

**XXXVI  
CONGRESSO NAZIONALE  
SIFO**

**IL FARMACISTA PER  
Scelte  
Interventi  
Futuro  
Outcome**

Catania,  
Centro Congressuale Fieristico  
Culturale "Le Ciminiera"  
22-25 OTTOBRE 2015

**XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO**

**FARMACI ONCOLOGICI INNOVATIVI:  
SCENARIO ATTUALE E LORO VALUTAZIONE**

**Quali strategie per un utilizzo razionale dei  
farmaci oncologici innovativi?  
L'esperienza della Regione Veneto**

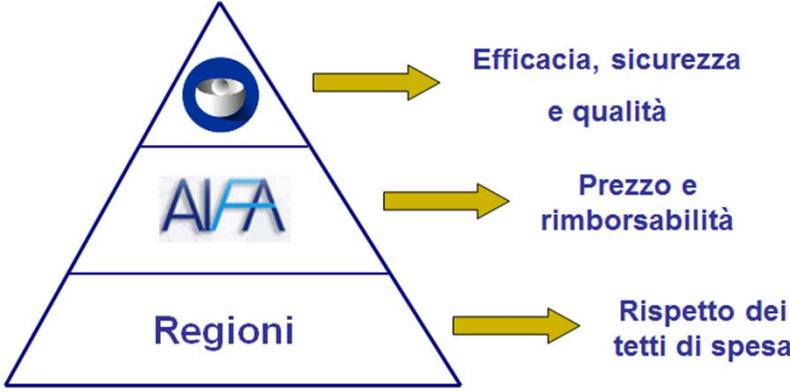
**Roberto Leone**  
Dipartimento di Diagnostica e Medicina di Comunità  
- sezione di Farmacologia - Università di Verona  
Commissione Tecnica Regionale sui Farmaci del Veneto

Un grazie alle Dott.sse **Silvia Adami** e **Chiara Roni** per la collaborazione

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

**Il costo dei farmaci oncologici innovativi è un problema rilevante per il SSN e i SSR. Ma il primo dovere è garantire la salute dei pazienti**



Efficacia, sicurezza e qualità

Prezzo e rimborsabilità

Regioni

Rispetto dei tetti di spesa

 SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

**Una breve premessa normativa per inquadrare il contesto**

Organizzazione delle Commissioni  
Terapeutiche nella Regione Veneto  
(1976-2015)

 SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

 REGIONE DEL VENETO



- DGR n. 1024/1976 Istituzione della CTR cui affidare la realizzazione del PTORV
- DGR n. 4690/1996 PTORV strumento vincolante
- DGR n. 3982/2006 PTORV rivisto per renderlo strumento di facile consultazione da parte di medici e farmacisti ospedalieri; revisione delle equivalenze tra vari principi attivi, armonizzandole con le decisioni adottate dalla Commissione che ha stilato il prontuario per le strutture sanitarie protette e le decisioni adottate per l'indizione della gara regionale farmaci

 SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO



- Legge n. 189/2012 (Decreto Balduzzi): immediata disponibilità dei medicinali innovativi, operare una razionalizzazione dell'impiego dei farmaci e guidare i clinici con PDTA
- Legge n. 221/2012 (Decreto Sviluppo): le Regioni devono attenersi alle motivate e documentate valutazioni espresse da AIFA per l'adozione delle equivalenze terapeutiche tra principi attivi diversi



- DGR n. 952/2013 «Nuova disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell'appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione dei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA). Abrogazione DGR n. 1024/1976 e s.m.i.»





- Istituzione nuova Commissione Tecnica Regionale Farmaci
- Istituzione nuove Commissioni Tecniche Aziendali
- Abrogazione PTORV

 REGIONE DEL VENETO

 SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Commissione Tecnica Regionale Farmaci: compiti



La CTRF promuove, a livello regionale, azioni di governo sull'assistenza farmaceutica in ambito ospedaliero, specialistico-ambulatoriale, di cure primarie e di strutture di ricovero intermedie mediante:

- **emanazione di pareri o raccomandazioni;**
- redazione di Linee Guida e di documenti d'indirizzo;
- supporto all'Area Sanità e Sociale nell'aggiornamento dell'elenco dei farmaci della mobilità sanitaria intra-regionale;
- promozione e validazione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA);
- supporto al CRAS nella definizione dei lotti in equivalenza nelle gare regionali;
- supporto all'Area Sanità e Sociale nella revisione ed aggiornamento dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci sottoposti a Registri AIFA o Piano Terapeutico;
- supporto all'Area Sanità e Sociale nel monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, della sicurezza e della spesa dei medicinali nei diversi ambiti assistenziali;
- supporto all'Area Sanità e Sociale nella definizione ed attuazione di interventi tesi a migliorare l'uso corretto e sicuro dei farmaci;
- coordinamento e sorveglianza delle attività delle Commissioni Terapeutiche Aziendali (in composizione ristretta, Comitato di Coordinamento della CTA).



