

REGIONE LIGURIA

DIPARTIMENTO
SALUTE E SERVIZI SOCIALI

**SETTORI LEGISLAZIONE, PROGRAMMAZIONE E
POLITICHE DEL FARMACO**

**COMUNICAZIONE; RICERCA E SISTEMA
INFORMATIVO SANITARIO REGIONALE**

Responsabile del procedimento:
Dott.ssa Maria Susanna Rivetti

Genova, 15 FEB. 2010
Prot. n. PG/206/24940
Allegati: 1
a.n. 22.4.2/22

Oggetto: D.G.R. n. 279 del 9.02.2010 ad
oggetto: "Indirizzi alle Aziende
Sanitarie e agli Enti equiparati per
l'approprato del medicinale Glivec".

Ai Direttori Generali
delle Aziende Sanitarie
EE.OO. e IRCCS

e p.c.

Al Responsabili
Dei Servizi Farmaceutici
Delle Aziende Sanitarie

LORO INDIRIZZI

Si trasmette, in allegato alla presente, la delibera n. 279 del 9.02.2010 con la quale sono stati adottati gli indirizzi alle Aziende Sanitarie e agli Enti equiparati per l'utilizzo appropriato del medicinale "Glivec" nella leucemia mieloide cronica.

Al fine di dare applicazione al provvedimento sopra indicato si invitano le SS.LL. a:

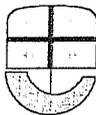
- 1) dare massima diffusione della presente presso tutti i clinici interessati e i servizi farmaceutici;
- 2) garantire l'avvio del monitoraggio a partire dal 1° marzo 2010
- 3) rendere disponibili i dati del monitoraggio per gli uffici regionali competenti.

Nel ringraziare anticipatamente la collaborazione si inviano cordiali saluti.

IL DIRIGENTE
Settore Legislazione, Programmazione
e Politiche del Farmaco
(Dott.ssa Elda Traverso)

IL DIRIGENTE
Settore Comunicazione, Ricerca e
Sistema Informativo Sanitario Regionale
(Ing. Gabriella Paoli)

SCHEMA N. NP/2477
DEL PROT. ANNO 2010



REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale

Direzione Centrale Servizi Giunta Controllo Strategico e Risorse Umane
Staff Centrale e Servizi Giunta - Settore

SEDUTA DELLA GIUNTA REGIONALE : N 2954 del 09/02/2010

N. 279

IN DATA 09/02/2010

OGGETTO : Indirizzi alle Aziende Sanitarie e agli Enti equiparati per l'utilizzo appropriato del medicinale "Glivec".

CERTIFICAZIONE DELLE RISULTANZE DELL'ESAME DELL'ATTO

Si ATTESTA che nel corso dell'odierna seduta della Giunta Regionale, PRESIDENTE Claudio Burlando , con la partecipazione dei seguenti Componenti, che si sono espressi in conformità di quanto a fianco di ciascuno indicato:

PRESENTI	ASSENTI	I COMPONENTI DELLA GIUNTA - SIGNORI	VOTI ESPRESSI		
			FAVOR.	ASTEN.	CONTR.
X		Claudio Burlando - Presidente	X		
X		Massimiliano Costa - Vice Presidente	X		
X		Maria Bianca Berruti - Assessore	X		
	X	Margherita Bozzano - Assessore			
	X	Giancarlo Cassini - Assessore			
X		Renzo Guccinelli - Assessore	X		
X		Claudio Montaldo - Assessore	X		
X		Fabio Morchio - Assessore	X		
	X	Giovanni Battista Pittaluga - Assessore			
X		Carlo Ruggeri - Assessore	X		
X		Giovanni Enrico Vesco - Assessore	X		
X		Franco Zunino - Assessore	X		
9	3		9		

RELATORE alla Giunta Claudio Montaldo e con l'assistenza del Segretario Generale e del Dott. Mario Martinero, che ha svolto le funzioni di SEGRETARIO

LA GIUNTA REGIONALE

all'unanimità HA APPROVATO il provvedimento proposto secondo lo schema il cui testo integrale è riportato in originale da pag. 1 a pag. 3 della presente cartella, autenticato dal Segretario della Giunta Regionale.

