

A.Li.Sa.
AZIENDA LIGURE SANITARIA DELLA REGIONE LIGURIA
C.F. / P. IVA 02421770997

DELIBERAZIONE N. 87 DEL 10.3.2017

OGGETTO: Raccomandazioni evidence based di A.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci.

N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici- Recepimento

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

RICHIAMATE

la L.R. n.17 del 29/07/2016 di "Istituzione dell'Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria (A.Li.Sa.) e indirizzi per il riordino delle disposizioni regionali in materia sanitaria e sociosanitaria" con particolare attenzione agli articoli 2 e 3, comma 1, che attribuisce ad A.Li.Sa. funzioni di programmazione sanitaria e sociosanitaria, coordinamento, indirizzo e governance delle Aziende sanitarie e degli altri enti del Servizio Sanitario Regionale e all'articolo 4 rubricato funzioni della Giunta regionale nei confronti di A.Li.Sa.;

la l.r. n.27 del 18/11/2016 recante "Modifiche alla legge regionale 7 dicembre 2006, n. 41 (Riordino del Servizio Sanitario Regionale) e alla Legge Regionale 29 luglio 2016 n. 17 (Istituzione dell'Azienda Ligure Sanitaria) della Regione Liguria (A.Li.Sa.) e indirizzi per il riordino delle disposizioni regionali in materia sanitaria e socio sanitaria";

la Dgr.n. 6 del 31/01/2017 recante gli indirizzi operativi per le attività sanitarie e socio – sanitarie per l'anno 2017, recepita da A.Li.Sa. con deliberazione n. 1/2017

la Deliberazione di A.Li.Sa. n. 1/ 2017 recante gli indirizzi operativi 2017 per le Aziende socio-sanitarie, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e gli altri soggetti erogatori pubblici o equiparati;

la Dgr.n. 7 del 31/01/2017 di adozione degli indirizzi e delle direttive per le Aziende sanitarie e gli altri soggetti erogatori pubblici o equiparati, di cui all'allegato A) "Principi e criteri per l'organizzazione delle Aziende, Istituti ed Enti del SSR. Linee guida per la redazione degli atti di autonomia aziendale";

la Dgr.n. 228 del 24/03/2017 di attribuzione ad Alisa - in attuazione dell'art.3,comma2, lett.p) della l.r. 17/2016 s.m.i. - di ulteriori funzioni, compiti integranti o comunque strettamente correlati alle attività di

“governance”, di indirizzo e di gestione dell’assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera e in particolare:
“ l’individuazione dei centri utilizzatori e/o prescrittori dei farmaci per i quali l’Agenzia Italiana del Farmaco richiede una preventiva valutazione regionale delle professionalità e della strumentazione presenti nei centri”;

la Dgr.n. 500 del 30/06/2017 avente ad oggetto: “approvazione documento tecnico A.Li.SA. Individuazione funzioni assistenziali ex art.8 sexies dlgs.502/1992 s.m.i.. Anno 2017”;

la Deliberazione di A.Li.Sa. n.76 del 24/07/2017 di adozione della pianta organica di primo impianto dell’Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria ai sensi dell’art.6,c.5, lett.e) della l.r. 17/2016 con particolare attenzione alla declaratoria delle funzioni della struttura aziendale “politiche del farmaco” in relazione alla “farmaceutica e protesica”, rinvenibile nell’allegato n.2 ;

ATTESO CHE è obiettivo prioritario di A.Li.sa., da raggiungere attraverso l’attività del proprio ufficio politiche del farmaco, il coordinamento unitario delle attività volte a migliorare l’uso del farmaco in una ottica di qualità, appropriatezza clinica, sicurezza e contenimento dei costi .

RITENUTO necessario adottare un provvedimento mirato, con riferimento ai farmaci oncologici ed ematologici, alla implementazione :

- della appropriatezza clinica e gestionale,
- della equità delle cure,
- della tracciabilità dei dati ,
- del monitoraggio dei risultati ,
- del coinvolgimento e responsabilizzazione dei professionisti.

ESAMINATE le raccomandazioni Evidence Based n.1 sui nuovi farmaci oncologici ed ematologici (di cui gli allegati A e B) elaborate dal competente servizio farmaceutico di Alisa in collaborazione con la ROLi – Rete Oncologia Ematologica Radioterapica della Regione Liguria (vedasi per la sua istituzione: il Piano Socio-Sanitario Regionale 2009-2011, la DCR n.22 del 30.9.2009 e la Det. Comm.Straord. ARS n.76 del 10.10.2012)

RITENUTA necessaria la loro adozione da parte delle Direzioni Generali delle Aziende socio sanitarie locali, degli Enti ospedalieri, degli IRCCS e del Policlinico San Martino liguri al fine della loro diffusione e sistematica applicazione;

RITENUTO, altresì, necessario che la loro applicazione venga monitorata, anche attraverso gli indicatori d'uso, nella logica della promozione di nuovi percorsi e strategie volte a consentire l'accesso alle nuove terapie farmacologiche e la sostenibilità del sistema.

ACQUISITO il parere favorevole del Direttore Sanitario, del Direttore Amministrativo e del Direttore Sociosanitario,

DELIBERA

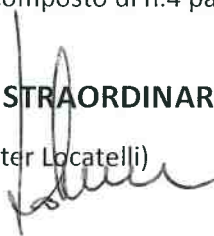
per quanto più estesamente esposto in narrativa e qui integralmente richiamato, quale parte integrante e sostanziale:

1. di recepire le raccomandazioni **Evidence Based n.1 sui nuovi farmaci oncologici ed ematologici** redatte dal competente servizio farmaceutico di Alisa in collaborazione con la ROli (**allegato A**) e il relativo **Documento Tecnico (allegato B)**, da intendersi parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di incaricare le Direzioni Generali delle Aziende socio sanitarie locali, degli Enti ospedalieri, degli IRCCS e del Policlinico San Martino liguri di assicurare a loro volta il recepimento e la massima aderenza a tali raccomandazioni;
3. di incaricare le Direzioni Generali delle Aziende socio sanitarie locali, degli Enti ospedalieri, degli IRCCS e del Policlinico San Martino liguri di garantire la disponibilità dei correlati dati relativi ai farmaci oncologici ed ematologici per le successive attività di monitoraggio, valutazione e benchmark;
4. di stabilire che le raccomandazioni di cui agli allegati A e B siano adottate dalle Aziende socio sanitarie locali, dagli Enti ospedalieri, dagli IRCCS e dal Policlinico San Martino senza necessità di un ulteriore loro esame da parte delle Commissioni terapeutiche Locali;
5. di stabilire che l'aderenza alle raccomandazioni di cui agli allegati A e B costituisca obiettivo di valutazione dei Direttori Generali a decorrere dal corrente anno;
6. di trasmettere il presente provvedimento alle Aziende socio sanitarie locali, agli Enti ospedalieri, agli IRCCS e al Policlinico San Martino della Regione Liguria per gli adempimenti di rispettiva competenza;
7. di pubblicare il presente provvedimento sul proprio albo pretorio on-line;

8. di dare atto che il presente provvedimento è composto di n.4 pagine e di n 4 allegati (tot pag 41)

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

(Dott. G. Walter Locatelli)

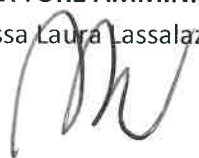


Parere favorevole formulato ai sensi del D.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 e ss.mm.ii. per la formulazione delle decisioni del Commissario Straordinario

pu

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

(Dott.ssa Laura Lassalaz)



a.p.c.o.

