

# I prontuari terapeutici regionali

Nicola Magrini

Area Valutazione del Farmaco  
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, RER

*WHO Collaborating Centre for Evidence Based Research Synthesis  
and Guideline Development*

---

**IGEA: dal progetto al sistema**  
**L'integrazione delle cure per le persone con malattie croniche**

*Roma, 25 Marzo 2014*

# Contenuti della presentazione

- I prontuari (e le commissioni del farmaco) come uno degli strumenti di una politica farmaceutica
- Commissione Regionale del Farmaco e PTR RER
- La farmaceutica: un caso di minore variabilità
- ... e i ritardi nella approvazione dei farmaci?
- Conclusioni

# Functions of pharmaceutical sector (WHO)

1. *Registration of medicines, Licensing and Inspection*
2. *Independent drug information and medicine promotion*
3. *Clinical trials and independent confirmatory research*
4. *National (NHS) guidelines program*
5. *Selection of essential medicines*
6. *Procurement of medicines*
7. *Distribution of medicines*
8. *Drug utilization*

# Politiche farmaceutiche

- Registrazione, (rianalisi dei dati), licensing e ispezioni
- Prezzi e sostenibilità/affordability
- Informazione indipendente e materiale info industria
- Linee-guida/raccomandazioni
- Ricerca indipendente
- Scelta dei farmaci e prontuari & liste limitate o sagge
- Acquisto dei farmaci
- Distribuzione dei farmaci
- Studi di drug utilization

# Politiche farmaceutiche: livello nazionale vs regionale

- Registrazione, (rianalisi dei dati), licensing e ispezioni
- Pricing e sostenibilità/affordability/sustainability
- Informazione indipendente e materiale info industria
- Linee-guida/raccomandazioni: Nazionali e regionali
- Ricerca indipendente
- Scelta dei farmaci e prontuari (*WHO Essential Medicines List*)
- Acquisto dei farmaci & distribuzione dei farmaci
- Studi di drug utilization

**Nero: livello nazionale e internazionale**

**Rosso: livello regionale SSR**

**Blu: entrambi**

# Politiche farmaceutiche - **tre livelli:** *essenziali gli investimenti sul livello 2*

1. Registrazione, (**rianalisi dei dati**), licensing e ispezioni
1. Pricing e **sostenibilità/affordability/sustainability**
2. Informazione indipendente e materiale info industria
2. Linee-guida/**raccomandazioni**: Nazionali e **regionali**
2. Ricerca indipendente
3. Scelta dei farmaci e prontuari (*WHO Essential Medicines List*)
3. **Acquisto dei farmaci & distribuzione dei farmaci**
3. Studi di drug utilization

