

Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Le raccomandazioni regionali all'utilizzo dei farmaci ad alto costo

Verona, 18 settembre, 2015

Pierfranco Conte, Alberto Bortolami
Coordinamento Rete Oncologica del Veneto - ROV

Con il patrocinio di



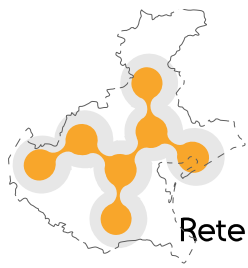
ONCOLOGIA AL FEMMINILE 2015

*Un filo sottile per coniugare
i progressi scientifici con la
pratica clinica, le linee guida e l'etica*

Coordinatore Scientifico
Stefania Gori



VERONA, Hotel Leon d'Oro - 18/19 Settembre 2015

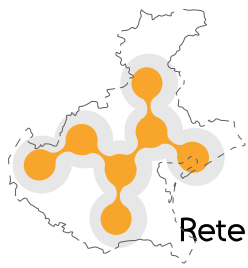


Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

Compiti della Rete Oncologica Veneta

1. Cartella clinica informatizzata oncologica
2. Sito Web: rov.regione.veneto.it
3. Raccomandazioni sui farmaci innovativi
4. Rete di Biobanche
5. Diagnostica Molecolare
6. Ricerca Clinica
7. Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)
8. Indicatori di monitoraggio



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Gruppo di lavoro sui Farmaci Innovativi

Decreto n.199 del 12/11/2014

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta, membri (votanti)

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell'Angelo, Mestre
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
NARNE Elena, Direzione Sanitaria- Azienda Ospedaliera Padova
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico Protesica Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

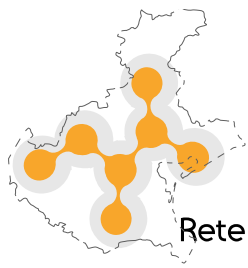
ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaci – Protesica – Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaci –Protesica – Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

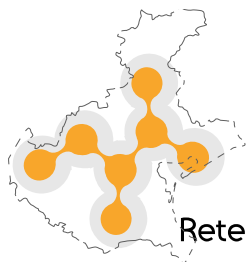


Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

Obiettivo

- Elaborare **raccomandazioni** in merito a farmaci innovativi in ambito oncologico e di alto impatto economico indicandone **la forza** e **gli indicatori d'uso** atteso attraverso specifici quesiti clinici.



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

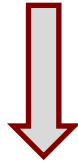


Efficacy is context specific

Goal	Players	Efficacy End point	Parameters
Development	Scientists Pharma	Go/no go testing	Proof of principle
Approval	Regulators (FDA,EMA)	Efficacy	Surrogate end points Survival
Reimbursement	Payers (AIFA)	Cost effectiveness	Value for money (QALY)
Access	Scientific societies Local boards	Comparative effectiveness	GRADE of recommendation
Use	Physicians (and patients)	Benefit for the patient	Cure Survival Symptom control

Recommendations: a step beyond Guidelines

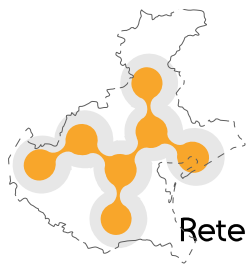
Drug accessibility : recommendations



Comparative-effectiveness

Comparative effectiveness depends from:

- Risk-benefit ratio
- Availability of other therapeutic options
- Efficacy& tolerability in subgroups of patients



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

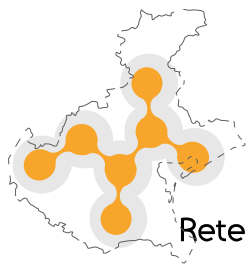
Recommendations: a step beyond Guidelines

L'espressione di RACCOMANDAZIONI, a differenza delle LINEE GUIDA, non si limita a riportare i livelli e la qualità delle evidenze scientifiche, ma dovrebbe essere un ausilio per i clinici nelle scelte diagnostico-terapeutiche quotidiane.

Per assolvere al meglio questo compito, sono state elaborate varie metodologie, tra le quali una delle più note è il GRADE.