IL DIRETTORE SANITARIO

(Dott. Sergio Vigna)



IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO

(Dott.ssa Enrica Orsi)



ALLEGATO A

Raccomandazioni evidence based di Al.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci.

N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

1. PREMESSA

La riforma del sistema sanitario regionale¹ approvata negli ultimi 12 mesi impone anche in materia di farmaci l'adozione di un'unica ed innovativa regolamentazione per le Aziende e gli Enti sanitari regionali che consenta l'omogeneità di accesso alle cure.

Alisa nell'esercizio della sua funzione di governance del sistema socio sanitario regionale ha avviato, anche con il coinvolgimento degli organismi tecnici già esistenti in ambito sanitario regionale, nuove attività finalizzate al miglioramento dell'appropriatezza e all'efficientamento delle cure. Il massiccio ingresso sul mercato delle terapie oncologiche innovative ha profondamente mutato lo scenario e imposto ai soggetti pagatori (Regioni, enti ospedalieri) una sempre maggiore attenzione all'efficienza e alla sostenibilità del sistema.

Scenario attuale

L'accesso ai **nuovi farmaci oncologici**, in generale a bersaglio molecolare e destinati a sottogruppi identificabili di neoplasie e di pazienti, è uno degli aspetti più rilevanti per le organizzazioni sanitarie moderne, anche in termini di spesa.

¹ Di seguito sono riportate le principali leggi regionali e provvedimenti amministrativi di loro attuazione adottati negli ultimi 12 mesi in Liguria:

l.r.n.17 del 29/7/16 "Istituzione dell'Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria" (A.Li.Sa.) e indirizzi per il riordino delle disposizioni regionali in materia sanitaria e sociosanitaria" e n.27 del 18/11/2016 "Modifiche alla legge regionale 7 dicembre 2006, n. 41 (Riordino del Servizio Sanitario Regionale) e alla Legge Regionale 29 luglio 2016 n. 17 (Istituzione dell'Azienda Ligure Sanitaria) della Regione Liguria (A.Li.Sa.) e indirizzi per il riordino delle disposizioni regionali in materia sanitaria e socio sanitaria";

la Dgr.n. 6 del 31/01/2017 recante gli indirizzi operativi per le attività sanitarie e socio – sanitarie per l'anno 2017, approvati da A.Li.Sa. con deliberazione n. 1/2017,

la Deliberazione di A.Li.Sa. n. 1/ 2017 recante gli indirizzi operativi 2017 per le Aziende socio-sanitarie, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e gli altri soggetti erogatori pubblici o equiparati;

la Dgr.n. 7 del 31/01/2017 "Principi e criteri per l'organizzazione delle Aziende, Istituti ed Enti del SSR. Linee guida per la redazione degli atti di autonomia aziendale",

la Dgr.n. 228 del 24/03/2017 di attribuzione ad Alisa di ulteriori funzioni, compiti integranti o comunque strettamente correlati alle attività di "governance", di indirizzo e di gestione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera e in particolare: " l'individuazione dei centri utilizzatori e/o prescrittori dei farmaci per i quali l'Agenzia Italiana del Farmaco richiede una preventiva valutazione regionale delle professionalità e della strumentazione presenti nei centri";

la Dgr.n. 500 del 30/06/2017 avente ad oggetto: "approvazione documento tecnico A.LI.SA. Individuazione funzioni assistenziali ex art.8 sexies dlgs.502/1992 s.m.i.. Anno 2017",

la Deliberazione di A.Li.Sa. n.76 del 24/07/2017 di adozione della pianta organica di primo impianto dell'Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria ai sensi dell'art.6,c.5, lett.e) della l.r. 17/2016 con particolare attenzione alla declaratoria delle funzioni della struttura aziendale "politiche del farmaco" in relazione alla "farmaceutica e protesica"

Le previsioni depongono per un notevole incremento della spesa specifica nei prossimi anni (sulla falsa riga di quanto sta accadendo dal 2012), con una stima di spesa mondiale per il 2020 pari a 112 miliardi di USD (1) e generano preoccupazioni sulla sostenibilità da parte del nostro Sistema, nonostante sia comunemente riconosciuto il valore dell'approccio AIFA/Registri (*Risk Sharing, Cost Sharing, Payment by Result* e tetti di spesa) che di fatto determina una riduzione dei prezzi dei farmaci oncologici rispetto agli altri Paesi.

Per quanto riguarda l'andamento dei consumi e della spesa in Italia si fa riferimento al Rapporto OSMED-AIFA; il Rapporto relativo all'anno 2016 conferma, in massima parte, i dati del 2015 (2, 3). Gli antineoplastici e gli antimicrobici si confermano infatti le prime due categorie in termini di spesa pubblica, rappresentando da sole circa il 40% della spesa totale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Considerando la spesa a carico del SSN, comprensiva della spesa per i farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata e di quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, la categoria degli antineoplastici ed immunomodulatori ATC L si colloca al primo posto (4,5 miliardi di euro), seguita dai farmaci antimicrobici. I farmaci antineoplastici ed immunomodulatori rappresentano la prima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a quasi 4,5 miliardi di euro (74,1 euro pro capite). Il posizionamento complessivo di questa categoria terapeutica è interamente giustificato dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (70,2 euro pro capite), mentre il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata è del tutto marginale (3,9 euro pro capite). Nello specifico dell'assistenza convenzionata, la spesa dei farmaci antineoplastici ha registrato un decremento del -5,6% rispetto al 2015, conseguente ad un forte calo dei prezzi (-14,8%) e ad un effetto mix negativo (-5,7%, di spostamento dei consumi verso medicinali a più basso prezzo), controbilanciati da un consistente incremento dei consumi (+17,5%). Per quanto attiene all'analisi dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i dati hanno evidenziato una crescita rispetto al 2015 della spesa (circa +9,0%) ed un aumento dei consumi (+8,3 %).

Con Legge di Bilancio 2017 (legge 11 dicembre 2016 n 232 , art. 1, comma 402) è stato istituito il fondo per il finanziamento dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi. Con determinazione del 31 marzo 2017 AIFA ha definito i criteri oggettivi per la valutazione della innovatività. Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale che tenga conto di tre elementi fondamentali: -bisogno terapeutico -valore terapeutico aggiunto-qualità delle prove.

Il riconoscimento dell'innovatività permette l'accesso ai fondi dedicati e impone (comma 1 art. 1 dall'Accordo Stato Regioni del 18 novembre 2010) l'introduzione immediata degli stessi nei Prontuari ospedalieri regionali. In attuazione dell'art. 1, commi 402, 403 e 404, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (legge di Bilancio 2017), AIFA pubblica sul sito istituzionale gli elenchi aggiornati, con cadenza mensile, dei farmaci innovativi; in tali elenchi sono inclusi alcuni dei farmaci presi in considerazione nelle presenti raccomandazioni, quali Nivolumab, Pembrolizumab.

Nonostante l'adozione a livello regionale e delle singole Aziende sanitarie di misure mirate al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e al contenimento della spesa farmaceutica (quali ad esempio: rispetto delle limitazioni alla rimborsabilità stabilite da AIFA con l'introduzione delle così dette "note", dei piani terapeutici e dei registri AIFA, incremento dell'utilizzo dei medicinali a brevetto scaduto: generici e biosimilari, ecc.) l'attuale scenario rende necessario promuovere

nuovi percorsi e strategie volte a consentire l'accesso alle nuove terapie farmacologiche e conseguentemente la "tenuta" del sistema in una logica tesa all'implementazione:

- della appropriatezza clinica e gestionale,
- della equità delle cure,
- della tracciabilità dei dati,
- del monitoraggio dei risultati,
- del coinvolgimento e responsabilizzazione dei professionisti.