**Nero: livello nazionale e internazionale**

**Rosso: livello regionale SSR**

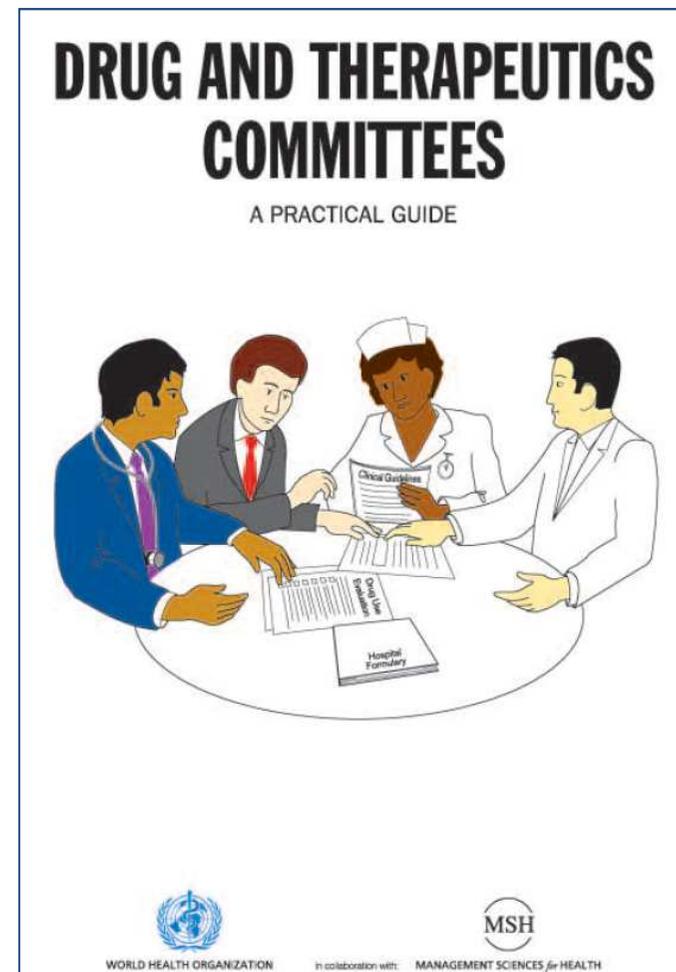
**Blu: entrambi**

# Drug and Therapeutic Committees

- Hanno una lunga storia, sostenuta dall'OMS e da tutti i gruppi con una solida capacità (*Stoccolma, Barcellona, Australia NSW, ER ...*)

# Drug and Therapeutic Committees

- Hanno una lunga storia, sostenuta dall'OMS e da tutti i gruppi con una solida capacità (*Stoccolma, Barcellona, Australia NSW, ER ...*)



# I prontuari terapeutici locali/regionali

- Hanno una lunga storia, sostenuta dall'OMS e da tutti i gruppi con una solida capacità (*Stoccolma, Barcellona, Australia NSW, ER ...*)
- Compito principale: definire il Prontuario dei farmaci da acquisire
- Ma anche:
  - Sviluppare e organizzare le politiche farmaceutiche: dalla informazione alle linee-guida, dagli acquisti alla promozione dei farmaci
  - Definire priorità, strumenti e obiettivi: quali LG, quale implementazione e quale monitoraggio
- In altre parole, governare l'uso dei farmaci e dell'introduzione dei nuovi farmaci (e delle cosiddette innovazioni)
- Lo scopo NON è dire di NO ma favorire e sostenere gli usi appropriati

# Rivitalizzare il concetto dei farmaci essenziali

- The essential medicines List (WHO EML) has been one of the most successful ideas since WHO was established
- The key word is essential ... (the opposite of superfluous)
- It conveys the idea that not all drugs are equally important or similarly effective
- That systems need wise indications and wise choices to guarantee universal access to all essential drugs/treatments or interventions
- It is important to invest in a comprehensive policy to
  - Increase the capacity to appraise the quality of available evidence
  - Develop consistent and integrated actions: approval-information-recommendation-selection/purchasing - drug utilization

**NB: le liste limitate non sono uno strumento per i Paesi poveri**

Anzi ...

# “wise list” ... in rich countries ...

## **The ‘Wise List’ – A Comprehensive Concept to Select, Communicate and Achieve Adherence to Recommendations of Essential Drugs in Ambulatory Care in Stockholm**

Lars L. Gustafsson<sup>1,2</sup>, Björn Wettermark<sup>1,3</sup>, Brian Godman<sup>1</sup>, Eva Andersén-Karlsson<sup>3,4</sup>, Ulf Bergman<sup>1,2</sup>, Jan Hasselström<sup>5</sup>, Lars-Olof Hensjö<sup>6</sup>, Paul Hjemdahl<sup>2,7</sup>, Ingrid Jägre<sup>3</sup>, Margaretha Julander<sup>3</sup>, Bo Ringertz<sup>8</sup>, Daniel Schmidt<sup>9</sup>, Susan Sjöberg<sup>3</sup>, Folke Sjöqvist<sup>1</sup>, Carl-Olav Stiller<sup>2,7</sup>, Elisabeth Törnqvist<sup>3</sup>, Rolf Tryselius<sup>3</sup>, Sigurd Vitols<sup>2,7</sup> and Christer von Bahr<sup>10</sup>, for the Regional Drug Expert Consortium\*

- The aim was to present and evaluate the impact of a comprehensive strategy over 10 years to select, communicate and achieve adherence to essential drug recommendations (EDR) in ambulatory care in a metropolitan healthcare region.
- EDRs were issued and launched as a ‘Wise List’ by the regional Drug and Therapeutics Committee in Stockholm

# “wise list” ... 2 examples ...

‘Wise Advice’ recommendations<sup>1</sup> being unchanged in Stockholm 2003–2009.