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Rete Oncologica Veneta e Gruppo Farmaci Innovativi: istituiti con decreti regionali



Laddove ne ravvisi l'opportunità, la CTRF può rilasciare raccomandazioni tenendo conto – ove esistente - del giudizio della **Rete regionale di patologia** competente per materia.

- DGR n. 2067/2013: Istituzione **Rete Oncologica Veneta (ROV)**

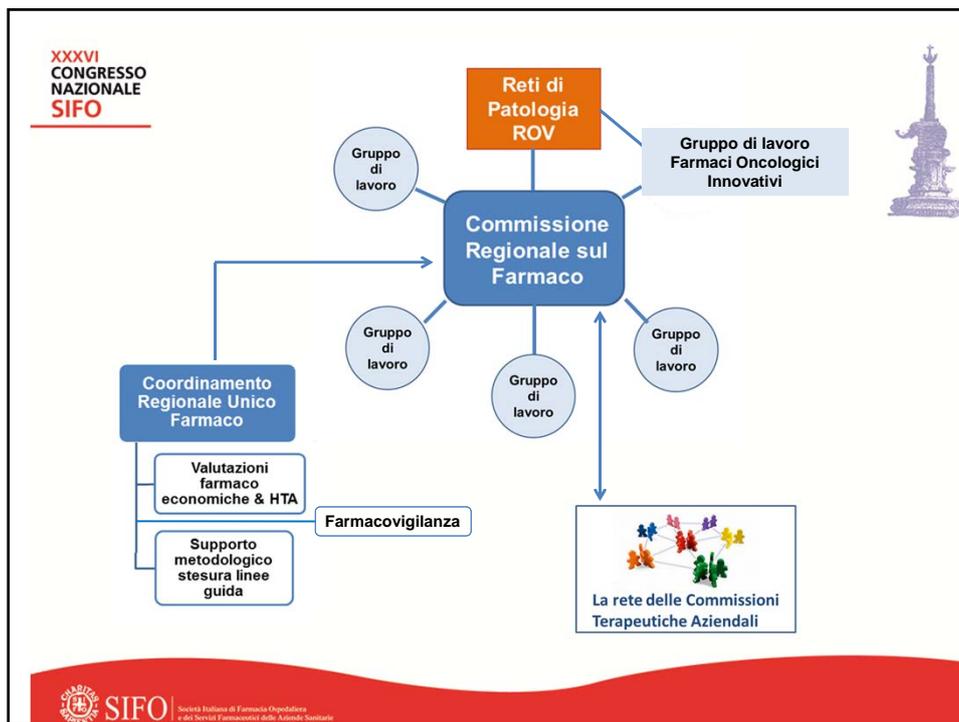


- Decreto n. 199/2014: Istituzione del "**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi**" nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV)



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Gruppo farmaci oncologici innovativi

- Oncologi
- Farmacologi
- Farmacisti
- Associazioni di pazienti/volontariato
- Esperti di economia e HTA
- Direzione sanitaria

Da gennaio 2015 ad oggi valutati 17 farmaci

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Obiettivo del gruppo



Nulla di nuovo! Ma cercare di imitare bene!

In analogia con il metodo **GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) **produrre Raccomandazioni Evidence Based** prendendo in esame le evidenze scientifiche disponibili e la qualità complessiva delle stesse, il rapporto rischio/beneficio, il rapporto beneficio/costo, il costo incrementale rispetto alle alternative disponibili, indicandone la forza e gli indicatori d'utilizzo atteso

 SIFO | Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Metodologia di lavoro (1)

### Prima della riunione

**Quesito clinico N. 1**  
E' raccomandato l'utilizzo di regorafenib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con PS 0-1 pretrattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili (chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR)?

**Quesito clinico N. 2**  
E' raccomandato l'utilizzo di regorafenib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con PS  $\geq 2$  pretrattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili (chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR) ?