Data - IL SEGRETARIO 
09/02/2010 (Dott. Mario Martinero)

Il presente ATTO viene contraddistinto col numero, a margine indicato, del REGISTRO ATTI DELLA GIUNTA REGIONALE - Parte I

RISULTANZE
DELL'ESAME

AUTENTICAZIONE COPIE
SETTORE STAFF CENTRALE
E SERVIZI GIUNTA
P. C.
ISTRUTTORE
(Daniele Buffini)

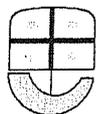
CODICE PRATICA :

glivec

PAGINA : 1

COD. ATTO : DELIBERAZIONE

SCHEMA N..... NP/2477
DEL PROT. ANNO.....2010



REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale

Dipartimento Salute e Servizi Sociali
Legislazione, Programmazione e Politiche del Farmaco - Settore

OGGETTO : Indirizzi alle Aziende Sanitarie e agli Enti equiparati per l'utilizzo appropriato del medicinale "Glivec".

DELIBERAZIONE

N.

279

del REGISTRO ATTI DELLA GIUNTA

IN

9/2/2010

DATA

LA GIUNTA REGIONALE

RICHIAMATA

la D.G.R. n. 1281 del 28.10.2005 con la quale è stato istituito il gruppo di coordinamento della rete oncologica regionale con il compito, tra l'altro, di definire ed organizzare i flussi informativi nonché di promuovere l'adozione di linee-guida e protocolli diagnostici – terapeutici al fine di valutare e testare le possibilità di standardizzazione della risposta oncologica nelle strutture del SSR;

la D.G.R. n. 1666 del 29.12.2006 " Programma di interventi di miglioramento e contenimento della spesa farmaceutica (art. 1, comma 181 L. 311/2004 e art. 1, c. 796, lett. l) nn. 1) e 2) della finanziaria statale 2007)";

la D.G.R. n. 761 del 30.06.2008 con la quale è stata approvata la metodologia per la redazione, stesura ed aggiornamento del prontuario terapeutico regionale ed è stato definito il contestuale inserimento di alcuni gruppi terapeutici;

la D.G.R. n. 544 del 30.04.2009 "Piano di qualificazione e razionalizzazione dell'Assistenza farmaceutica territoriale ed ospedaliera 2009/2010 ";

la D.G.R. n. 565 del 12.06.2009 con la quale è stato approvato un primo aggiornamento del Prontuario terapeutico regionale ed è stata, altresì, approvata la strategia di monitoraggio per la valutazione dell'appropriatezza d'uso del medicinale " Glivec " nella leucemia mieloide cronica (LMC);

TENUTO CONTO CHE

con la citata delibera n. 565/2009 è stato, inoltre, individuato l'iter operativo per la definizione del protocollo di monitoraggio come di seguito riportato:

- a) coinvolgimento dei clinici preposti al trattamento della predetta patologia tramite l'invio:
 - del documento elaborato dal DEMO dell'Ospedale San Martino
 - dei dati ritenuti necessari per monitorare l'utilizzo appropriato del medicinale in questione
- b) condivisione del protocollo operativo

Data: IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

Maria Susanna Rivetti
(Dott.essa Maria Susanna Rivetti)
5/2/10

Data - IL SEGRETARIO

U. Martini 9/2/10

ATTO

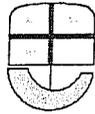
AUTENTICAZIONE COPIE
SETTORE STAFF CENTRALE
E SERVIZI GIUNTA
FARMACI, COPERTURE, CENSURE
L'ISTRUTTORE
(Daniele Ruffini)

CODICE PRATICA

glivec

PAGINA : 1

COD. ATTO: DELIBERAZIONE



- c) trasmissione alle direzioni sanitarie del suddetto protocollo
- d) avvio del programma di monitoraggio;

