	<0,1	3,1	0,0
everolimus	1,03	94,9	<0,1	89,1	0,0
leuprolide	1,00	-3,4	1,2	-1,2	4,5
nilotinib	0,97	6,2	<0,1	6,9	0,0
→ dasatinib	0,96	19,7	<0,1	19,5	0,0

Spesa oncologia



- La spesa ospedaliera in Italia da 1 mld nel 2007 a 1,5 miliardi nel 2013.
- Incidenza sulla spesa farmaceutica ospedaliera complessiva, la quota relativa ai farmaci in oncologia è passata dal 23,7% nel 2007 al 39,0% nel 2013.

Farmaci innovativi in Oncologia: criticità



1. Costi elevati

2. Processi regolatori molto rapidi

Solo nel 50% dei dossier dei farmaci autorizzati dall' EMEA è presente almeno uno studio di fase III

FDA approva gli antitumorali a patto che le industrie facciano ulteriori sperimentazioni → solo il 30% di questi commitments vengono poi realizzati e spesso a distanza di anni

Aspetto emotivo di fronte ad una malattia ancora percepita come incurabile

3. Predittività della risposta clinica scarsa e imprevedibile

I registri



- Nascono dalla necessità di individuare e garantire un *trade-off* tra innovazione e sostenibilità economica
 - un nuovo farmaco oncologico (o un'estensione delle indicazioni) va rimborsato solo se efficace nel singolo paziente, in quanto i sistemi sanitari di welfare non possono farsi carico dei fallimenti a fronte di costi così elevati
 - introdurre procedure cliniche ben definite (scheda di arruolamento - scheda di follow-up - scheda di fine trattamento) per individuare i pazienti responders e attribuire alle aziende farmaceutiche i costi di trattamento mediante una procedura di pay-back.

Meccanismi di rimborso condizionato



- Sostenibilità economica
- Accesso del paziente a terapie innovative
- Condivisione del costo della terapia e del rischio con l'azienda produttrice

Cost-sharing

**Risk
Sharing**

**Payment by
Result**



Meccanismi di rimborso condizionato



Risk
Sharing

Payment by
Result

Cost-sharing



Procedura per cui viene posto a carico dell'Azienda il 50% del costo di trattamento di tutti i pazienti al follow-up.

Di fatto non è una procedura di condivisione del rischio ma una sorta di sconto obbligatorio da parte dell'Azienda

Procedura che si applica nei casi in cui la predittività clinica di risposta al farmaco è molto bassa.

DASATINIB - NILOTINIB

Meccanismi di rimborso condizionato



Cost-sharing

Risk
Sharing

Procedura per cui viene posto a carico dell'Azienda il costo di trattamento di tutti i pazienti non responders al follow-up.

Il PbR è la procedura che meglio rappresenta la condivisione del rischio e che meglio si applica alle terapie oncologiche a bersaglio molecolare (casi di disponibilità di biomarkers o comunque di indicazioni per sottogruppi di pazienti ben individuabili dal punto di vista clinico)

Payment by
Result

PONATINIB - BOSUTINIB

*Scopo dichiarato del Registro è porsi come strumento di gestione informatizzata di tutto il processo relativo alla richiesta, alla dispensazione e all'analisi dei dati di consumo di una classe di farmaci oncologici altamente innovativi, per i quali l'AlFA ha previsto la registrazione di schede pazienti e il controllo in tempo reale dell'**appropriatezza** d'uso degli stessi farmaci*



L'aumento dei costi sanitari, contestualmente all'esigenza di promuovere qualità e sicurezza, colloca la valutazione dell'**appropriatezza** al centro delle politiche sanitarie nazionali, regionali e locali.



Appropriatezza: le prime definizioni

Definizione di A. Donabedian (1974)

“Grado in cui la conoscenza e le tecniche disponibili sono usate, bene o male, nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute ”

Definizione di R.H. Brook (1994)

“Sono da considerare appropriate le cure per le quali i benefici risultano ragionevolmente superiori ai rischi”

Donabedian, A. Aspects of medical care administration. Harvard University Press. Cambridge, Massachusset 1974

Brook RH. Appropriateness: the next frontier. Br Med J. 1994;308:218.