**Quesito clinico N. 1**  
Negli adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel è raccomandabile l'utilizzo di Abiraterone insieme a prednisone o prednisolone?

**Ad esempio:**

 SIFO | Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Metodologia di lavoro (2)



**Durante la riunione**

- Presentazione, da parte dell'oncologo di riferimento, del contesto clinico/epidemiologico per la specifica patologia (es. prevalenza nella popolazione, sottopopolazioni, aspettativa di vita, qualità della vita, farmaci già disponibili, ecc.)
- Presentazione da parte dei farmacisti della CRUF dei dati disponibili per il farmaco in esame

**Prendiamo ad esempio il regorafenib:**

SIFO Società Italiana di Farmaci Oncologici e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

### Scheda Tecnica con i dati essenziali sul farmaco



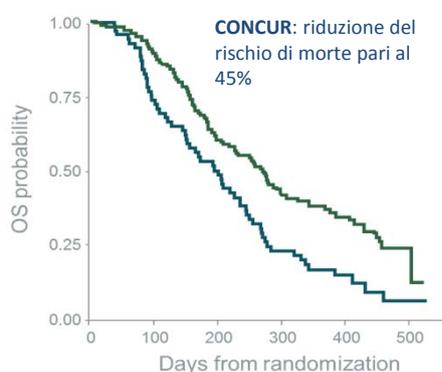
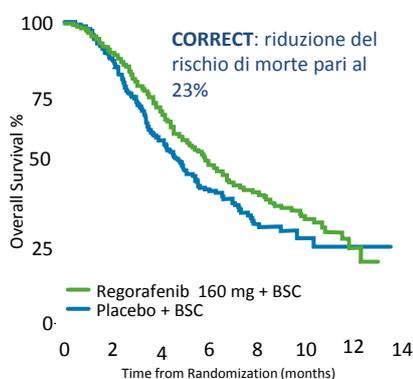
Nome Commerciale	Regorafenib
Principio Attivo	Regorafenib
Ditta Produttrice	
ATC	L01XE21
Formulazione	Compresse rivestite
Dosaggio	40 mg
Categoria Terapeutica	Inibitori della protein-chinasi
Indicazioni oggetto di valutazione	indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A-PHT Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web all'indirizzo <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, internista (RNRL)
Prezzo SSR	84 cpr 40 mg = € 1.985,50*
Registro AIFA	Si Il paziente è eleggibile al trattamento con regorafenib se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• età ≥18 anni;</li> <li>• non ha assunto regorafenib come precedente trattamento neoadiuvante/adiuvante;</li> <li>• ha assunto oxaliplatino in adiuvante e il tempo intercorso tra la fine del trattamento adiuvante e la diagnosi di malattia metastatica è ≤ 6 mesi;</li> <li>• ha ricevuto almeno una precedente linea di terapia sistemica per malattia metastatica e non è stato trattato con regorafenib;</li> <li>• non presenta ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico non adeguatamente controllata;</li> <li>• non presenta ferite non cicatrizzate, ulcere o fratture ossee;</li> <li>• non è affetto da compromissione epatica severa o Child-Pugh C;</li> <li>• sono state effettuate le analisi di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima dell'avvio del trattamento.</li> </ul>

\* Prezzo SSN al netto degli sconti negoziali e dell'IVA al 10%.

SIFO Società Italiana di Farmaci Oncologici e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

## Principali risultati degli studi disponibili

(nell'esempio Overall Survival)



CORRECT	Regorafenib n = 505	Placebo n = 255
Median OS, months	6.4	5.0
HR (95% CI)	<b>0.77 (0.64–0.94)</b>	
P value	.0052	

CONCUR	Regorafenib n = 136	Placebo n = 68
Median OS, months	8.8	6.3
HR (95% CI)	<b>0.550 (0.395-0.765)</b>	
P value	.0002 (1-sided)	