‘Wise Advice’	Indicator	ATC codes	Rationale
♥Restrict the use of ARBs to patients intolerant to ACE inhibitors.	ACE inhibitors of all RAAS drugs	(C09A + C09B)/C09	ACE inhibitors are recommended as first-line choice in hypertension and to treat heart failure. Heavily marketing of ARBs during the period 2003–2009. The Swedish reimbursement agency (TLV) restricted reimbursement of ARBs in 2007.
♥Choose simvastatin for the prevention of cardiovascular disease in high-risk patients with ordinary or moderately elevated levels of cholesterol.	Simvastatin of all statins	C10AA01/C10AA	Simvastatin is first-line recommendation in the ‘Wise List’ for the whole period 2003–2009. Intense promotional activities by the pharmaceutical industry for other statins including rosuvastatin launched in 2003.

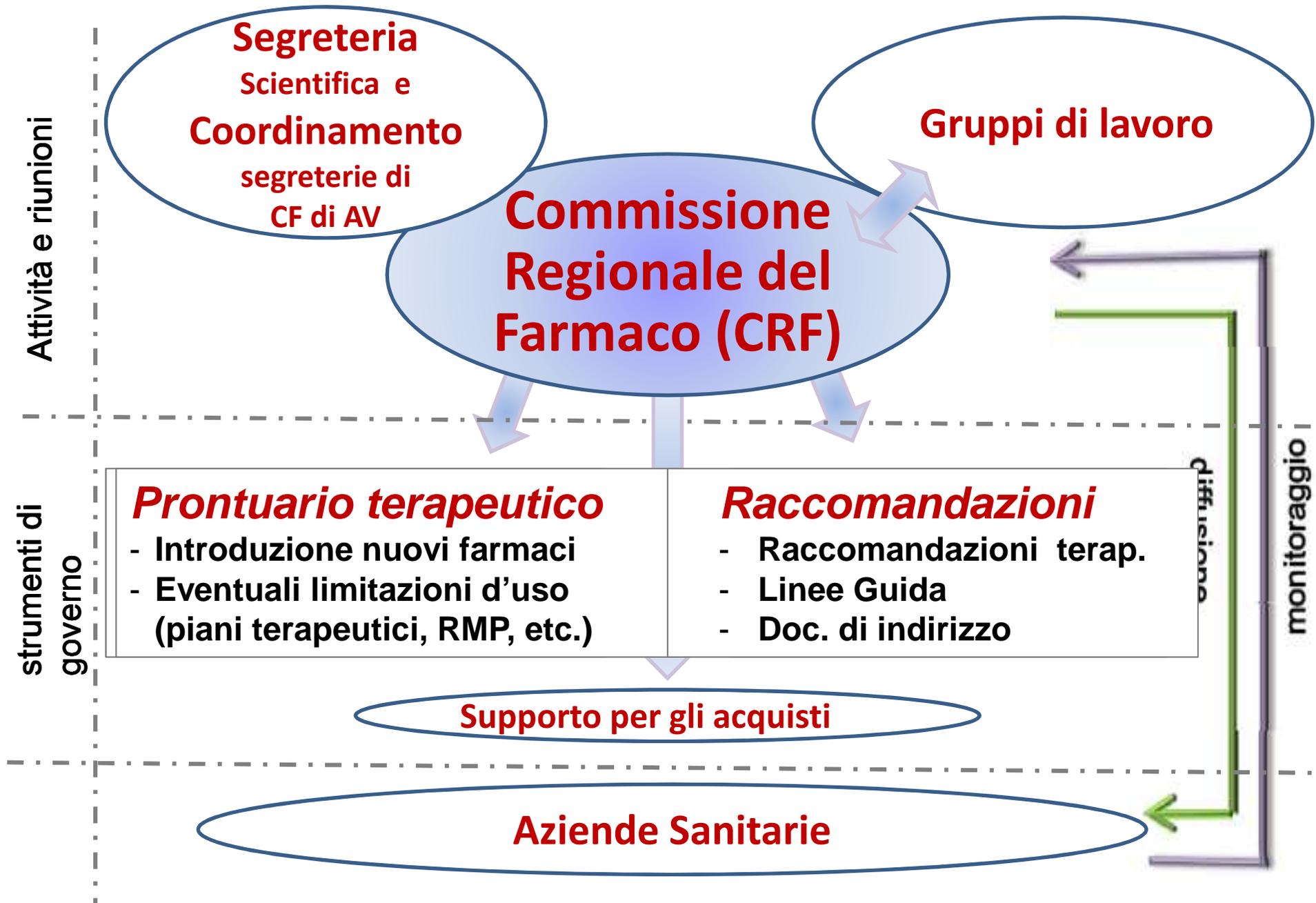
# I prontuari regionali/locali

- Rappresentano uno strumento di governance della farmaceutica, in particolare la Commissione e i sottogruppi
- Serve un robusto supporto metodologico (sintesi evidenze e metodologia raccomandazioni)
- Rappresentano uno strumento di coordinamento delle LG, delle implementazione e monitoraggio e anche uno strumento per orientare gli acquisti
- Sono strumenti per Paesi evoluti e ricchi (v. Svezia)

# Contenuti della presentazione

- I prontuari (e le commissioni del farmaco) come uno degli strumenti di una politica farmaceutica
- **Commissione Regionale del Farmaco e PTR RER**
- La farmaceutica: un caso di minore variabilità
- ... e i ritardi nella approvazione dei farmaci?
- Conclusioni

# Modello applicato dalla Regione Emilia Romagna



## *Attività della CRF: metodi e strumenti*

- Valutazioni basate su una **ricerca sistematica della letteratura**
- **Analisi e sintesi critica delle evidenze** applicando una metodologia esplicita (GRADE)
- *Confrontarsi con i clinici* in ogni fase della valutazione

# un esempio di scheda regionale

## ... "report di HTA"

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

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

ATC: L04AA05  
**Procedura registrazione:** centralizzata EMA  
**Regime di fornitura:** RNRL - medicinale soggetto a prescrizione vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri e di specialità

**Classe di rimborsabilità:** H. Ai fini della prescrizione a carico del SSN tenuti alla compilazione della Scheda AIFA informatizzata di arrendo condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA

**Confezioni disponibili e Prezzo (fonte: CODIFA, accesso: settembre 2013)**

63 capsule (1 blister da 21 + 1 blister da 42) da 267 mg	253 € (con conf. di inizio terapia per le prime 2 settimane)