Il termine «appropriatezza» entra nell'ambito sanitario per la prima volta nel 1998 con la seguente citazione presente nel Piano Sanitario Nazionale 1998-2000:

“L'ampia variabilità nella risposta assistenziale rinvia a problemi di appropriatezza nell'utilizzazione delle risorse e a potenziali iniquità nell'accesso e nella utilizzazione dei servizi sanitari”

Appropriatezza:
definizione dell'OMS (RAND), 2000



“Un determinato **intervento sanitario** viene indicato come **appropriato** se **il beneficio atteso** in termini di salute **è superiore ai possibili effetti negativi** previsti, con un margine sufficiente a giustificarne la scelta”.

World Health Organization. Regional Office for Europe. Appropriateness in health care services. Report on a WHO workshop, Koblenz, Germany; 23–25 March 2000.

Le definizioni fin qui riportate si limitano al campo all'appropriatezza clinica



una definizione esaustiva del concetto di appropriatezza, dovrà considerare tre variabili indissociabili relative alla scienza medica, alla struttura sanitaria coinvolta e ai tempi di erogazione del servizio.

Andranno considerati, in definitiva, tre ambiti:

- 1) Professionale (clinico): intervento di efficacia provata, prescritto per le indicazioni cliniche riconosciute e con eventi avversi accettabili rispetto ai benefici.
- 2) Organizzativo: intervento erogato in condizioni tali (*setting* assistenziale, professionisti coinvolti) da richiedere una ragionevole e sostenibile quantità di risorse.
- 3) Temporale: l'intervento è adeguato in termini di tempo rispetto all'esigenza specifica.



Definizione di **appropriatezza**

Un servizio o una prestazione sanitaria sono **appropriati** e pertanto devono essere **richiesti** ed **erogati** solo per il paziente (o per i problemi) per cui sono indicati:

- se sono **efficaci**
 - se i **benefici superano i rischi**
 - al **momento giusto**
 - al **livello organizzativo ottimale**
- accessibile, efficace, sicuro, economicamente vantaggioso



Definizione Glossario Ministero della Salute.

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi

L'appropriatezza deve essere considerata anche in funzione delle particolarità del singolo **paziente**; aspetti clinici, prognostici e di qualità della vita possono definire parametri diversi di appropriatezza.

Tra i parametri clinici andrà valutato:

- il **bisogno terapeutico specifico** del paziente in rapporto alla diagnosi clinica.
- **l'intensità e la durata del trattamento** in rapporto al profilo clinico complessivo del paziente (gravità della patologia e comorbilità)
- il grado di **preferenza individuale** per le possibili alternative di cura in un'ottica di qualità di vita per il paziente e/o per i *caregiver*, andrà sempre considerato.



aderenza terapeutica

APPROPRIATEZZA DELLE CURE FARMACOLOGICHE



L'attività curativa attraverso il farmaco può reputarsi appropriata, soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato in sede ministeriale per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente, così come l'ammissione del farmaco all'interno del regime di rimborsabilità (file F) stabilito dall'AIFA può avvenire soltanto in relazione alle modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali si sia rilevato un comprovato beneficio in un numero statisticamente significativo di destinatari, per patologie di rilevante interesse sociale, secondo criteri di evidenza scientifica.