	Regorafenib (N=500)			Placebo (N=253)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any event	465 (93%)	253 (51%)	17 (3%)	154 (61%)	31 (12%)	4 (2%)
Clinical adverse event						
Fatigue	237 (47%)	46 (9%)	2 (<1%)	71 (28%)	12 (5%)	1 (<1%)
Hand-foot skin reaction	233 (47%)	83 (17%)	0	19 (8%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	169 (34%)	35 (7%)	1 (<1%)	21 (8%)	2 (1%)	0
Anorexia	152 (30%)	16 (3%)	0	39 (15%)	7 (3%)	0
Voice changes	147 (29%)	1 (<1%)	0	14 (6%)	0	0
Hypertension	139 (28%)	36 (7%)	0	15 (6%)	2 (1%)	0
Oral mucositis	136 (27%)	15 (3%)	0	9 (4%)	0	0
Rash or desquamation	130 (26%)	29 (6%)	0	10 (4%)	0	0
Nausea	72 (14%)	2 (<1%)	0	28 (11%)	0	0
Weight loss	69 (14%)	0	0	6 (2%)	0	0
Fever	52 (10%)	4 (1%)	0	7 (3%)	0	0
Constipation	42 (8%)	0	0	12 (5%)	0	0
Dry skin	39 (8%)	0	0	7 (3%)	0	0
Alopecia	36 (7%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Taste alteration	35 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Vomiting	38 (8%)	3 (1%)	0	13 (5%)	0	0
Sensory neuropathy	34 (7%)	2 (<1%)	0	9 (4%)	0	0
Nose bleed	36 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Dyspnoea	28 (6%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0
Muscle pain	28 (6%)	2 (<1%)	0	7 (3%)	1 (<1%)	0
Headache	26 (5%)	3 (1%)	0	8 (3%)	0	0
Pain, abdomen	25 (5%)	1 (<1%)	0	10 (4%)	0	0
Laboratory abnormalities						
Thrombocytopenia	63 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	45 (9%)	10 (2%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0
Proteinuria	35 (7%)	7 (1%)	0	4 (2%)	1 (<1%)	0
Anaemia	33 (7%)	12 (2%)	2 (<1%)	6 (2%)	0	0
Hypophosphataemia	25 (5%)	19 (4%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Data are n (%). \*The appendix provides a detailed breakdown of all adverse events by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) category or term and worst grade.

## La Tollerabilità del farmaco

Eventi avversi di grado  $\geq 3$  sono stati riportati nel 54% dei pazienti trattati con regorafenib e nel 14% dei pazienti trattati con placebo.

Si sono verificate 11 morti (su 110 totali) per eventi avversi non associati a progressione della patologia.

## Il costo della terapia

La dose raccomandata di regorafenib è di 160 mg (4 compresse da 40 mg) da assumersi una volta al giorno per 3 settimane, seguite da 1 settimana senza terapia, per ciascun ciclo. Il trattamento deve proseguire fino a che si osservi un beneficio o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Il costo del trattamento, calcolato considerando come durata della terapia la media di trattamento come da studio clinico, è di circa € 5.560.

Regime terapeutico	Schedula	Durata	Costo terapia
Regorafenib	160 mg/die per 3 settimane seguite da 1 settimana senza terapia	2.8 mesi	€ 5.560

\*Costo incluso di IVA 10%

Farmaco valutato	Comparator da studio clinico	$\Delta$ OS (mesi)	Costo per anno di vita guadagnato (€/anno)
Regorafenib + BSC	Placebo + BSC	+1.4 (CORRECT)	38.000

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Metodologia di lavoro (3)



Dopo le presentazioni dell'oncologo e del/i farmacisti e dopo le eventuali domande, richieste di chiarimento, osservazioni, ciascuno dei componenti del gruppo compila per proprio conto una scheda di valutazione (diversa per ciascuno dei quesiti clinici proposti) che considera i seguenti elementi:

- ❖ **Alternative disponibili**
- ❖ **Qualità delle evidenze**
- ❖ **Rapporto benefici/rischi**
- ❖ **Sostenibilità per il SSN**

**XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO**

## La scheda di valutazione



ONCOLOGO  
 MEDICO NON ONCOLOGO  
 ESPERTO NON MEDICO  
 RAPPRESENTANTE ASSOCIAZIONE VOLONTARIATO

**QUESITO 1**

Nei pazienti naïve agli inibitori tirosinchinasi del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR è raccomandabile l'utilizzo di Aflatinib in monoterapia?