RILEVATO CHE

con nota prot. n. PG/2009/120824 del 12.08.2009 ad oggetto " Monitoraggio per la valutazione dell'appropriatezza del medicinale " Glivec " nella leucemia mieloide cronica" si è provveduto, a trasmettere alle Aziende sanitarie e agli enti equiparati la documentazione di cui alla lettera a) dopo avere acquisito il parere del gruppo tecnico preposto alla revisione, aggiornamento e gestione del Prontuario Terapeutico Regionale farmaci oncologici (GPO) come risulta da verbale dell'incontro del 21.01.2009;

CONSIDERATO

che con la nota sopra richiamata è stato chiesto alle Aziende sanitarie e agli enti equiparati di comunicare la condivisione dei documenti sopra indicati ed è stato comunicato, altresì, che in assenza di riscontri entro il termine fissato nella nota medesima gli stessi si sarebbero intesi confermati;

DATO atto che

- con nota dell'Ospedale Galliera prot. n. 22644/09 del 15.09.2009 è stato comunicato la condivisione del protocollo di cui sopra;
- non sono pervenute agli uffici regionali competenti diverse e ulteriori comunicazioni a riguardo da parte delle altre Aziende sanitarie e degli Enti equiparati;

RITENUTO pertanto di dover fornire alle Aziende e agli Enti equiparati indirizzi per migliorare l'appropriatezza d'uso del medicinale "Glivec " nella leucemia mieloide cronica (LMC);

SU PROPOSTA

dell'Assessore alla Salute, Politiche della sicurezza dei cittadini;

DELIBERA

1. DI APPROVARE, per le motivazioni indicate in premessa, i documenti elaborati dal Dipartimento di Emato Oncologia dell'Ospedale San Martino di cui agli allegati 1), 2) e 3) che costituiscono parte integrante del presente provvedimento.
2. Di IMPARTIRE alle Aziende sanitarie e agli Enti equiparati i seguenti indirizzi per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso del medicinale " Glivec " nella Leucemia mieloide cronica (LMC):

Data - IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

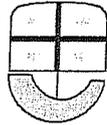
Data - IL SEGRETARIO

(Dott.essa Maria Susanna Rivetti)
5/2/10

9/2/10

ATTO	AUTENTICAZIONE COPIE	CODICE PRATICA
	SETTORE STAFF CENTRALE E SERVIZI GIUNTA Pubblici e Servizi Sociali L'ISTRUTTORE (Daniela Ruffini) 	glivec
PAGINA : 2	COD. ATTO: DELIBERAZIONE	

SCHEMA N. NP/2477
DEL PROT. ANNO 2010



REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale

Dipartimento Salute e Servizi Sociali
Legislazione, Programmazione e Politiche del Farmaco - Settore

N.
IN DATA:

279
9/2/2010

OGGETTO : Indirizzi alle Aziende Sanitarie e agli Enti equiparati per l'utilizzo appropriato del medicinale "Glivec".

DOCUMENTI ALLEGATI COSTITUITI DAL NUMERO DI PAGINE A FIANCO DI CIASCUNO INDICATE

ALL 1) CONCETTI PRATICI SULLA CONDUZIONE DEL PAZIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

All 2) RICHIESTA MOTIVATA GLIVEC

ALL 3) INDICATORI DIAGNOSTICI

PER UN TOTALE COMPLESSIVO DI PAGINE N. 10

-----FINE TESTO-----

Data **IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO**

Maria Susanna Rivetti
(Dot.essa Maria Susanna Rivetti)

5/2/10

AUTENTICAZIONE COPIE

CODICE PRATICA :

ALLEGATO
ALL'ATTO

SETTORE STAFF CENTRALE
E SERVIZI CLIENTA
P.....
L'ISTRUTTORE
(Daniele Buffini)

glivec

PAGINA : 1

COD. ATTO : DELIBERAZIONE

ALL 1)


(Dipartimento di Ematologia e Oncologia)

2)

CONCETTI PRATICI SULLA CONDUZIONE DEL PAZIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Angelo Michele Carella

Direttore, Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino

Dipartimento di Emato-Oncologia (DEMO) Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino

INTRODUZIONE

La maggior parte dei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica (LMC) può ottenere una remissione duratura associata ad una buona qualità di vita grazie alla terapia con Imatinib (Glivec). A sette anni dall'inizio del trattamento con Imatinib (dati presentati a San Francisco - ASH Dicembre 2008) la remissione citogenetica (spesso anche molecolare) è raggiungibile in una percentuale variabile tra il 70-80% dei pazienti. Per il restante 20-25% di pazienti che interrompono il trattamento (intolleranza, progressione, altre cause), sono già disponibili inibitori della Tirosino Kinasi di seconda e terza generazione (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib), anche più efficaci dell'Imatinib, in grado di recuperare molti di questi pazienti. Perché si possano ottenere questi risultati è assolutamente indispensabile che i pazienti con LMC siano seguiti da specialisti altamente qualificati che svolgano la loro attività in Dipartimenti nei quali sia possibile effettuare indagini laboratoristiche sofisticate. In questo senso il Dipartimento di Emato-Oncologia (DEMO) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino è perfettamente in grado di soddisfare tali richieste.

COME GESTIRE IL PAZIENTE ALLA DIAGNOSI

Al momento della diagnosi è indispensabile che il paziente venga attentamente esaminato soprattutto per valutare la volumetria splenica, il quadro ematologico completo e l'aspirato midollare per citologia, citogenetica e biologia molecolare. La FISH non dovrebbe sostituire la

SETTEMBRE 2010
E SERVIZIO ONTO
P... G...
L'ISTRUTTORE
(Daniela Ruffini)





3)

citogenetica alla diagnosi, dal momento che eventuali anomalie cromosomiche clonali aggiuntive al cromosoma Philadelphia (Ph) potrebbero non essere rilevate. Le informazioni citogenetiche alla diagnosi hanno ovviamente grande importanza per la valutazione del rischio di evoluzione clonale del paziente. Sarà anche opportuno valutare con attenzione il profilo biochimico completo per escludere alterazioni della funzionalità renale e di quella epatica in funzione della terapia con Imatinib.

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON IMATINIB

Accertata la diagnosi e avendo già a disposizione la quantizzazione del trascritto ibrido BCR-ABL, il paziente può iniziare terapia con Imatinib alla dose convenzionale di 400 mg/die, controllando settimanalmente l'emocromo completo fino a quando non si documenti la Remissione Ematologia Completa (CHR). Spesso si tende a ridurre la dose in presenza di leucopenia. A mio modo di vedere questo è un errore perché è proprio in quella fase che si determina la massima depressione del clone Ph+. Ovviamente la decisione se sospendere o meno non può che essere presa dall'ematologo esperto.

La valutazione citogenetica andrà effettuata a 6, 12 e 18 mesi o comunque fino a quando viene documentata l'assenza del cromosoma Philadelphia. E' molto difficile che si ottenga la remissione citogenetica completa (CCyR) prima di 5-6 mesi e pertanto non si deve sospendere il farmaco in assenza di risposta nei primi mesi di terapia. Inoltre se durante il decorso vengono documentate anomalie cromosomiche aggiuntive, queste possono indirizzare il clinico verso una MDS/AML, soprattutto quando è presente la monosomia del 7. La FISH andrebbe effettuata solo se non è possibile effettuare il monitoraggio molecolare quantitativo (RQ-PCR).

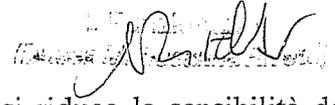
Dal momento in cui il paziente ottiene la CCyR, la RQ-PCR dovrebbe essere effettuata ogni 3 mesi.

E' assolutamente necessario che i campioni della valutazione della RQ-PCR non siano degradati

(lunghi viaggi, lunghi periodi di sosta in luoghi non appropriati, etc.); infatti se il campione non

SETTORE STAFF CENTRALE
E SERVIZI CLIENTI
P.....C.....
L'ISTRUTTORE
(Daniela Ruffini)





4)

raggiunge il laboratorio di biologia molecolare in condizioni idonee si riduce la sensibilità della procedura e si possono avere falsi risultati negativi.