La Rete Oncologica Ematologica Radioterapica della Regione Liguria, ROLi (PSSR- DCR 22/2009; DGR 930/2014) ha lavorato con Regione Liguria su svariati argomenti quali, ad esempio, l'applicazione del Piano Oncologico Nazionale (intesa CSR 10.2.2011), il trasferimento delle attività di Day Hospital al contesto assistenziale del Day Service Ambulatoriale (DGR 1570/2013), il riconoscimento dei Centri di Senologia (DGR 1244/2015).

In un contesto in cui è necessario promuovere l'attivo coinvolgimento e la responsabilizzazione dei sanitari per attuare strategie condivise finalizzate a implementare l'appropriatezza clinica e organizzativa, la qualità dell'assistenza e la sostenibilità, la Rete Oncologica rappresenta uno strumento importante del quale A.Li.Sa si avvale per individuare e condividere percorsi ed azioni strategiche per il governo dell'assistenza farmaceutica.

2. METODO DI LAVORO ADOTTATO:

Hanno partecipato alla stesura delle presenti raccomandazioni:

- Dirigenti di ALISA,
- i Direttori Sanitari Aziendali
- i Componenti del Gruppo di Coordinamento della ROLi
- i Direttori di Struttura Complessa o Semplice Dipartimentale, con responsabilità di budget, di Oncologia Medica, Medicina oncologica ed Ematologia.
- i Direttori delle Strutture di Farmacia delle Aziende Sanitarie della Regione
- esperti di metodologia clinica e di specifiche patologie neoplastiche.

L'obiettivo perseguito è quello di definire raccomandazioni condivise per migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei nuovi farmaci oncologici ed ematologici , garantire la sostenibilità e di individuare indicatori di appropriatezza prescrittiva .

Consapevoli che il processo messo in atto è fortemente innovativo saranno messe in atto attività di monitoraggio per verificare l'aderenza alle decisioni prese e attuare revisioni, implementazioni e azioni di miglioramento .

A.Li.Sa., in collaborazione con la rete oncologica regionale, ha definito una scheda di valutazione, (**Allegato 1**) per ciascun nuovo farmaco oncologico immesso in commercio e per ogni nuova indicazione registrata di farmaci già presenti sul mercato, che riporta valutazioni essenzialmente sui seguenti dati:

1. Qualità delle evidenze scientifiche
2. Bilancio benefici/ rischi
3. Presenza di alternative terapeutiche da linee guida / esperienze cliniche
4. Linee Guida AIOM, SIE e Scala ESMO –MBCS **(4,5)**
5. Valutazioni economiche: costo della terapia, anche rispetto alle alternative terapeutiche, e valutazione dell'impatto sul budget regionale.

La compilazione della scheda è stata affidata al Servizio di A.Li.Sa. competente in materia farmaceutica che ha riportato le valutazioni e gli approfondimenti condotti sulla base di evidenze scientifiche relativamente ai punti 1-4 ed ha elaborato valutazioni farmacoeconomiche e di impatto sul budget regionale

Le riunioni si sono svolte presso la sede istituzionale di A.Li.Sa.

Le schede di cui all'**allegato 1**, per i farmaci oggetto di discussione, sono state compilate dal Servizio di A.Li.Sa. competente in materia farmaceutica relativamente ai punti sopra riportati per fornire elementi per una valutazione evidence based basata su criteri e dati oggettivi.

Ogni partecipante ha avuto la possibilità di esprimersi su ogni singolo nuovo farmaco/nuova indicazione autorizzata esprimendo il proprio parere in base alle informazioni riportate nei punti sopra indicati utilizzando un algoritmo decisionale condiviso riportato nella scheda stessa (**allegato 1**). Nelle schede è stata richiesta ai partecipanti una valutazione relativa agli item indicati nella scheda (Qualità delle evidenze scientifiche, Bilancio benefici/ rischi, Presenza di alternative terapeutiche, costo della terapia) ed un giudizio complessivo.

Sono stati definiti i seguenti livelli di valutazione riassunti nella tabella sottostante (**TAB. n°1**)

RACCOMANDATO (R)	<i>“utilizzabile nella maggioranza dei pazienti” ; raccomandato solo in aderenza ai criteri di inclusione individuati da AIFA</i>
MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)	<i>“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” Il farmaco va preso in considerazione in tutti casi elegibili AIFA ma l'utilità clinica sussiste in una percentuale inferiore</i>
RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)	<i>“consigliato solo in casi selezionati di pazienti</i>
RACCOMANDATO IN CASI MOLTO SELEZIONATI (RMS)	<i>“consigliato solo in casi particolari molto selezionati”</i>

Ogni partecipante ha potuto esprimere anche eventuali quesiti (ad esempio selezione di sottogruppi di pazienti) per il giudizio collegiale.

Le schede compilate dai singoli componenti sono state raccolte e valutate.

Le Raccomandazioni sono state ritenute definitive se espresse dalla maggioranza dei Componenti votanti.

Sulla base delle valutazioni espresse da ciascun componente è stata definita la raccomandazione finale.

Allo scopo di ottenere le dovute informazioni su ogni potenziale conflitto di interessi, i partecipanti al processo decisionale in oggetto hanno fornito ad ALISA le informazioni richieste mediante la scheda allegata (**Allegato 2**). La scheda è tratta dal sito dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali-AIFA (OsSC), area servizi – appendice 15 (Modello di dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore); la scheda è stata inoltre opportunamente integrata con la sezione sulla riservatezza che impegna i partecipanti alla votazione a non divulgare informazioni inerenti quanto discusso nelle riunioni.

3.RISULTATI

3. 1 Riunioni: date di svolgimento, farmaci ed indicazioni terapeutiche oggetto di valutazione.

Di seguito si riportano le date delle riunioni , i farmaci e le indicazioni terapeutiche oggetto di valutazione

I) Riunione dell'11 aprile 2017:

- **OPDIVO®:** Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non-squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti. **(n.1a);**
- **OPDIVO®:** Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti. **(n.1b).**