**1. ALTERNATIVE DISPONIBILI (DA LINEE GUIDA / DA ESPERIENZA CLINICA)**

TERAPIA (alternative terapeutiche disponibili)
Erlotinib
Gefitinib

**GIUDIZIO SULLE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE**

DISPONIBILI  
 DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI  
 ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI


**SIFO** Società Italiana di Farmaci Oncologici e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

**2. QUALITÀ DELLE EVIDENZE (vengono presi in considerazione esclusivamente gli RCT per i quali si parte da un punteggio di 4 = ALTA)** (adattato da "La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici", Dossier 172/2009 Regione Emilia Romagna)



Fattori che possono diminuire il livello di qualità delle evidenze	Specificare se il limite è "assente" (0), "grave" (-1) o "molto grave" (-2)		
Qualità di conduzione dello studio: <input type="checkbox"/> errori o insufficiente attenzione a una assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (allocazioni cosce/risesti) <input type="checkbox"/> mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi <input type="checkbox"/> perdita al follow up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perite al follow up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias) <input type="checkbox"/> esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della <u>intention to treat</u> ) <input type="checkbox"/> interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità, secondo modalità non previste dal protocollo	0 (limiti assenti)	-1 (limiti gravi)	-2 (limiti molto gravi)
Incoerenza dei risultati/eterogeneità In caso di presenza di un solo RCT barrare -1	0 (risultati coerenti)	-1 (incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito)	-2 (grave incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito)
Incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (es. età, dosaggio, scelta del gruppo di controllo)	0 (limiti assenti)	-1 (alcune incertezze)	-2 (importanti incertezze)
Imprecisione o dati insufficienti (i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così stime con ampi intervalli di confidenza) Per <u>questioni</u> continui: <input type="checkbox"/> l'intervallo di confidenza al 95% include la totale mancanza di effetto <input type="checkbox"/> il limite superiore o inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% oltrepassa la differenza minima clinicamente rilevante per i benefici oppure per i danni (se questa non è nota o non è calcolabile, abbassare la qualità se il limite superiore o inferiore dell'intervallo di confidenza supera la dimensione dell'effetto di un valore di almeno 0,5, in una direzione o nell'altra)	0 (limiti assenti)	-1 (grave imprecisione)	-2 (molto grave imprecisione)
Pubblicazione selettiva dei dati ( <u>publication bias</u> )	0 (limiti assenti)	-1 (fortemente sospettabile)	-2 (molto fortemente sospettabile)

Risultato:

QUALITÀ EVIDENZE	4
ALTA	3
MODERATA	2
BASSA	≤ 1
MOLTO BASSA	

**XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO**

**3. RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI PUBBLICATI**

**EFFICACIA**

RISULTATI OTTENUTI		VOTO
MOLTO RILEVANTI	Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante	4
RILEVANTI	Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante OPPURE Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante	3
POCO RILEVANTI	Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante	2
MARGINALI	Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante	1

**TOLLERABILITA'**

TOLLERABILITA'	VOTO
BUONA	A
DISCRETA	B
SCARSA	C

**GIUDIZIO SUL BILANCIO BENEFICI/RISCHI**

	MOLTO FAVOREVOLE	4-A; 4-B
	FAVOREVOLE	4-C; 3-A; 3-B
	INCERTO	3-C; 2-A; 2-B
	SFAVOREVOLE	2-C; 1-A; 1-B; 1-C

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

**XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO**

**4. SOSTENIBILITA' PER IL SSN**

**GIUDIZIO SUL COSTO RISPETTO ALLE ALTERNATIVE**

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE
- ASSENZA DI ALTERNATIVE

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Metodologia di lavoro (4)

In base alla propria valutazione degli elementi contenuti nella scheda ciascuno dei componenti del gruppo, anche con l'ausilio di un algoritmo decisionale condiviso, esprime il livello di raccomandazione per il farmaco in relazione allo specifico quesito clinico



Livello di Raccomandazione	Significato
RACCOMANDATO (R)	"utilizzabile nella maggioranza dei pazienti"
MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)	"Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione"
RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)	"utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti"
NON RACCOMANDATO (NR)	"si sconsiglia l'utilizzo del farmaco"

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Metodologia di lavoro (5)