Una riduzione di 3-log del trascritto ibrido BCR-ABL è considerata Risposta Molecolare Maggiore (MMR); se si ottiene tale risposta entro 12 mesi dall'inizio della terapia, i rischi di progressione sono praticamente nulli. Con il termine Remissione Molecolare Completa (CMR) si identifica il paziente con assenza del trascritto ibrido con le procedure a nostra disposizione. Tale negatività potrà essere confermata utilizzando la "nested PCR". La CMR non è sinonimo di eradicazione della malattia, ma una volta ottenuto questo risultato, i rischi di recidiva/progressione sono nettamente ridotti rispetto ai pazienti che non ottengono la remissione molecolare.

SCREENING PER LE MUTAZIONI

Le mutazioni del BCR-ABL rappresentano un meccanismo relativamente frequente di resistenza all'Imatinib. La presenza di mutazioni, in assenza di incremento del trascritto ibrido, non significa automaticamente progressione e quindi non è affatto necessario sospendere il Glivec per un altro inibitore! Ancora una volta, solo un'attenta valutazione del paziente da parte di ematologi esperti, può risultare fondamentale per le difficili decisioni terapeutiche da prendere.

A tale proposito grande rilevanza ha la valutazione dei livelli plasmatici delle proteine che trasportano l'Imatinib nella cellula (ABCB1, hOCT1 e ABCG2). E' stato recentemente dimostrato che in presenza di valori elevati della proteina hOCT-1 il paziente ha maggiori probabilità di ottenere la remissione citogenetica e molecolare; in caso contrario (pazienti con bassa espressione di hOCT-1), le probabilità di ottenere tali risposte sono più basse, per cui per tali pazienti potrebbe essere indispensabile aumentare la dose del farmaco e non necessariamente sospenderlo per un altro inibitore!

RESISTENZA PRIMARIA ALL'IMATINIB

SETTORE STAFF CENTRALE
E SERVIZI
P...
L'ISTRUTTORE
(Dante Ruffini)



M. Pelloni 5)

Il gruppo europeo che ha preparato le raccomandazioni per LMC (European LeukemiaNet - ELN) ha stabilito quanto segue:

- a) la valutazione a 3 mesi della terapia con Imatinib è un momento fondamentale nella strategia terapeutica. Infatti la prognosi è legata soprattutto a tale iniziale risposta. In caso di risposta ematologica completa a 3 mesi si parla di Risposta Ottimale mentre se si ottiene una risposta ematologica parziale si parla di Remissione Subottimale.
- b) a 3 mesi è difficile ottenere una remissione citogenetica e pertanto potrebbe essere del tutto inutile effettuare l'aspirato midollare in questo periodo. Generalmente a 6 mesi si ottiene una importante riduzione del Ph ($\leq 40\%$ metafasi Ph+). A dodici mesi il paziente deve ottenere la remissione citogenetica completa (Risposta Ottimale). Se al contrario le metafasi Ph+ sono ancora presenti anche a dodici mesi, il paziente è considerato non responsivo e, in presenza di bassi valori di hOCT-1 potrebbe incrementare di Imatinib; se al contrario tali valori sono elevati il paziente andrà trasferito ad altri inibitori.
- c) A 18 mesi se il paziente ha una riduzione di almeno 3log si parla di Remissione Molecolare Maggiore.

RESISTENZE SECONDARIE ALL'IMATINIB.

Con tale definizione si identifica la perdita della risposta ematologica e/o citogenetica durante il trattamento; tale perdita è associata ad un aumento del trascritto a livello molecolare. È buona norma ripetere la valutazione quantitativa almeno 2 o 3 volte prima di confermare la recidiva.

Prima di parlare di resistenza bisogna assicurarsi che il paziente abbia rispettato i dosaggi del farmaco. Spesso infatti il paziente in pieno benessere tende a ridurre le dosi, talora saltando giorni di terapia. Bisognerà pertanto spiegare in maniera convincente al paziente la necessità della assidua somministrazione del farmaco, pena la perdita della risposta. Nel caso invece il paziente rispetti i dosaggi ma non raggiunga la risposta bisognerà procedere alla valutazione della concentrazione

SETTORE STAFF CENTRALE
E SERVIZI CLIENTI
P. C.
L'ISTRUTTORE
(Daniela Ruffini)



RICHIESTA MOTIVATA GLIVEC

FORM DIAGNOSI

Data.....