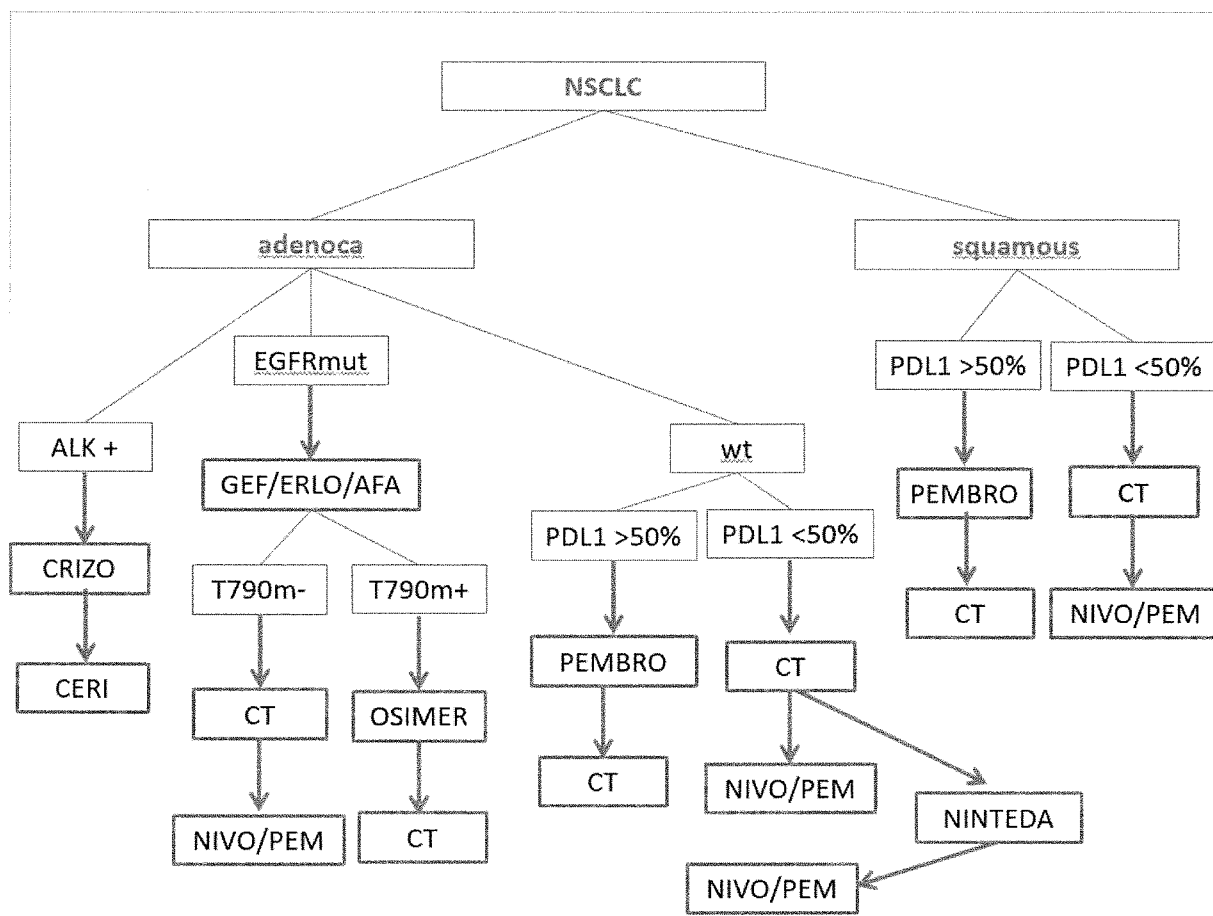
II) Riunione del 29 maggio 2017 :

- **OPDIVO®:** Carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti. **(n.2);**
- **VARGATEF®:** in associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea **(n.3);**
- **BLINCYTO®:** Leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia. **(n.4);**
- **GAZYVARO®:** in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbilità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena. **(n.5);**
- **XALKORI®:** Trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato. **(n.6);**
- **MEKINIST/TAFINLAR®:** in monoterapia o in associazione indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.**(n.7);**
- **EMPLICITI®:** in combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente. **(n.8);**

III) Riunione del 25 luglio 2017:

- **KEYTRUDA®**: monoterapia per il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK. **(n.10)**;
- **KEYTRUDA®**: trattamento in monoterapia del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS ≥ 1 % e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA. **(n.11)**;
- **ZYKADIA®**: trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con Crizotinib (dalla II linea di trattamento) **(n.12)**;
- **TAGRISSE®**: trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR). II linea in poi **(n.13)**;
- **VENCLYXTO®**: trattamento in monoterapia della leucemia linfatica cronica (CLL – chronic lymphocytic leukaemia) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. **(n.14)**;
- **VENCLYXTO®**: trattamento in monoterapia di pazienti adulti con LLC in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmuno-terapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. **(n.15)**;
- **DARZALEX®**: trattamento in monoterapia di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia. (dalla III linea in avanti) **(n.16)**.
- Nella riunione in oggetto è stato presentato e condiviso l'algoritmo (**fig. 1**) di trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule.

Fig. 1. Algoritmo di trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule



3.2 Sintesi delle decisioni prese.

Nella tabella sottostante (TAB. n°2) è riportata la sintesi delle attività con le risultanze delle decisioni prese. Per una descrizione di maggior dettaglio, si rimanda all' **ALLEGATO B: "Documento Tecnico"**

P.A.	Nome commerciale	Indicazione in esame	Valutazione espressa (Raccomandazione Clinica)	Data della Riunione
Nivolumab	OPDIVO	n. 1a	Il farmaco va preso in considerazione in tutti i casi eleggibili AIFA ma l'utilità clinica sussiste in una percentuale inferiore.	11/04/17
Nivolumab	OPDIVO	n.1b	Il farmaco va preso in considerazione in tutti i casi eleggibili AIFA ma l'utilità clinica sussiste in una percentuale inferiore.	11/04/17
Nivolumab	OPDIVO	n.2	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	29/05/17
Nintedanib	VARGATEF	n.3	<i>"Consigliato solo in casi particolari molto selezionati"</i>	29/05/17
Blinatumomab	BLINCYTO	n.4	<i>"Consigliato solo in casi selezionati di pazienti"</i>	29/05/17
Obinutuzumab	GAZYVARO	n.5	<i>"Consigliato solo in casi particolari molto selezionati"</i>	29/05/17
Crizotinib	XALKORI	n.6	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	29/05/17
Trametenib/ Dabrafenib	MEKINIST/ TAFINLAR	n.7	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	29/05/17
Elozutumab	EMPLICITI	n.8	<i>"Consigliato solo in casi selezionati di pazienti"</i>	29/05/17
Pembrolizumab	KEYTRUDA	n.10	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	25/07/17
Pembrolizumab	KEYTRUDA	n.11	Il farmaco va preso in considerazione in tutti i casi eleggibili AIFA ma l'utilità clinica sussiste in una percentuale inferiore.	25/07/17
Ceritinib	ZYKADIA	n.12	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	25/07/17
Osimertinib	TAGRISO	n.13	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	25/07/17
Venetoclax	VENCLYXTO	n.14	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	25/07/17

Venetoclax	VENCLYXTO	n.15	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	25/07/17
Daratumumab	DARZALEX	n.16	<i>“consigliato solo in casi selezionati di pazienti”</i>	25/07/17

Tali raccomandazioni dovranno essere adottate dai centri senza il passaggio dalle Commissioni terapeutiche Locali

In considerazione della rapida evoluzione dello scenario, dovrà essere assicurato l'aggiornamento delle raccomandazioni sia relativamente ai nuovi farmaci, sia alle nuove indicazioni .

LEGENDA INDICAZIONE:

- n.1a** Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non-squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti(7).
- n.1b** Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti(8).
- n.2** Carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti(9).
- n.3** In associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea(10).
- n.4** Leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia(11).
- n.5** In associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena(12).
- n.6** Trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato(13).
- n.7** In monoterapia o in associazione indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600(14).
- n.8** In combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente(15).
- n.10** In monoterapia per il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK(16).
- n.11** Trattamento in monoterapia del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA(17).
- n.12** Trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con Crizotinib (dalla II linea di trattamento)(18).
- n.13** Trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR). II linea in poi(19).
- n.14** Trattamento in monoterapia della leucemia linfatica cronica (CLL – chronic lymphocytic leukaemia) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B(20).
- n.15** Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con LLC in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmuno-terapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B(21).
- n.16** Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia. (dalla III linea in avanti)(22).

4.INDICATORI

Consapevoli che il processo messo in atto è fortemente innovativo, si è condivisa la necessità di definire un set di indicatori, anche a carattere sperimentale, al fine di promuovere il monitoraggio per verificare l'aderenza alle decisioni prese e attuare revisioni, implementazioni e azioni di miglioramento .

L'attuazione di provvedimenti quali, ad esempio, l'applicazione di raccomandazioni cliniche, le valutazioni evidenced based , il monitoraggio dell'attività e dei risultati può avere un notevole impatto sul sistema, non solo in termini economici.