Norme che regolano la prescrizione off-label in Italia

Per tutelare il paziente in base ad almeno un minimo di prove di efficacia e sicurezza

Legge 648/96

a carico del SSN, quando non vi è alternativa terapeutica valida
previo parere della CTS-AIFA per FARMACI:

- innovativi in commercio in altri Stati ma non in Italia
- ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano già disponibili risultati di studi clinici di fase II
- da impiegare per un' indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia

Previo consenso informato del paziente



DM 24/05/2003

“Uso terapeutico dei medicinali in sperimentazioni cliniche”
“**uso compassionevole**” e “**expanded access (EAP)**”

per farmaci in sperimentazione clinica (SC) e privi di AIC,
quando non vi è alternativa terapeutica valida al trattamento di patologie
gravi o rare o in condizioni che pongono il paziente in pericolo di vita
se farmaco già oggetto di studi clinici di fase III nelle stesse condizioni d'uso
(o, solo in casi particolari, di fase II) i cui risultati siano sufficienti per
formulare un giudizio favorevole su efficacia e tollerabilità con approvazione
del protocollo di ricerca da parte del Comitato Etico competente
a carico dell'azienda produttrice



Legge 94/98 (“legge Di Bella”), Legge finanziaria 2007

Uso in casi singoli quando non vi è alternativa terapeutica valida
quando impiego noto e conforme a studi pubblicati su riviste scientifiche
accreditate
con assunzione di responsabilità del medico e consenso informato del
paziente
(non uso diffuso e sistematico → sperimentazione clinica)



Determinazioni AIFA (29/5/2007 e successive)

Liste aggiornate di farmaci con **uso consolidato** su dati della letteratura scientifica, a carico del SSN, per:

- Tumori solidi nell' adulto
- Tumori pediatrici
- Neoplasie e patologie ematologiche
- Patologie neurologiche
- Trattamento correlato ai trapianti
- Radiofarmaci
- Patologie cardiache pediatriche
- Patologie infettive pediatriche

Legge Finanziaria 2008

“Necessità, in caso di impiego off-label, della disponibilità di dati favorevoli provenienti da sperimentazioni cliniche almeno di fase II”



la prescrizione off label a volte è la conferma della diversa velocità dell'evoluzione della pratica medica, rispetto ai processi di analisi e approvazione da parte delle autorità regolatorie



CONSEGUENZE



Molteplici e riferibili ad aspetti:

- × Sanitario-assistenziali (inadeguata assistenza)
- × Clinico-terapeutici (scarse conoscenze sul profilo efficacia-sicurezza)
- × Economici per il SSN
- × Legali per il medico prescrittore



Regione Lombardia
LA GIUNTA



DELIBERAZIONE N° X / 4702

Seduta del 29/12/2015

Oggetto

DETERMINAZIONI IN ORDINE ALLA GESTIONE DEL SERVIZIO SOCIO SANITARIO PER L'ESERCIZIO 2016 - (DI CONCERTO CON L'ASSESSORE MELAZZINI)



4.12.1. FARMACI PER ONCOLOGIA E ONCOEMATOLOGIA

Negli ultimi 10 anni, la disponibilità in ambito onco-ematologico e oncologico di nuovi farmaci e schemi terapeutici hanno reso possibile importanti miglioramenti sia della sopravvivenza sia della qualità della vita dei pazienti. Queste maggiori opportunità sono indirizzate da specifiche indicazioni degli organi regolatori finalizzate a garantire nella pratica clinica l'utilizzo degli schemi terapeutici riportati negli studi registrativi e, **in termini di appropriatezza prescrittiva, il clinico non può apportare modifiche di posologia, in assenza di tossicità o di patologie invalidanti, o di schema terapeutico.**

Al fine di garantire un continuo miglioramento della gestione clinica del paziente, si dispone che

sperimentalmente in ambito oncoematologico e a partire dal 01.01.2016 siano a carico del SSL schemi sistematici di terapia utilizzati nel rispetto delle indicazioni terapeutiche di EMA e AIFA relativamente ai