Centro richiedente	
Ospedale.....	
Reparto (descrizione)	CDC.....
Responsabile U.O.	
Medico Richiedente.....	

Paziente:

Iniziali (N e C).....Età..... Sesso M F CF.....

Diagnosi.....

Sokal L I H

Ph+ Presente
Assente

BCR-ABL Presente (p 210/abl)100.....
Assente

Data Inizio Terapia (GG/MM/AAAA)

Posologia (mg/die).....

N° confezioni richieste.....

NB .

La dispensazione del farmaco non potrà essere autorizzata se il modulo non verrà compilato in tutti i campi secondo le specifiche indicate.

Le evidenze documentali dovranno essere opportunamente archiviate e rese disponibili per eventuali verifiche

SETTORE STABE CENTRALE
E SERVIZI UNITA
P. C.
L'ISTRUTTORE
(Daniela Ruffini)

RICHIESTA MOTIVATA GLIVEC

8)
[Handwritten signature]

FORM PROSECUZIONE TRATTAMENTO

Data.....

Centro richiedente

Ospedale.....
Reparto (descrizione) CDC.....
Responsabile U.O.
Medico Richiedente.....

Paziente:

Iniziali (N e C).....Età..... Sesso M F CF.....

Diagnosi.....

Citogenetica* (su BM)	6 mesi	<input type="checkbox"/> Ph+	<input type="checkbox"/> Ph-
	9 mesi	<input type="checkbox"/> Ph+	<input type="checkbox"/> Ph-
	12 mesi	<input type="checkbox"/> Ph+	<input type="checkbox"/> Ph-
	15 mesi	<input type="checkbox"/> Ph+	<input type="checkbox"/> Ph-

BCR-ABL **	3 mesi	valore.....
	6 mesi	valore.....
	9 mesi	valore.....
	12 mesi	valore.....
	15 mesi	valore.....
	18 mesi	valore.....
	21 mesi	valore.....
	24 mesi	valore.....
36 mesi	valore.....	

*** Se negativo ripetere ogni 12 mesi;
se non si ottiene remissione citogenetica in 12/15 mesi: rivalutare terapia
con specialista**

**** Se <0,05 (MMR), quindi ripetere ogni 3 mesi.
In caso di incremento, rivalutare ogni mese x 3mesi: se incremento
confermato rivalutare terapia con specialista.**

Posologia (mg/die).....

N° confezioni richieste.....

NB.

SETTORE STAFF CENTRALE
E SERVIZI FIATTA
P.le C. ...
L'ISTITUTTORE
(Danilo Rufini)

2 *[Handwritten signature]*

ALL 3)

-10)

*M. relf***Table 1. Indications for diagnostic tests.**

Test	Indication
Physical exam	Diagnosis/staging Every 3-month until resolution of splenomegaly Suspected progression or resistance
Complete blood count	Diagnosis/staging Every 1–2 weeks until blood counts have stabilized, then at 6 weeks intervals Suspected progression or resistance
Bone marrow metaphase karyotyping	Diagnosis/staging 6, 12, 18 months or until complete cytogenetic response Suspected progression or resistance
Quantitative PCR for BCR-ABL	Every 3 months once CCyR documented
FISH for BCR-ABL (peripheral blood)	Uncertain diagnosis (typical clinical presentation, but metaphase cytogenetics not successful or Philadelphia-chromosome negative) Every 3 months if no access to high quality quantitative PCR monitoring
Qualitative (low sensitivity) PCR for BCR-ABL	Uncertain diagnosis (typical clinical presentation, but metaphase cytogenetics not successful or Philadelphia-chromosome negative)
BCR-ABL kinase mutation screen	Suspected progression or resistance

ATTESTO che la presente COPIA, ricevuta su
n. QUATTROSDICI pagine
da me stigmatamente firmate, È CONFORME
ALL'ORIGINALE sig. aut.

Genova, li

11 FEB 2010
 L'ISTITUTTORE
 (Dott. Stefano P. ...)
[Signature]
[Signature]