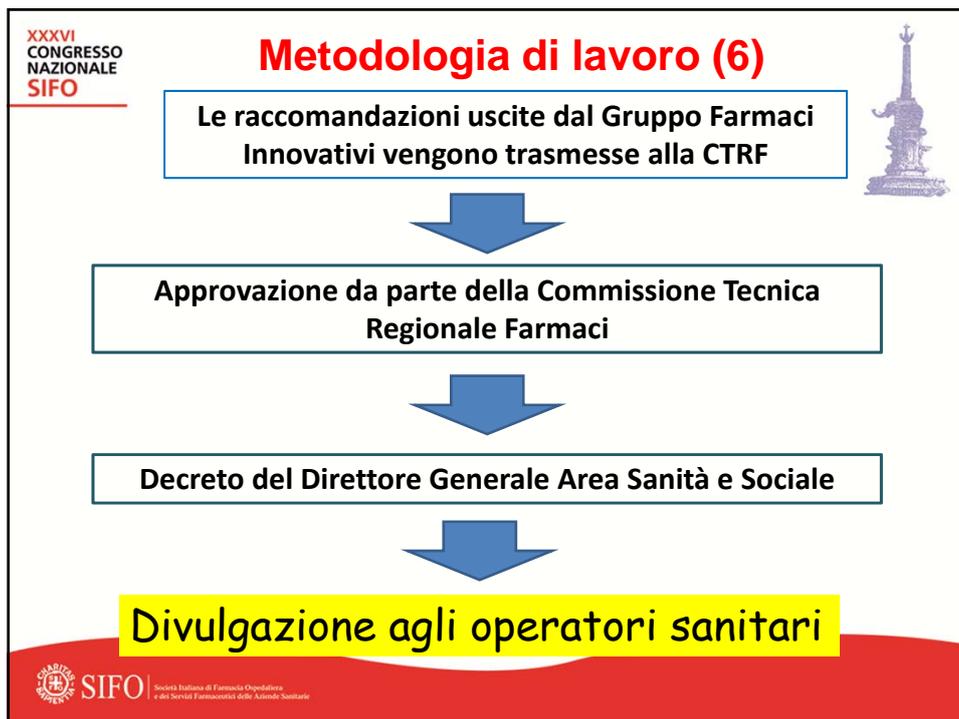
mmmh ???  
e ora??

**Una testa = un voto**

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente. Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una **percentuale di utilizzo atteso** che viene esplicitata per singola raccomandazione.

Raccomandazione	Tasso di utilizzo atteso
RACCOMANDATO (R)	> 60%
MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)	30% – 60%
RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)	10% – 30%
NON RACCOMANDATO (NR)	< 10%

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf>


**REGIONE DEL VENETO**

Ricerca nel sito...  **CERCA**

la REGIONE   PERCORSI   SERVIZI   BANDI, AVVISI e CONCORSI   BOLLETTINO UFFICIALE   NORMATIVA   URP

**SANITÀ** PREVENIRE E CURARSI IN VENETO

Assessorato   Contatta gli uffici   Bandi   Avvisi   Modulistica   Dalla A alla Z

Home • Sanità • > Assistenza Farmaceutica • Farmaceutica territoriale ed ospedaliera • Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF)

Commissione Tecnica Regionale Farmaci  
(CTRF)

FARMACEUTICA  
TERRITORIALE ED  
OSPEDALIERA


**SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

**XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO**

**Raccomandazioni evidence - based Farmaci Oncologici**

[Decreto n. 119 del 12 maggio 2015](#) Commissione Tecnica Regionale Farmaci del 29 gennaio 2015: approvazione delle raccomandazioni evidence - based n. 1, 2, 3 e 4 su nuovi farmaci oncologici.

[Decreto n. 139 del 3 giugno 2015](#) Commissione Tecnica Regionale Farmaci del 26 Febbraio 2015: approvazione delle raccomandazioni evidence - based n. 5, 6, 7, 8, 9 e 10 su nuovi farmaci oncologici.

[Decreto n. 253 del 28 agosto 2015](#) Commissione Tecnica Regionale Farmaci del 21 Maggio 2015: approvazione delle raccomandazioni evidence - based n. 11,12 e 13 su nuovi farmaci oncologici.

- [Raccomandazione n. 1](#) Bevacizumab - carcinoma ovarico, carcinoma alle tube di Falloppio, carcinoma peritoneale I linea
- [Raccomandazione n. 2](#) Trastuzumab emtansine - carcinoma mammario
- [Raccomandazione n. 3](#) Pertuzumab - carcinoma mammario
- [Raccomandazione n. 4](#) Everolimus - carcinoma mammario
- [Raccomandazione n. 5](#) Afibercept - carcinoma coloretale metastatico
- [Raccomandazione n. 6](#) Bevacizumab - carcinoma coloretale metastatico
- [Raccomandazione n. 7](#) Abiraterone - carcinoma prostatico metastatico I linea
- [Raccomandazione n. 8](#) Abiraterone - carcinoma prostatico metastatico II linea
- [Raccomandazione n. 9](#) Enzalutamide - carcinoma prostatico metastatico I linea
- [Raccomandazione n. 10](#) Cabazitaxel - carcinoma prostatico metastatico II linea
- [Raccomandazione n. 11](#) Crizotinib - carcinoma polmonare non a piccole cellule
- [Raccomandazione n. 12](#) Afatinib - carcinoma polmonare non a piccole cellule
- [Raccomandazione n. 13](#) Pemetrexed - carcinoma polmonare non a piccole cellule




 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

**XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO**



## PEMETREXED

**Indicazione in esame:**

é indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino.