E' comunemente riconosciuto che gli indicatori attualmente a disposizione tendono ad intercettare soprattutto la qualità e l'efficienza dei singoli passaggi diagnostici-terapeutici piuttosto che di un percorso di malattia. (6)

Nella convinzione che gli effetti di decisioni e cambiamenti capaci di influenzare l'assistenza ai malati debbano essere monitorati attraverso tutte le informazioni rilevanti, sono stati proposti e sviluppati indicatori specifici per monitorare l'impatto di questo approccio in Oncoematologia. Considerati i limiti dell'uso degli indicatori di esito clinico, in questo contesto sono stati privilegiati indicatori di processo volti a fornire indicazioni sull' appropriatezza professionale ed organizzativa rispetto all'aderenza alle raccomandazioni elaborate. I dati raccolti permetteranno di verificare l'aderenza alle raccomandazioni e realizzare benchmark nelle diverse organizzazioni anche al fine di attivare programmi di audit clinici.

Le tipologie degli indicatori implementati sono:

-Indicatori farmaco/centro specifici

-Indicatori di sistema/ Indicatori di qualità

Gli indicatori definiti "*farmaco/centro specifici*" hanno l'obiettivo di misurare la percentuale di aderenza dei singoli centri alle raccomandazioni elaborate. Come riportato nella formula dell'indicatore (**all. B**) verrà calcolato il rapporto tra i casi che risultano in trattamento sulla base delle registrazioni AIFA rispetto ai casi totali.

Il riferimento è rappresentato dalle indicazioni individuate per la rimborsabilità AIFA (criteri di eleggibilità) non si considerano appropriate le indicazioni non previste dai criteri di inclusione aifa.

Gli indicatori definiti "*di sistema*" invece sono elaborati in riferimento ad una specifica patologia e setting (tumore polmonare non a piccole cellule stadio III b e IV e mieloma multiplo II linea e III Linea) e sono tesi a misurare l'aderenza del sistema attraverso il calcolo della proporzione di utilizzo, a livello regionale, dei farmaci rivolti alla patologia individuata. Attraverso la loro elaborazione sarà possibile predisporre un cruscotto di verifica di sistema. Si tratta di un indicatore di natura sperimentale individuato, anche in virtù della valutazione agevole, perché consente una verifica dell'aderenza del sistema alle regole condivise

Gli indicatori definiti “*di qualità* ” infine sono elaborati per misurare la performance del sistema rispetto all’attenzione alla tipizzazione molecolare. Sono stati elaborati in riferimento ad una specifica patologia: tumore polmonare non a piccole cellule stadio III b e IV per misurare il rapporto tra il numero dei pazienti con tipizzazione molecolare sul totale dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule stadio III b e IV .

Come già sottolineato, alla luce delle caratteristiche di innovazione introdotte, il processo realizzato è da intendersi come primo step di un processo teso al miglioramento e allo sviluppo dinamico finalizzato all’introduzione di una nuova cultura le cui parole chiave sono: partecipazione, responsabilizzazione, misurabilità, tracciabilità, accessibilità, equità e sostenibilità.

5. Bibliografia

1. www.alliedmarketresearch.com
2. L'Uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali / Agenzia Italiana del Farmaco. Roma, Giugno 2016. www.agenziafarmaco.gov.it
- 3 L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2016
- 4 . Schnipper L. ASCO Statement: A conceptual framework to Assess the Value of Cancer Treatment *Options*. J Clin Oncol 2016
5. Cherny NL. *A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of Clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)*. Ann Oncol 2015
- 6 . Il Sistema di Valutazione della *Performance* dei Sistemi Sanitari Regionali. Report 2014. Lanoratorio di *Management* e Sanità. Scuola Superiore Sant'Anna
7. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer" H. Borghaei et al. N Engl J Med 2015; 373:1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- 8." Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer" J. Brahmer et al. N Engl J Med 2015; 373:123-35.DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
9. "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma" R.J. Motzer et al. N Engl J Med 2015; 373:1803-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
10. "Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer(LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial" M. Reck et al; Lancet Oncology vol. 15 – Feb. 2014
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2).
11. "Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study" M.S Topp N. Gökbüget et al; Lancet Oncology vol. 16 – Jan. 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2).
- 12." Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions" V. Goede et al; NEJM vol.370-Mar. 2014 N Engl J Med 2014;370:1101-10.DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.
- 13." First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer". B. J. Solomon et al, N Engl J Med 2014;371:2167-77.DOI: 10.1056/NEJMoa1408440
14. "Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial "G.V Long et al; Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444-51. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(15\)60898-4](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(15)60898-4).
- "Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib" C.Robert et al; N Engl J Med 2015;372:30-9.DOI: 10.1056/NEJMoa1412690.
15. "Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma". S. Lonial et al; N Engl J Med 2015;373:621-31.DOI: 10.1056/NEJMoa1505654.
- 16." Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. KEYNOTE-024" M.Reck et al.NEJM 2016N Nov 10; vol. 375 NO.19. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774. (NCT02142738).

17. "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial". R.S Herbst, et al. Lancet 2016 Apr 9; 387(10027):1540-50. doi:10.1016/S0140-6736 (15)01281-7.
18. "Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2". Crinò L, et al. J Clin Oncol. 2016; 34(24):2866-73. doi: 10.1200/JCO.2015.65.5936.
- "Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial" Kim DW, et al. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):452-63. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2. (NCT01283516)
19. "Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component" Yang JCH, et al. J Clin Oncol. 2017;35(12):1288-1296. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223.
- "Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer" Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017; 376(20):1993-4. doi: 10.1056/NEJMc1703339.
20. "Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study" Stilgenbaver S, et al. Lancet Oncol. 2016 17(6):768-78. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5
- "Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia" Roberts AW, et al. NEJM, 2016; 374(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1513257 (NCT01328626)
21. "Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia" Roberts AW, et al. NEJM, 2016; 374(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1513257 (NCT01328626)
22. "Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma" Lokhorst HM, et al. NEJM 2016, 373:1207-1219 DOI: 10.1056/NEJMoa1506348 (NCT00574288) (GEN 501).
- "Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial" Weiss SL, et al. Lancet 2016 387(10027):1551-1560 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4) (NCT 01985126).

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
NIVOLUMAB	Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso: «Opdivo» e' indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti	- Stadio: IIIB o IV - PS: 0-1 - Monoterapia: si - linea: II e III - Precedente terapia con platino	-malattia autoimmune - Trattamento immunosoppressore sistemico - anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale - Precedente trattamento con nivo o agenti anti-PD1 anti PDL-1 e anti PDL-2	Il farmaco va preso in considerazione in tutti i casi eleggibili AIFA ma l'utilità clinica sussiste in una percentuale inferiore.	Auspicabile tipizzazione molecolare . Il beneficio del trattamento in pz con riduzione di EGFR è ridotto	Casi AIFA/Casi NSCLC IIIB e IV st Benchmark : 30-60%
NIVOLUMAB (Scheda di monitoraggio AIFA aggiornata al 26.07.2017)	Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso «Opdivo» e' indicato per il trattamento di NSCLC localmente avanzato o	- Tipo istologico: carcinoma squamocellulare - Stadio: IIIB o IV - PS: 0-1-2 - Monoterapia: si - linea: dalla II in poi - Precedente terapia con platino	- malattia autoimmune - Trattamento immunosoppressore sistemico - anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale	Il farmaco va preso in considerazione in tutti i casi eleggibili AIFA ma l'utilità clinica sussiste in una percentuale inferiore.	Auspicabile Tipizzazione molecolare e Studi Clinici No profit promossi da AIsa/ROli	Casi AIFA/Casi NSCLC IIIB e IV st Benchmark: 30-60%