	€ 2.572,64*

\*prezzo ex-factory

Sconto obbligatorio alle strutture SSN: 5% + 5%  
 Success fee (da Registro AIFA): algoritmo per il rimborso applicabile a 6 mesi dal paziente che tiene conto della variazione alveolo-capillare (DLCO)

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

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

■ informazioni generali sul farmaco  
 ■ trattamento di riferimento

L'FPI è una patologia sostanzialmente "orfana" di terapie specifiche in quanto i farmaci finora utilizzati sono stati presentati separatamente per singolo studio che sono stati sottoposti a pooled analysis (vedi Tabella dell'evidenza).

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 ottobre 2013

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Mechanismo d'azione e posologia**

Il meccanismo d'azione del pirfenidone non è completamente noto. Il farmaco ha in vitro proprietà antifibrotiche che antiinfiammatorie. Possiede un effetto antiproliferativo verso i fibroblasti che riduce la produzione di proteine e citochine associate alla fibrosi e l'aumento della biosintesi e l'accumulo di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita delle citochine.

La posologia autorizzata nel trattamento della FPI è di tre capsule da 267 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/giorno.

Le dosi giornaliere deve essere titolata nel corso di un periodo di 14 giorni nel modo seguente:

- dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/die)
- dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/die)
- dal giorno 15 in avanti: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/die)

Può essere utilizzato nei pazienti con alterazione di lieve a moderata della funzionalità renale o epatica (Child-Pugh Classe A e B) senza aggiustamenti del dosaggio. Il farmaco è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave o in dialisi.

Dato che alcuni individui con alterazione di lieve a moderata della funzionalità epatica possono presentare un aumento dei livelli di pirfenidone nel plasma, è necessario monitorare con attenzione l'insorgenza di segni di tossicità, specialmente nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con un inibitore CYP1A2 noto.

■ descrizione dettagliata degli studi

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 ottobre 2013

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Solo nello studio PIPF-004 la differenza tra pirfenidone e placebo sull'esito primario è risultata statisticamente significativa.