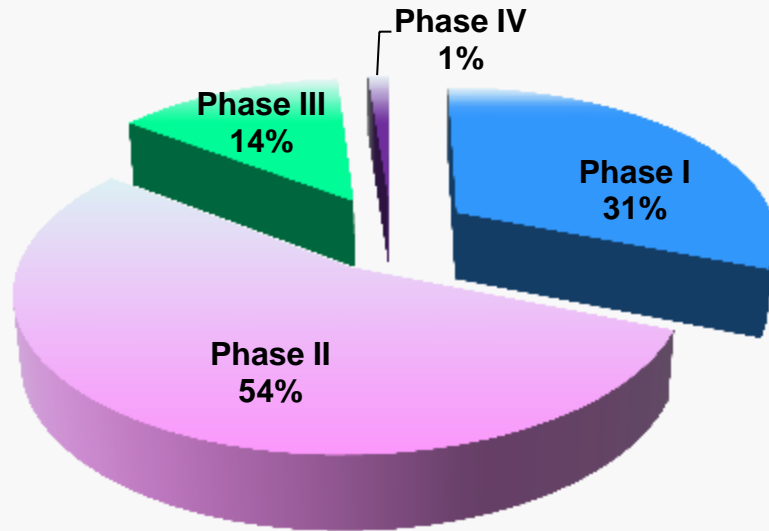
farmaci inclusi nelle combinazioni e al setting dei pazienti nei quali vengono adottati - **anche nel caso in cui**

sia modificata la posologia o la schedula temporale. Gli schemi terapeutici devono presentare lo stesso profilo di efficacia e sicurezza dello schema iniziale, essere confermati e sostenuti da letteratura scientifica qualificata e non comportare costi aggiuntivi.

Al fine di un'applicazione omogenea sul territorio, la proposta di schema di terapia che interviene sulla posologia e la tempistica di somministrazione dovrà essere sottoposta preventivamente dal clinico alla valutazione del Comitato Esecutivo della REL e essere opportunamente avvalorata e formalizzata dalla DG Welfare al fine di dare attivazione alla stessa anche ai fini di rendicontazione in File F, una volta anche ottenuto il parere positivo del sistema Registri AIFA, nel rispetto degli accordi negoziali.

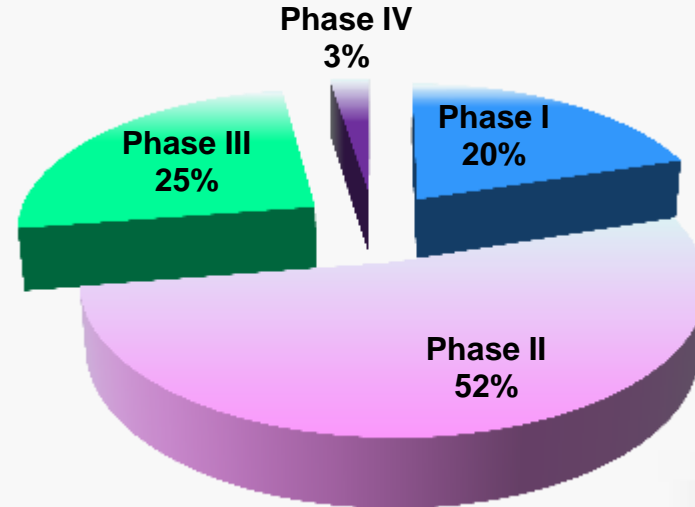
In relazione agli esiti si prevede la possibile estensione de

Studies on CML currently recruiting



Total World: 164

Total EU: 40



In phase I or II of development

Molecule	Mechanism	Classification	Route	Originator / Licensee	Note
...IB / ...MAB					
Binimetinib	Inhibitor of MAP kinase 1 and 2 (MEK1/2)	NCE	Oral	Array BioPharma	In combination with NILOTINIB; \geq II ^o line
Danusertib	Inhibitor of the ATP site of aurora kinases A, B and C	NCE	IV	Nerviano Medical Sciences	In advanced CML
Glasdegib	SMO inhibitor	NCE	Oral	Pfizer	In combination with NILOTINIB; I ^o line
Rebastinib	Protein kinase inhibitor	NCE	Oral	Deciphera Pharmaceuticals	
Inotuzumab	Anti-CD22 monoclonal antibody-calicheamicin conjugate	NCE	IV	UCB Pfizer	In combination with BOSUTINIB; \geq II ^o line
ALTRO					
Inecalcitol	Calcitriol receptor agonist	NCE	Oral	Ghent University	After >2 ys with IMATINIB and with residual disease (measured by CML biomarker)
PRI 724	Selective inhibitor of CBP/ β -catenin complex, preventing gene expression of many proteins necessary for growth	NCE	IV	PRISM BioLab /Eisai Co Ltd	In combination with DASATINIB in advanced CML