Allegato B
DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di Al.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
	metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti		- Precedente trattamento con nivo o agenti anti-PD1 anti PDL-1 e anti PDL-2			
NIVOLUMAB	Carcinoma a cellule renali (RCC) «Opdivo» e' indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti	- Tipo istologico: carcinoma a cellule renali con almeno una componente a cellule chiare. Carcinoma a cellule renali non a cellule chiare. - Stadio malattia: III non operabile IV metastatico - Monoterapia: si - linee di trattamento: II-III (Il paziente ha ricevuto almeno 1 precedente (max 2) terapia con farmaci inibitori dell'angiogenesi) - PS= 0 o 1	-malattia autoimmune -Trattamento immunosoppressore sistemico	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di inclusione AIFA	-	Casi AIFA/Casi Totali Benchmark: ≤100%

DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di Al.II.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
NINTEDANIB	Indicato in associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea.	- Tipo istologico: adenocarcinoma. - Stadio malattia: III b IV metastatico - In associazione con docetaxel - II linea di trattamento -PS: 0 o 1 - Terapia sistemica per malattia metastatica: dopo una I linea di terapia sistemica già ricevuta per malattia metastatica	-Precedente trattamento con docetaxel -Paziente con ipersensibilità alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 RCP. -Paziente con sanguinamenti polmonari recenti (>2.5 mL di sangue) o con tumore localizzato centralmente -Paziente con metastasi cerebrali attive - Funzionalità renale compromessa severa: (Clearance Creatinina <30 ml/min) -Funzionalità epatica compromessa:	<i>Consigliato solo in casi particolari molto selezionati</i>		Casi AIFA/Casi Totali NSCLC Benchmark: ≤10%

DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di Al.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
BLINATUMUMAB	Trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, negativa per il cromosoma Philadelphia.	-Analisi citogenetica e/o molecolare alla diagnosi iniziale (possibili selezioni multiple): • Cariotipo con bendaggio cromosomico. • FISH. • Qualitative PCR. -Cromosoma Philadelphia: negativo -L'esame immunofenotipico/istologico ha confermato l'espressione del CD19 - Obbligo di effettuare esame neurologico per	• Moderata o Child-Pugh B • Severa o Child-Pugh C	<i>Consigliato solo in casi selezionati di pazienti</i>	Opportuna l'individuazione del solo policlinico san martino come centro prescrittore perché il farmaco è raccomandato nell'ambito di un percorso trapiantologico	Indicatore 1: Casi AIFA Policlinico SM /casi totali ≤25% Indicatore 2: Casi AIFA HSM/casi totali = 1

DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di Al.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
		valutare clinicamente la presenza di segni o sintomi di eventi neurologici. -Stato di malattia: • risposta completa (RC). • risposta completa con parziale recupero ematologico(R Ch) -Il farmaco è somministrato dalla II linea in avanti	-Presenza di una leucemia bifenotipica/biclonale -Presenza di una leucemia linfoblastica B a cellule mature (linfoma/leucemia di Burkitt) -Presenza di infiltrazione leucemica a livello del SNC			
OBINUTUZUMAB	In associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da Leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena.	- I linea - In associazione a clorambucile	-Pazienti in grado di tollerare la tossicità associata ad una terapia a dose piena di fludarabina. -Pazienti con Epatite attiva (HBSAg positivo). -Paziente con infezione attiva (batterica, virale, fungina) che richiede	<i>"consigliato solo in casi particolari molto selezionati"</i>	Per un uso appropriato si dovranno seguire rigidamente i criteri per lo stadio C secondo Binet (o stadio B in evoluzione) per la selezione dei pazienti in prima prima linea. Nella popolazione indicata, tranne nel caso di pazienti unfit (CIRS =>6) l'alternativa	Casi AIFA /Casi totali (LLC che hanno ricevuto trattamento) . Benchmark: ≤ 10%

Allegato B
DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di ALiI:sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
	A momento nella popolazione indicata (tranne il vero unfit = CIRS >=6 l'alternativa) è R-Bendamustina. L'utilizzo dipende molto dalla manualità con r-Bendamustina (tranne per CIRS >=6 la scelta è r-Bendamustina).		trattamento sistemico.		è R-Bendamustina. Quindi da riservare ai pz che non possono ricevere fludarabina o bendamustina in associazione a Rituximab	
CRIZOTINIB	Indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per ALK (chinas del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.	- Determinazione del riarrangiamento del gene ALK -Eseguire almeno una delle due analisi: • FISH • Immunostochimica -Se analisi immunostochimica "Novocastra, Dako" risultato :3+ - Se analisi immunostochimica	-Nessuna analisi eseguita -RT-PCR(blocco se è l'unica analisi eseguita) - Trattamenti precedenti per malattia non metastatica: se Terapia sistemica con Crizotinib e/o Altro inibitore di tirosinchinasi di ALK	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di inclusione AIFA	Importante la qualità della tipizzazione molecolare	Casi AIFA/Casi Totali. Benchmark: ≤100%

Allegato B
DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di ALiI:sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
		metodo "Novocastra, Dako".1+,2+ (Obbligatoria conferma tramite analisi FISH) -Se analisi immunoistochimica metodo "Ventana", il risultato è: positivo - Se Analisi "FISH", il risultato è: positivo -PS:0,1,2 - Se selezionato "Compromissione renale severa", ci deve essere un controllo con la posologia in scheda RF. - test di funzionalità epatica così come previsto da RCP	-Funzionalità epatica compromessa: Severa o Child-Pugh C			
TRAMETINIB/ DABRAFENIB	Trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con	Diagnosi: -Melanoma primitivo della cute -Melanoma primitivo delle mucose	-Melanoma a primitività oculare -Precedente terapia con inibitore di BRAF: Dabrafenib	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di inclusione AIFA	Importante la qualità della tipizzazione molecolare	Casi AIFA/Casi Totali Benchmark: ≤100%

Allegato B
DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di ALiI.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
	melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.	- Valutazione status BRAF mediante test validato - Valutazione Precedente terapia con inibitore di BRAF -Valutazione Precedente terapia con inibitore di MEK	-Precedente terapia con inibitore di BRAF: - venurafenib/altro:blocco associazione - occo se progressione. -Precedente terapia con inibitore di MEK:Trametinib -Precedente terapia con inibitore di MEK: Cobimetinib/altro - blocco associazione se progressione -Patologie cardiovascolari: Sindrome del QT lungo - QTcf>500 msec			
ELOTUZUMAB	Indicato in combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti che hanno ricevuto	-Diagnosi: mieloma multiplo recidivato o refrattario -Linee di trattamento autorizzate: dalla II alla IV -In associazione con lenalidomide.	-Precedente trattamento con elotuzumab -Refrattarietà o intolleranza alla lenalidomide.	<i>Consigliato solo in casi selezionati di pazienti</i>	Raccomandato in II linea e in pazienti con malattia meno aggressiva in considerazione dei risultati migliori ottenuti rispetto alle linee successive	Casi AIFA/Casi MM II Linea ≤ 30%

DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di Al.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
	almeno una linea di terapia precedente	L'utilizzo di Lenalidomide richiede il Piano Gestione del Rischio (RMP) sulla prevenzione di gravidanza per la gestione del rischio teratogenicità per tipologia paziente. Per Donna Potenzialmente Fertile (DPF): trattamento con misure contraccettive			(Dimopoulos EHA 2016).Importante monitorizzare il time to next treatment e indicare criteri precisi (esempio CRAB) per il passaggio da una linea di terapia ad un'altra. Considerato l'elevato numero di opzioni terapeutiche si considera necessario la produzione di un albero decisionale da parte di Roli	
PEMBROLIZUMAB	In monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con Tumour proportion score (TPS)	- "Tipo istologico" = "Carcinoma squamocellulare" --> "Mutazione attivante di EGFR-TK AND Riarrangiamento del gene ALK" = "negativo OR non effettuato ". - "Tipo istologico" ≠ "Carcinoma squamocellulare" --> "Mutazione attivante di EGFR-TK AND	-Mutazione attivante di EGFR-TK positiva. - Mutazione attivante di EGFR-TK non effettuata (ad eccezione dell'istologia squamocellulare). -Riarrangiamento del gene ALK positivo.	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	Importante la qualità della tipizzazione molecolare Gli esiti aggiornati dello studio KEYNOTE 024: <i>Extended Survival Outcomes With First-line Pembrolizumab in PD-L1+ NSCLC</i> riportati all'ultimo congresso ASCO 2017 dimostrano come, nei pazienti con PDL1 +ve,	Casi AIFA/Casi Totali Benchmark: ≤100%

DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di Al.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
	≥ 50% in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.	Riarrangiamento del gene ALK" = " negativo". -Valutazione dello status di PD-L1: livello di espressione PD-L1 ≥50%. -Stadio della malattia: IV. -PS secondo scala ECOG: 0,1,2. -In monoterapia.	- Riarrangiamento del gene ALK non effettuato(ad eccezione dell'istologia squamocellulare). -Stadio della malattia: IIIIB. -Precedente terapia con anti-PD1, anti-PD-L1. -Malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva, psoriasi che non richiede trattamento). -Trattamento con immunosoppressore sistemico (ad		con un aumentato Follow UP si abbia un beneficio in termini di OS e la PFS si prolunga significativamente	

Allegato B
DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di ALiIi.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
			eccezione di corticosteroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone). -Anamesi positiva per Malattia Polmonare Interstiziale.			
PEMBROLIZUMAB	Trattamento in monoterapia del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS ≥ 1% e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere	- "Mutazione attivante di EGFR-TK/Riarrangiamento del gene ALK "≡"negativo/non effettuata". - Se ≥ II L: Precedente trattamento chemioterapico con una doppietta contenente platino. -Se ≥ III L AND mutazione attivante di EGFR-TK/Riarrangiamento del gene ALK=Positivo:Trattamento con anti-EGFR/anti-ALK.	-Il paziente ha effettuato una precedente terapia con anti-PD1, anti PD-L1. -Malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine, diabete di tipo I, ipotiroidismo Il a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale, psoriasi che non richiede terapia ormonale sostitutiva, psoriasi che non richiede trattamento).	Il farmaco va preso in considerazione in tutti i casi eleggibili AIFA ma l'utilità clinica sussiste in una percentuale inferiore.	Importante la qualità della tipizzazione molecolare	Casi AIFA/Casi NSCLC IIIb e IV st. Benchmark: 30-60%

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
	ricevuto una terapia mirata prima di ricevere «Keytruda»	-Valutazione dello status di PD-L1. -livello di espressione di PD-L1 $\geq$ 1%. -Stadio della malattia: IIIB o IV. -PS secondo la scala ECOG:0-1-2. - In monoterapia.	-Trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi equivalente a $\leq$ 10 mg/die di prednisone). -Anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale.			
OSIMERTINIB Le valutazioni relative alla parte economica, tecnica e normativa effettuata sulla base dei contenuti della Scheda Valutazione Farmaco sono state estrapolate dal Dossier Regionale fornito dall'azienda farmaceutica fino	Trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).(G.U. non pubblicata)	-Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). -Mutazione T 790 M. -Precedente trattamento con TKI (e quindi almeno una linea di trattamento precedente per malattia metastatica).		Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	Non disponibili dati di OS (vantaggio solo in PFS).Importante la qualità della tipizzazione molecolare	Casi AIFA/Casi Totali Benchmark: $\leq$ 100%

DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di ALi.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
a pubblicazione in G.U. Pertanto l'esito del voto è da intendersi a carattere provvisorio in attesa di verifica successiva alla pubblicazione della GU						
CERTINIB	Trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib	-Riarrangiamento del gene ALK positivo. - Precedente terapia con platino. -Progressione documentata dopo precedente trattamento con crizotinib. -linea di terapia per malattia metastatica: III o ≥IV -PS:0 -1 – 2. -Se funzionalità epatica “compromessa”, il	-Sindrome congenita del QT lungo.	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	Tossicità significativa necessità di equipe specializzata. Importante la qualità della tipizzazione molecolare.	Casi AIFA/Casi Totali Benchmark: ≤ 100%

Allegato B
DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di Al.li.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

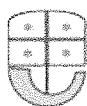
FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
VENETOCLAX Le valutazioni relative alla parte economica, tecnica e normativa effettuata sulla base dei contenuti della Scheda Valutazione Farmaco sono state estrapolate dal Dossier Regionale fornito dall'azienda farmaceutica fino a pubblicazione in G.U. Pertanto l'esito del voto è da intendersi a carattere provvisorio in	Trattamento in monoterapia della leucemia linfatica cronica (CLL – chronic lymphocytic leukaemia) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. G.U. non pubblicata	grado di compromissione epatica deve essere lieve o Child-Pugh A. -Monoterapia Criteri di eleggibilità: -età ≥18; -diagnosi di LLC o LLC atipica confermata; - Criteri di eleggibilità specifici per la LLC con del 17p o mutazione TP53 - non eleggibilità o fallimento a terapia con un BCRI (inibitori del recettore delle Cellule B: Ibrutinib ed Idelalisib)	- altre malattie linfoproliferative; -pazienti con compromissione epatica grave; -uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A; -uso concomitante di prodotti contenenti Erba di San Giovanni; - pazienti con pregresso trapianto allogenico di cellule staminali; -citopenia autoimmune o altra patologia autoimmune attiva; -infezione sistemica; - trasformazione di Richter.	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	Caratterizzazione biomolecolare centri di ematologia. I dati di efficacia particolarmente rilevanti in pazienti pesantemente pretrattati . In pazienti candidabili al trapianto ne fanno un "ponte " ideale alla procedura trapiantologica. Limite maggiore è la safety: lo sviluppo del farmaco è stato rallentato da alcuni incidenti mortali dovuti a tumor Lysis Syndrome tanto che ne era stato consigliato in scheda tecnica l'utilizzo in ricovero ordinario.	Casi AIFA/Casi Totali. Benchmark: ≤100%

DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di ALiI.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
attesa di verifica successiva alla pubblicazione della GU						
VENETOCLAX Le valutazioni relative alla parte economica, tecnica e normativa effettuate sulla base dei contenuti della Scheda Valutazione Farmaco sono state estrapolate dal Dossier Regionale fornito dall'azienda farmaceutica fino a pubblicazione in G.U. Pertanto l'esito del voto è da intendersi a carattere provvisorio in	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con CLL in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmuno-terapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. G.U. non pubblicata.	Criteri di eleggibilità: -età ≥18; -diagnosi di LLC o LLC atipica confermata; - Criteri di eleggibilità specifici per la LLC senza del 17p o mutazione TP53 -fallimento a chemioimmuno-terapia -fallimento a terapia con un BCRI	-pazienti con pregresso trapianto allogenico di cellule staminali; -citopenia autoimmune o altra patologia autoimmune attiva; -infezione sistemica; - trasformazione di Richter. - pazienti con compromissione epatica grave; - uso concomitante di prodotti contenenti Erba di San Giovanni; -altre malattie linfoproliferative; -uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A;	Raccomandato solo in aderenza ai criteri di eleggibilità AIFA	I dati di efficacia particolarmente rilevanti in pazienti pesantemente pretrattati . In pazienti candidabili al trapianto ne fanno un "ponte " ideale alla procedura trapiantologica. Limite maggiore è la safety: lo sviluppo del farmaco è stato rallentato da alcuni incidenti mortali dovuti a tumor Lysis Syndrome tanto che ne era stato consigliato in scheda tecnica l'utilizzo in ricovero ordinario. sconsigliato in pazienti unfit.	Casi AIFA/Casi Totali Benchmark: ≤ 100%