La rilevanza clinica di tale differenza risulta limitata sia in termini di valore assoluto che per il fatto che, seppur il disegno dei due studi sostanzialmente sovrapponibile, solo in uno dei (PIPF-004) viene raggiunta la significatività statistica a 72 settimane. Nell'altro studio (PIPF-006) la differenza tra pirfenidone e placebo in termini di esito primario è risultata statisticamente significativa, però non è risultata significativa nel corso del tempo (60<sup>a</sup> settimana).

Per quanto riguarda gli esiti secondari, alla settimana 72:

- % di pazienti che presentano un declino di FVC (grave o moderato)
  - nello studio PIPF-004 la % di pazienti che hanno avuto un declino dal baseline di FVC > 10% è stata maggiore nel gruppo placebo del 14,4% rispetto al gruppo pirfenidone del 10,4% (tale dato è statisticamente significativo);
  - nello studio PIPF-006 la % di pazienti che hanno avuto un declino dal baseline di FVC > 10% è stata maggiore nel gruppo placebo del 3,3% rispetto al gruppo pirfenidone del 3,3% (senza raggiungere la significatività statistica).
- variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT)
  - nello studio PIPF-006 il gruppo trattato con pirfenidone ha percorso una distanza media di 31,8 m in più rispetto al placebo nel test del cammino e tale differenza è risultata statisticamente significativa.

■ decisione degli organismi regolatori  
 ■ LG  
 ■ HTA

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 ottobre 2013

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Sicurezza**

Negli studi PIPF-004 e 006 la causa più comune di sospensione della terapia in entrambi i gruppi (FPI) è stata la comparsa di rash cutaneo (3% nel gruppo pirfenidone e 3% nel gruppo placebo) mentre la percentuale di pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di effetti collaterali complessivamente del 15% (51 pz) nel gruppo pirfenidone e del 9% (30 pz) nel gruppo placebo; 5 pazienti (>1%) hanno avuto la terapia per la comparsa di rash cutaneo o di altri effetti collaterali.

Nell'analisi combinata degli studi gli eventi avversi descritti con frequenza > 5% con la dose di 2403 mg/die sono stati: nausea, dispepsia, anoressia, astenia, rash cutanei, fotosensibilità e vertigini.

La significatività statistica di tali eventi è stata calcolata.

Eventi avversi	Pirfenidone 2403 mg/die (n=345)	Placebo (n=345)
Nausea	125 (36%)	66 (19%)
Dispepsia	66 (19%)	24 (7%)
Vomito	47 (14%)	15 (4%)
Anoressia	37 (11%)	11 (3%)
Astenia	24 (7%)	11 (3%)
Rash cutanei	111 (32%)	46 (13%)
Vertigini	63 (18%)	34 (10%)

■ sicurezza  
 ■ costi

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 ottobre 2013

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**CONCLUSIONI**

L'efficacia del pirfenidone è stata valutata nell'ambito di 2 RCT registrativi (studi PIPF-004 e PIPF-006) dopo 72 settimane di trattamento. Solo nello studio PIPF-004 la differenza tra pirfenidone e placebo sull'esito primario ( $\Delta$  % rispetto al basale della FVC) e la percentuale di pazienti che presentano un declino di FVC >10% (esito secondario) è risultata statisticamente significativa a favore del trattamento attivo; nello studio PIPF-006 i risultati pur avendo la stessa direzione non raggiungono la significatività statistica. Una pooled analysis dei due studi conferma i risultati del primo.

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

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

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

- diagnosi certa di fibrosi polmonare +
- i seguenti parametri funzionali:
  - FVC  $\geq$  50% e  $\leq$  90%
  - DLCO  $\geq$  35% e  $\leq$  90%.

Ha inoltre stabilito i seguenti criteri di sospensione del trattamento:

- a 6 mesi: declino di FVC  $\geq$ 10% o declino di FVC  $\geq$ 10% + declino di DLCO  $\geq$ 15% (corrispondenti ai criteri AIFA per la sospensione dei trattamenti alla rivalutazione obbligatoria dopo 6 mesi di terapia)
- a 18 mesi: calo dell'FVC >16%
- rapida progressione della malattia (fase accelerata)

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

- Diagnosi di neoplasia (polmonare o extrapolmonare)

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

La CRF, tenuto conto della difficoltà di definire criteri di prosecuzione del trattamento in mancanza di dati di efficacia e sicurezza sul lungo termine, ritiene necessaria una rivalutazione della casistica trattata dopo 18 mesi dall'inserimento del farmaco in PTR.