**A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta**

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Sintesi quesito/i e raccomandazione/i



**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**

**Quesito clinico N. 1**  
Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo 4 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino (regimi con o senza pemetrexed), è raccomandabile l'utilizzo di pemetrexed come monoterapia?

**Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:  
*rapporto benefici/rischi: favorevole*  
*evidenze considerate di qualità: moderata*  
*alternative terapeutiche: assenti*  
*costo rispetto alle alternative: -*

*Utilizzo atteso:* sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 50% dei pazienti candidabili alla terapia.

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Trasparenza



*Votazione del Gruppo di Lavoro (12 votanti presenti):* 3 Raccomandato, 3 Moderatamente raccomandato, 6 Raccomandato in casi selezionati. Dopo discussione il Panel ha ritenuto di esprimere il giudizio "moderatamente raccomandato".

*Commento:* Le evidenze a supporto dell'impiego di pemetrexed per questo quesito provengono da due RCT di fase III, condotti in doppio cieco e controllati con placebo: PARAMOUNT (in cui pemetrexed è stato utilizzato sia nella fase di induzione che nella fase di mantenimento) e JMEN (in cui pemetrexed è stato utilizzato solo nella fase di mantenimento). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) che è stato ritenuto dal Panel come importante ed essenziale. In entrambi gli studi il medicinale ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo sia in termini di PFS (+1.6 mesi nello studio PARAMOUNT e +1.7 mesi nello studio JMEN) che in termini di OS (+2.9 mesi nello studio PARAMOUNT e +2.8 mesi nello studio JMEN). La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto entrambi gli studi sono stati condotti su una popolazione altamente selezionata e i pazienti con ECOG PS  $\geq 2$  non sono stati reclutati. Il Panel evidenzia che lo studio PARAMOUNT non era disegnato per confrontare l'efficacia della terapia immediata con pemetrexed vs la terapia ritardata e non è noto il vantaggio che si potrebbe avere con la risomministrazione del medicinale alla progressione. Pemetrexed risulta essere in Italia l'unico farmaco rimborsato per tale indicazione e non esistono al momento valide alternative terapeutiche. Il costo della sola terapia di mantenimento può variare da circa € 10.000 (durata mediana di trattamento dello studio PARAMOUNT) a circa € 12.500 (durata mediana di trattamento dello studio JMEN). A questo costo va sommato il costo della terapia di induzione che può contenere (studio PARAMOUNT) o meno (studio JMEN) pemetrexed. Complessivamente, lo schema terapeutico del PARAMOUNT ha un costo superiore di circa 5.400-6.800 € rispetto allo schema JMEN (che comunque secondo i componenti del Panel rappresenta una buona terapia) con una differenza variabile a seconda del regime utilizzato come induzione.

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

## Le basi della raccomandazione

Allegato C al Decreto n. 253 del 28 agosto 2015

pag. 6/10



### SENTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Pemetrexed è un agente antifolato antitumorale multi-target che esplica la sua azione interferendo sui principali processi metabolici folato-dipendenti essenziali per la replicazione cellulare. La dose raccomandata di pemetrexed è di 500 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per infusione endovenosa in 10 minuti il primo giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. Per ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni cutanee, deve essere somministrato un corticosteroide (desametasone 4 mg os) il giorno precedente, il giorno stesso e il giorno successivo alla somministrazione di pemetrexed. Per ridurre la tossicità, i pazienti trattati con pemetrexed devono inoltre ricevere un'integrazione vitaminica.

L'efficacia e la sicurezza di pemetrexed per l'indicazione in esame sono supportate da due studi clinici: lo studio PARAMOUNT e lo studio JMEN. L'endpoint primario degli studi era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore, mentre gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposte obiettive, la qualità della vita e la sicurezza.