Le metodologie utilizzate per l'espressione di Raccomandazioni hanno caratteristiche condivise che sono:

- 1) **ALGORITMO TRASPARENTE** che consente a chiunque di arrivare, alla luce dei dati considerati, alle medesime conclusioni
- 2) **PANEL MULTIDISCIPLINARE e MULTIPROFESSIONALE** che include non solo oncologi medici ma anche altre figure professionali mediche e **NON MEDICHE** quali farmacologi, farmacisti, farmacoeconomisti, esperti in technology assessment, rappresentanti di associazioni di pazienti
- 3) **DISPONIBILITA' o meno di altre alternative terapeutiche** oltre quella oggetto della specifica raccomandazione.
- 4) **VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA**

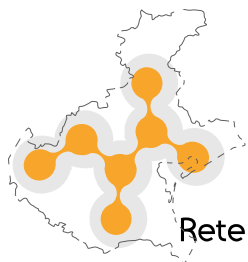


Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

PERCORSO VALUTATIVO PER L' ESPRESSIONE DELLA RACCOMANDAZIONE

1. *Il rapporto rischio beneficio;*
2. *Le evidenze scientifiche disponibili e la qualità complessiva delle stesse;*
3. *Le alternative disponibili ;*
4. *Il costo incrementale rispetto alle le alternative disponibili e le previsioni d'impatto rispetto sulla spesa regionale;*



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



1. RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO (RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI PUBBLICATI)

EFFICACIA

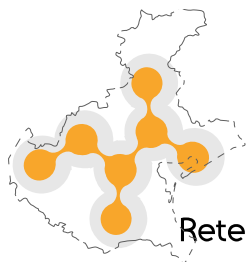
OUTCOME CLINICI	DESCRIZIONE	VOTO
MOLTO RILEVANTI	Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante	4
RILEVANTI	Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante OPPURE Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del 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'

RISULTATI OTTENUTI	VOTO
BUONA	A
DISCRETA	B
SCARSA	C

BILANCIO

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



Rete Oncologica Veneta

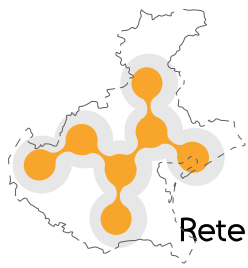
Ricerca, innovazione, assistenza



2.QUALITA' DELLE EVIDENZE*

vengono presi in considerazione esclusivamente gli RCT, per i quali si parte da un punteggio di 4 = ALTA; 3 = MODERATA; 2= BASSA; 1= MOLTO BASSA

Fattori che possono diminuire il livello di qualità delle evidenze	Limite è "assente" (0), "grave" (-1) o "molto grave" (-2)		
<p>Qualità di conduzione dello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> errori o insufficiente attenzione a una assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (allocation concealment) <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 perdite 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 intention to treat) <input type="checkbox"/> interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità, secondo modalità non previste dal protocollo 	<p>0 (limiti assenti)</p>	<p>-1 (limiti gravi)</p>	<p>-2 (limiti molto gravi)</p>
<p>Incoerenza dei risultati /eterogeneità</p>	<p>0 (risultati coerenti)</p>	<p>-1 (incoerenza dei risultati)</p>	<p>-2 (grave incoerenza a dei risultati)</p>
<p>Incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (es. età, dosaggio)</p>	<p>0 (limiti assenti)</p>	<p>-1 (alcune incertezze)</p>	<p>-2 (importanti incertezze)</p>
<p>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)</p> <p>Per outcome continui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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) 	<p>0 (limiti assenti)</p>	<p>-1 (grave imprecisione)</p>	<p>-2 (molto grave imprecisione)</p>
<p>Publicazione selettiva dei dati (Publication bias)</p>	<p>0 (limiti assenti)</p>	<p>-1 (fortemente sospettabile)</p>	<p>-2 (molto fortemente sospettabile)</p>



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza

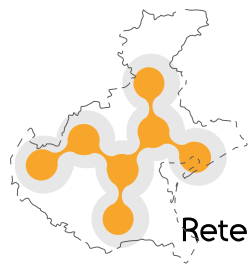


3 . ALTERNATIVE DISPONIBILI (Da Linee Guida / da Esperienza Clinica)

Giudizio sulle Alternative Terapeutiche

- Disponibili
- Disponibili ma meno soddisfacenti
- Assenti o disponibili ma insoddisfacenti

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Raccomandazioni CROV

“Gruppo Farmaci innovativi”

	Raccomandazione clinica	Prevalenza attesa
R	Raccomandato	> 60 %
MR	Moderatamente Raccomandato	30-60 %
RS	Raccomandato in casi selezionati	10-30 %
NR	Non Raccomandato	< 10 %

Di norma ad ogni livello di Raccomandazione corrisponde la prevalenza attesa sopra riportata, salvo casi specifici nei quali il Gruppo di Lavoro potrà restringere ulteriormente l'intervallo di prevalenza attesa all'interno dei range sopra riportati.

In particolare, nel caso in cui siano disponibili più alternative terapeutiche innovative con lo stesso pathway/obiettivo molecolare per lo stesso quesito, la prevalenza attesa è da intendersi riferita complessivamente all'insieme di tutte le alternative disponibili.