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

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

■ decisione finale

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 ottobre 2013

+ tabelle delle evidenze

# Le conclusioni

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

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

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

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

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

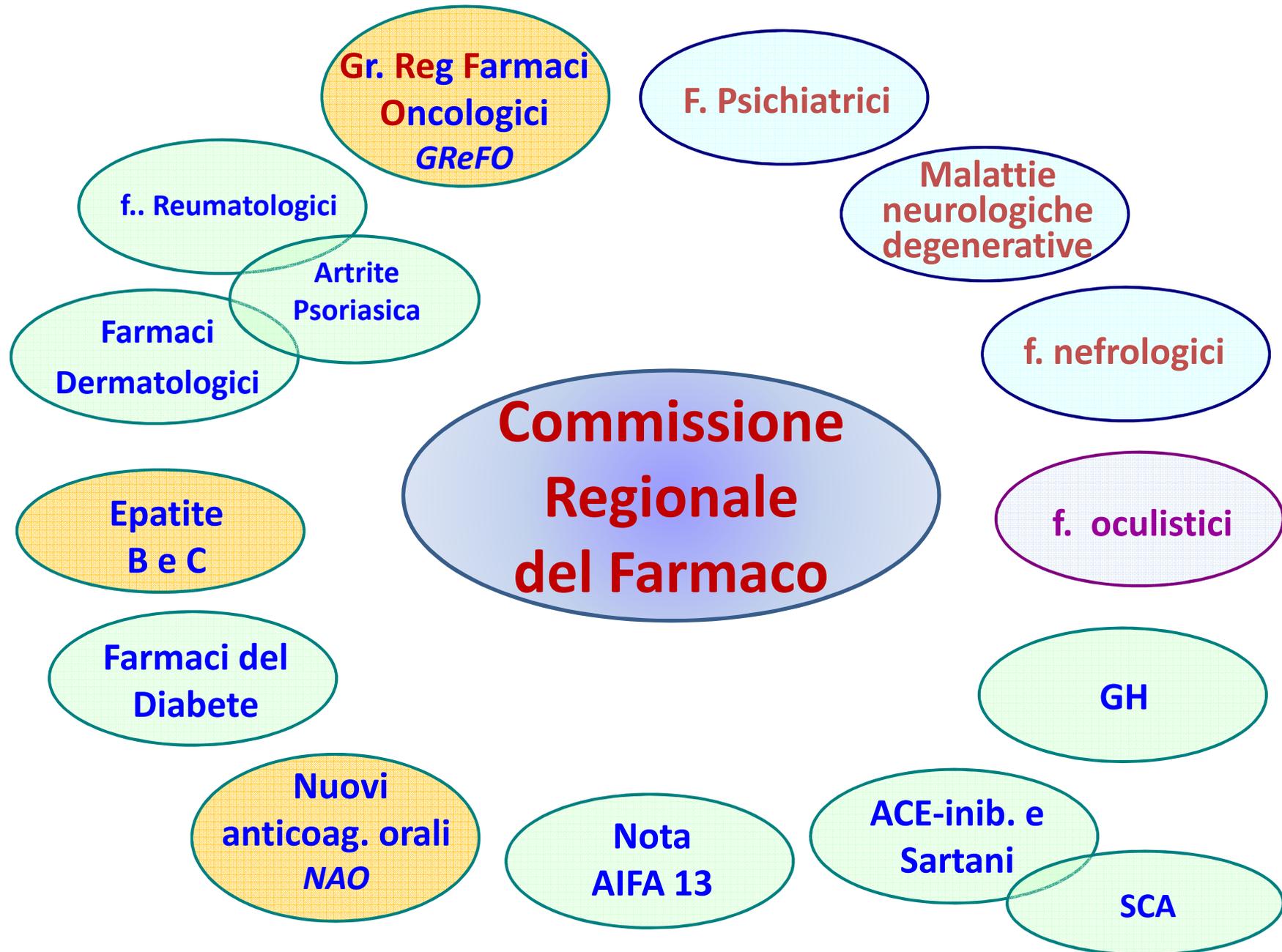
criteri AIFA per la sospensione dei trattamenti alla rivalutazione obbligatoria dopo 6 mesi di terapia)