Lo studio PARAMOUNT è un RCT di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo che ha comparato l'efficacia e la sicurezza della terapia di mantenimento con pemetrexed vs placebo, entrambi in associazione a best supportive care (BSC), in 939 pazienti con NSCLC localmente avanzato (Stadio IIIB) o metastatico (Stadio IV) ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose che non erano progrediti dopo 4 cicli di terapia di prima linea con pemetrexed in combinazione con cisplatino.

Lo studio prevedeva una prima fase non randomizzata (induzione con pemetrexed + cisplatino) e una seconda fase randomizzata (mantenimento con pemetrexed o placebo) cui potevano accedere i pazienti con evidenza radiologica documentata di malattia stabile, risposta parziale o completa.

Nella fase di induzione sono stati inclusi pazienti adulti con ECOG compreso tra 0 e 1, che avevano una diagnosi istologica e/o citologica di carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIB o IV, non pre-trattato, almeno una localizzazione misurabile secondo i criteri RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), un'adeguata funzionalità d'organo e metastasi cerebrali stabili. Sono stati, invece, esclusi pazienti con confermata istologia a cellule squamose o mista.



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

## Da dove si sono ricavati i dati

Allegato C al Decreto n. 253 del 28 agosto 2015

pag. 9/10



### BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n. 114 del 24 giugno 2014.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto ALIMTA®
- Assessment Report ALIMTA. Procedure No. EMEA/H/C/000564 www.ema.eu
- Linee Guida AIOM. Neoplasie del polmone. Edizione 2014.
- Paz-Ares et al Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2012; 13: 247-55.
- Paz-Ares et al PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013
- Ciuleanu et al Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
- Rossi et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 2014; 15: 1254-62.
- Gridelli et al Safety, Resource Use, and Quality of Life in PARAMOUNT: A Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo after Induction Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 7, Number 11, November 2012.
- Belani et al Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncology* 2012; 13: 292-99.
- www.has-france.fr. Avis 5 Maggio 2010
- www.scottishmedicines.org.uk SMC (770/12)
- www.nice.org.uk (accesso marzo 2015)
- I numeri del cancro in Italia 2014, a cura di AIRCUM e AIOM.



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Le stesse informazioni si ottengono collegandosi alla Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

REGIONE DEL VENETO

Portale Sanità Regione del Veneto

HOME | SERVIZI | AREE TEMATICHE | INFO E NEWS  
benvenuto | al cittadino | portali istituzionali | per essere informati

COORDINAMENTO RETE ONCOLOGICA VENETA

Home

Rassegna Stampa

Mission

Contatti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

Comitato Scientifico Rete Oncologica Veneta

Dove Siamo

I Poli Oncologici

Dipartimenti di Oncologia Clinica

Normativa di Riferimento

Calendario attività

Gruppi di lavoro

Biobanche e Rete

**Coordinamento Rete Oncologica Veneta**

Il Coordinamento Regionale della Rete Oncologica del Veneto (CROV), di durata biennale che affierisce direttamente al Segretario Regionale per la Sanità, ha sede presso l'Istituto Oncologico Veneto IRCSS, ed è costituito da:

- Il Coordinatore Tecnico-Scientifico, Prof. Pierfranco Conte
- Il Responsabile del Registro Tumori Regionale, Dr. Angelo Paolo Dei Tos
- Il Responsabile del Sistema Epidemiologico Regionale, Dr. Mario Saugli
- Il Dirigente del Settore Farmaceutico Regionale, Dr.ssa Giovanna Stoccaro
- Il Dirigente Regionale della Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria, Dr. Claudio Pileri

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Ma le raccomandazioni vengono seguite?

Il lavoro è molto impegnativo, coinvolge molte persone e richiede notevole tempo. E' fondamentale per noi capire se tutto questo produce un risultato positivo in termini di aderenza alle raccomandazioni. Come fare? Questo è un problema di non facile soluzione in corso di discussione!

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Ma le raccomandazioni vengono seguite?



- Sicuramente influenzano le decisioni delle CTA!
- La ROV dovrebbe essere una garanzia per l'adesione!
- Quali **indicatori** utilizzare per la verifica dell'adesione?
  - ✓ Dati di consumo? Ma i quesiti sono molto specifici, problema denominatore!
  - ✓ Registri? Problema accesso registri AIFA e gli oncologi non vogliono compilare registri ulteriori *ad hoc*!
  - ✓ Dati epidemiologici e di letteratura? SI se disponibili!



SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIFO

## Grazie per la Vostra attenzione!



SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