FAVOREVOLE

EVIDENZE DI QUALITA'

ALTA

MODERATA

BASSA

MOLTO BASSA

ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

DISPONIBILI

DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI

ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

DISPONIBILI

DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI

ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

DISPONIBILI

DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI

ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

COSTO RISPETTO ALLE ALTERNATIVE

< = >

< = >

< = >

< = >

< = >

< = >

RACCOMANDAZIONE

R

MR

MR/RS*

R

R/MR*

R

MR

RS

MR

MR/RS*

MR

RS

RS/NR*

RS

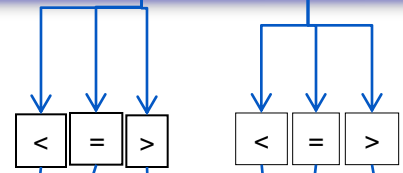
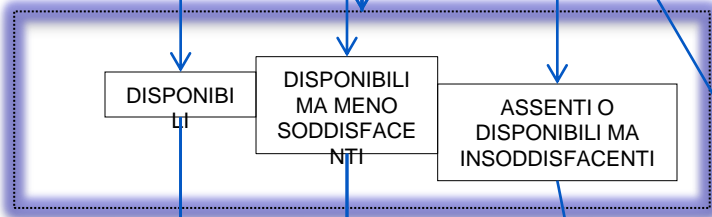
RS

RS

* Da valutare per singolo caso



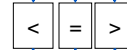
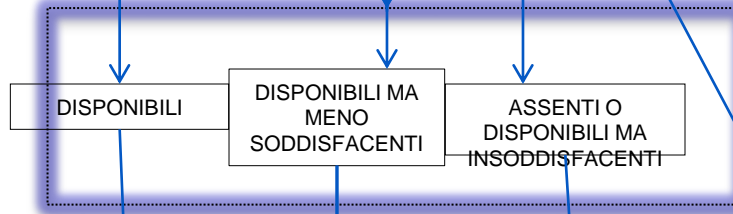
INCERTO



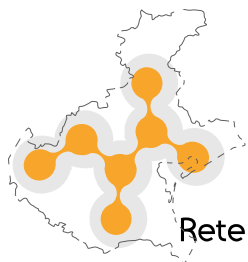
* Da valutare per singolo caso



SFAVOREVOLE



* Da valutare per singolo caso



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

Algoritmo trasparente e condiviso

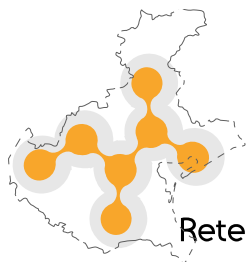
QUESITO 5: Nelle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-negativo è raccomandabile in prima linea l'impiego di bevacizumab in associazione alla chemioterapia

RACCOMANDAZIONE:

Nelle donne affette da carcinoma mammario metastatico HER2 negativo, il bevacizumab in associazione alla chemioterapia può essere utilizzato.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	5			1	4	



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Algoritmo che tenga conto di TUTTE le opzioni disponibili

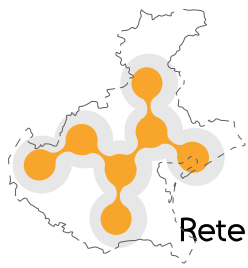
QUESITO 4: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense sono raccomandabili rispetto alla modalità di trattamento convenzionale?

RACCOMANDAZIONE:

Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	1	0	0	7	0	0



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Raccomandazioni CROV “Gruppo Farmaci innovativi”

**Valutate 16 molecole innovative in ambito oncologico e formulate
“34 raccomandazioni” da gennaio 2015:**

- ***Pertuzumab Mammella (4 raccomandazioni)***
- ***Everolimus Mammella (4 raccomandazioni)***
- ***Bevacizumab Ovaio (2 raccomandazioni)***
- ***Trastuzumab-Emtansine Mammella (2 raccomandazioni)***
- ***Aflibercept Colon-Retto (4 raccomandazioni)***
- ***Bevacizumab Colon-Retto (2 raccomandazioni)***
- ***Cabazitaxel prostata (1 raccomandazione)***
- ***Enzatumamide prostata (1 raccomandazione)***
- ***Abiraterone prostata (1 raccomandazione)***
- ***Crizotinib (1 raccomandazione)***
- ***Permetrexed (2 raccomandazioni)***
- ***Afatinib (2 raccomandazioni)***
- ***Radio 223-Dicloruro (2 raccomandazioni)***
- ***Paclitaxel-Albumina (1 raccomandazione)***
- ***Regorafenib (2 raccomandazione)***
- ***Vismodegib (2 raccomandazione)***