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

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

- Diagnosi di neoplasia (polmonare o extrapolmonare)

# CRF RER: gruppi di lavoro attivi



# I farmaci con raccomandazioni negative forti SONO in PTR

L'esempio del bevacizumab  
nel ca mammella

# *Farmaci oncologici: il metodo paga*

## Indicazione approvata

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

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

**Bevacizumab**

**Raccomandazioni d'uso n. 5/2010**

**Rev. luglio 2011**

# Il bevacizumab in 1° linea nel carcinoma mammario metastatico

Sintesi Raccomandazione

Dicembre 2009

## Quesito clinico

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

## Raccomandazione

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

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

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

# Le motivazioni

## La qualità delle evidenze

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

## Il bilancio Beneficio/Rischio

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

## RACCOMANDAZIONE → NEGATIVA FORTE

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

Incerti: 6

Sfavorevoli: 5

Negativa forte: 10

ND:1

# *La fine della storia*

## **A dicembre 2010**

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

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

Una precisazione quasi ovvia:  
i farmaci antidiabetici sono tutti  
in PTR RER

# Contenuti della presentazione

- I prontuari (e le commissioni del farmaco) come uno degli strumenti di una politica farmaceutica
- Commissione Regionale del Farmaco e PTR RER
- **La farmaceutica: un caso di minore variabilità**
- ... e i ritardi nella approvazione dei farmaci?
- Conclusioni

# Assistenza/SSN:

sicura, efficace, appropriata, efficiente, equa

- Cure devono essere innanzitutto: efficaci e appropriate e poi anche sicure ... o con un rapporto benefici/rischi favorevole ...
- Maggiore attenzione alla medicalizzazione
- Maggiore attenzione alla affidabilità e validità della ricerca: il publication bias ... (*Alltrials campaign*)
- Agenzie regolatorie: diventino più tecniche e più coinvolte nella comunità scientifica (più raw data e meno pdf ... in particolare all'EMA)
- La farmaceutica rappresenta un ambito molto regolato e con una variabilità minore di altri ambiti sanitari (in Italia)

# Contenuti della presentazione

- I prontuari (e le commissioni del farmaco) come uno degli strumenti di una politica farmaceutica
- Commissione Regionale del Farmaco e PTR RER
- La farmaceutica: un caso di minore variabilità
- ... e i ritardi nella approvazione dei farmaci?
- Conclusioni

# AIFA e Regioni: tensioni su

- Farmaci innovativi – algoritmo NON applicato (dopo quasi 2 anni di promesse)
- Registri (non funzionanti e poco o NON linkabili alle SDO)
- Gare ed equivalenze: maggiore sintonia rispetto a un obiettivo comune (?!?)
- Prontuari regionali (liste limitate ai farmaci migliori – da mantenere/sostenere)
- Farmaci Cnn: che fare? Un esempio pertuzumab (pochi sono i farmaci importanti e innovativi e privi di alternative terapeutiche)

# Pertuzumab (Settembre 2013)

- Collocazione in Cnn (classe C, prezzo non negoziato)
- Per la rilevante entità del beneficio dimostrata (>6 mesi di PFS) la CRF lo ha assegnato al GREFO
- Raccomandazione positiva forte

*farmaci  
oncologici CNN:  
il caso del  
pertuzumab*

*C nn:  
(farmaci non negoziati)*



The image shows the cover of a clinical guideline document. On the left side, there is a vertical green bar. The top right corner features the logo of the Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna, which consists of a grid of dots in various colors. Below the logo, the text reads "SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA". The main title of the document is "Raccomandazioni evidence-based Pertuzumab Nel carcinoma mammario avanzato HER2/neu positivo (I linea di terapia)". Below the title, it states "A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)". The date of the recommendation is "Raccomandazione d'uso n. 24 Settembre 2013". At the bottom, it mentions "Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali" and the logo of the Regione Emilia-Romagna, which is a green square with a white diagonal line.