Phase III Trials



NCT number	Title	Experimental intervention	Comparator	Endpoint	Estimated completion date
NCT00055874	Imatinib Mesylate With or Without Interferon Alfa or Cytarabine Compared With Interferon Alfa Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia	Imatinib +/- Peg-IFN Alpha or Cytarabine	Interferon Alpha + Donor Stem Cell Transplantation	OS	December 2016
NCT01460693	Comparison of Imatinib Versus Dasatinib in Patients With Newly-diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia (SPIRIT2)	Dasatinib	Imatinib	5-year event free survival	August 2017
NCT01827930	Phase III Trial Evaluating the Effectiveness of a Dose Adjustment of Imatinib Mesylate on the Molecular Response (MIM)	Imatinib Dose Adjustment on the molecular response	Imatinib 400 mg day (standard)	CMR at 12 months	December 2016
NCT01657604	Tasigna and Interferon Alpha Evaluation Initiated by the German Chronic Myeloid Leukemia Study Group - the TIGER Study	Nilotinib + Peg-IFN Alpha 2b	Nilotinib	MMR after 18 ms	December 2018

Phase III Trials



NCT number	Title	Experimental intervention	Comparator	Endpoint	Estimated completion date
NCT02108951	Study to Assess Efficacy and Safety of Nilotinib 300mg Twice Daily in Patients With Philadelphia Positive Chronic Myeloid Leukaemia (CML) in Chronic Phase Who Are Intolerant to Prior Tyrosine Kinase Inhibitors. (ENESTswift)	Nilotinib	/	MMR after 24 ms	July 2017
NCT02201459	Nilotinib ± Peg-IFN for First Line Chronic Phase CML Patients (PETALS)	Peg IFN-Alpha 2a + Nilotinib	Nilotinib	MR4.5	January 2017
NCT02174445	Phase 3b Study to Determine the Conversion Rate From MMR to Molecular Response \geq 4 Log (MR4) After Two Years (DECLINE)	Imatinib	Nilotinib	MR4 at 24 ms	December 2017
NCT00718263	Efficacy and Safety of Nilotinib Patients With Newly Diagnosed CML - CP (Chronic Myelogenous Leukemia - Chronic Phase) (PHCHBS-WD4070)	Nilotinib	Imatinib	MMR at 12 months	October 2017
NCT01400074	Efficacy of Nilotinib Versus Imatinib in Ph+ CML in Early CP Who Have a Suboptimal Molecular Response to Imatinib (RE-NICE)	Nilotinib 400 mg twice daily	Imatinib 400 mg twice daily	MMR at 12 months	June 2014
NCT02204644	The Study of the Efficay and Safety of Flumatinib vs Imatinib as first- line treatment in Patients with CML	Flumatinib	Imatinib	MMR at 12 ms	June 2016
NCT01743989	A Randomized Phase III Study to Assess the Effect of a Longer Duration of Consolidation Treatment With Nilotinib on TFR in CP CML. (ENESTPath)	Nilotinib 24 months Consolidation + 24 months of Treatment Free-Remission	12 months Consolidation + 36 months of Treatment Free -Remission	MR4.0 at 12 ms	July 2020

Legenda: RR = Relapse Rate; CRR = Complete Response Rate; MMR = Major Molecular Response



*A tutti noi il compito di
scegliere con saggezza per
consentire l'introduzione delle
reali innovazioni...*