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**  
***Pertuzumab***  
***Nel carcinoma mammario avanzato***  
***HER2/neu positivo***  
***(I linea di terapia)***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

Raccomandazione d'uso n. 24  
Settembre 2013

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Regione Emilia-Romagna

## Quesito clinico

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

## Raccomandazione

**Positiva  
forte**

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

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

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

*rapporto benefici/rischi: favorevole* 😊

## Indicatore di monitoraggio:

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

# Pertuzumab (Settembre 2013)

- Collocazione in Cnn (classe C, prezzo non negoziato)
- Per la rilevante entità del beneficio dimostrata (>6 mesi di PFS) la CRF lo ha assegnato al GREFO
- Raccomandazione positiva forte
- CRF il 12 settembre ha deciso di garantirne l'uso a carico SSR per gli ampi benefici e l'assenza di alternative terapeutiche

# Ritardi nell'accesso ai farmaci

- Per diverse importanti categorie (NAO, alcuni oncologici, nuovi farmaci epatite C) ci sono stati consistenti ritardi nella approvazione nazionale (anche 1-2 anni)
- Ritardi di questa entità non si riscontrano a livello regionale

# Contenuti della presentazione

- I prontuari (e le commissioni del farmaco) come uno degli strumenti di una politica farmaceutica
- Commissione Regionale del Farmaco e PTR RER
- La farmaceutica: un caso di minore variabilità
- ... e i ritardi nella approvazione dei farmaci?
- **Conclusioni**

# Conclusioni

- I Prontuari o meglio le Commissioni del Farmaco rappresentano strumenti raccomandati per governare l'introduzione dei nuovi farmaci
- I prontuari regionali NON sono necessari a meno che non coincidano con un prontuario regionale unico
- Il lavoro di informazione-selezione-raccomandazioni-indicatori è lì per restare
- il lavoro di selezione è importante ai fini delle gare (in equivalenza) per acquisire i farmaci migliori (i più studiati) ... quindi dovrebbe essere in grado di  
*increasing, not dictating choices ...*  
*aumentare cioè la nostra capacità di scegliere ...*



Cerca



**richard horton**  
@richardhorton1

**Segui**

5. But the word "innovation" is a smokescreen. What pharma really means is profit, not "innovation."

Risposta Retweet Preferito Altro

RETWEET 40    PREFERITI 22



04:33 - 20 feb 2014 da Haringey, Londra



**Rob Yates** @yates\_rob · 20 feb

@richardhorton1 So given this massive market failure great case for huge state intervention

Dettagli

Risposta Retweet Preferito Altro



**Haydel Consulting** @juli882 · 20 feb

@richardhorton1 @MSF\_USA Stockholders trump pts, laws, regulations, best practices, etc. Non-profit does not mean no money but less greed.

Dettagli

Risposta Retweet Preferito Altro

# *I nuovi antivirali per l'epatite C*

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

### **Epatologi/Infettivologi**

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

### **Farmacisti**

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)

### **Metodologia e coordinamento**

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

### **Supporto bibliografico**

Bassi C. (Agenzia sanitaria e sociale regionale RER)

## **Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna**

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



Linee guida terapeutiche /6

## **Trattamento della epatite cronica C nell'adulto**

*con particolare riferimento  
alle indicazioni di  
Boceprevir e Telaprevir*

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

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Linee guida terapeutiche n.6  
Maggio 2013

# *I nuovi antivirali per l'epatite C*

## **Quesito 3**

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

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

*Quali sono le scelte terapeutiche raccomandabili?*

---

# *I nuovi antivirali per l'epatite C*

## *Quesito 3: raccomandazioni generali*

### **RACCOMANDAZIONI**

Il gruppo di lavoro raccomanda:

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

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

# I nuovi antivirali per l'epatite C

## Quesito 3: *Naive* F0-F1

### F0-F1

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

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

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

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

### Indicatore

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

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

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

# *I nuovi antivirali per l'epatite C*

## *Quesito 3: Naive F2*

### **F2**

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

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

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

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

### **Indicatore**

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

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

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

# *I nuovi antivirali per l'epatite C*

## *Quesito 4: Naive F3-F4*

### **F3-F4**

Il trattamento con associazione triplice è raccomandato.

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

#### **Indicatore**

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

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

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