Allegato B
DOCUMENTO TECNICO : Raccomandazioni evidence based di ALi.sa per l'uso appropriato dei farmaci. N.1: nuovi farmaci oncologici ed ematologici

FARMACO	INDICAZIONE	CRITERI DI INCLUSIONE AIFA	CRITERI DI ESCLUSIONE AIFA	RACCOMANDAZIONE CLINICA	COMMENTI	INDICATORE farmaco/ centro specifico
attesa di verifica successiva alla pubblicazione della GU						
DARATUMUMAB	trattamento in monoterapia di pz adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	-Mieloma multiplo recidivato o refrattario. - Dalla III linea in avanti. -Precedente trattamento con bortezomib o altri inibitori del proteasoma. -Precedente tratt. con immunomodulatore. -Dimostrata progressione di malattia durante l'ultima terapia.	-Precedenti trattamenti con daratumumab	<i>Consigliato solo in casi selezionati di pazienti</i>	Considerato l'elevato numero di opzioni terapeutiche si considera necessaria la produzione di un albero decisionale da parte di ROIi	Casi AIFA/Casi MM III L. Benchmark: ≤30%



Alisa

Sistema Sanitario Regione Liguria

SCHEDA VALUTAZIONE n.

Alisa - ROLi

FARMACI ONCOLOGICI e EMATOLOGICI

Nome Commerciale					
Principio Attivo					
Ditta					
ATC					
Forma farmaceutica					
Dosaggio					
Categoria Terapeutica e meccanismo d'azione					
Indicazione in Esame					
Determina AIFA e G.U.					
Classificazione ai fini della Rimborsabilità	A	A-PHT	H	C	CNN
Classificazione ai fini della Fornitura (SINTETICA)	Osp/OsPL/ Ricetta (specificare)				
Classificazione ai fini della Fornitura (ESTRATTO DETERMINA)					
Ulteriori Condizioni Negoziali (ESTRATTO DETERMINA)					

A.Li.Sa. – Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria

C.F. / P. IVA 02421770997

Sede legale Piazza della Vittoria, n. 15, 16121 Genova (GE) – Tel. 010 548 4162

MAIL: direzione.alisa@regione.liguria.it PEC: protocollo@pec.alisaliguria.it

Registro AIFA	SI	NO
	<u>CRITERI INCLUSIONE:</u>	<u>CRITERI ESCLUSIONE:</u>
Tipo registro AIFA	WEB	CARTACEO
Data di attivazione del REGISTRO WEB		
PT	SI	NO
Tipo PT	WEB	CARTACEO
Data di attivazione PT WEB (ove applicabile)		
Criterio di innovazione	SI	NO

ITEM	APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO
A) QUALITÀ delle EVIDENZE SCIENTIFICHE (analisi articolo registrativo) VALUTAZIONE: Alta/ Moderata/ Bassa/ Molto Bassa NOTE.....	Articolo registrativo Commenti:
B) BILANCIO BENEFICI /RISCHI VALUTAZIONE: Molto Rilevanti/ Rilevanti/ Poco Rilevanti/ Marginali NOTE.....	Fonte (Articolo registrativo): Commenti (Sintesi delle Evidenze) Valutazione Efficacia: Valutazione Sicurezza:

C) ALTERNATIVE TERAPEUTICHE VALUTAZIONE: Disponibili/ Disponibili ma Meno Soddisfacenti/ Assenti o Disponibili ma Insoddisfacenti NOTE.....	
D) COSTO delle TERAPIA VALUTAZIONE: Inferiore/Sovrapponibile/Superiore NOTE.....	
LINEE GUIDA AIOM	
LINEE GUIDA SIE	
ESMO MCBS A/ B/ C (Curative Setting) 5/ 4/ 3/ 2/ 1 (Non Curative Setting)	
Quesiti Clinici	
INDICATORE	

RACCOMANDAZIONE FINALE

- ☐ RACCOMANDATO (Utilizzabile nella maggioranza dei Pazienti)
- ☐ MODERATAMENTE RACCOMANDATO (Da tenere in considerazione)
- ☐ RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (utilizzabile solo in casi selezionati)
- ☐ RACCOMANDATO IN CASI MOLTO SELEZIONATI (utilizzabile solo in casi particolari molto selezionati)

NOTE.....

Addendum: VALUTAZIONI ECONOMICHE

NB: queste informazioni sono riservate agli operatori sanitari.

Prezzo SSR			
Formulazione		Prezzo (iva inclusa)	
Formulazione		Prezzo (iva inclusa)	
Eventuali note per specificare il prezzo (ove necessario)			
Schema posologico (RCP)			
Prezzo al mg o prezzo unitario (specificare unità di misura)			
Costo terapia 1 ciclo			
Definizione di ciclo			
Costo terapia 1 mese			
Durata media trattamento			
Costo intero trattamento			
Tot paz. Eleggibili (Liguria)			
Impatto economico atteso			
NOTA 1: fonte per calcolo costo terapia			
NOTA 2: fonte durata trattamento			
NOTA 3: Fonte Tot paz. Eleggibili (Liguria)			

LEGENDA

A) QUALITÀ DELLE EVIDENZE

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

ALTA/MODERATA/BASSA/MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

B) BILANCIO BENEFICI /RISCHI

BENEFICI

Dopo aver identificato e classificato gli **outcome clinici** come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui **risultati di efficacia** clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)

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)

POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)

MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

RISCHI

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

BUONA

DISCRETA

SCARSA

GIUDIZIO COMPLESSIVO

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

MOLTO FAVOREVOLE

FAVOREVOLE

INCERTO

SFAVOREVOLE

C) ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

_ 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 dello studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

D) COSTO TERAPIA

Il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

INFERIORE

SOVRAPPONIBILE

SUPERIORE

E) RACCOMANDAZIONE FINALE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

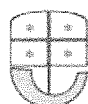
In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione**:

RACCOMANDATO (R): *“utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”*

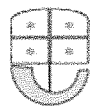
MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR): *“Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”*

RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS): *“utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”*

RACCOMANDATO IN CASI MOLTO SELEZIONATI *“utilizzabile solo in casi particolari molto selezionati”*



	ASCO (10)	ESMO (11)	NCCN (12)	ICER (13)	Drug Abacus (16)
Primary Purpose	Shared decision making, Patients/MDs	Inform public policy, clinical guidelines, day-to-day clinical situations	Providers and patients, as well as other stakeholders involved in the treatment decision-making process	Inform society; inform policy makers/payers	Inform policy makers
Treatment modalities assessed	Pharmaceuticals for solid tumors, hematologic malignancies	Pharmaceuticals for solid tumors	Systemic therapies in all major cancer types, radiation oncology, imaging, surgical interventions	Drugs, devices, procedures, and delivery system innovations	FDA Approved Drugs since 2001
Data source informing framework	Clinical trial	Clinical trials	Clinical trials and expert consensus	Clinical trials, econometrics	Public data the company sent in to the FDA to obtain approval
Scoring/Grading	Net Health Benefit Score (NHB)	(A,B,C) for adjuvant disease; (5,4,3,2,1) for adv. disease	Evidence Block Score (5,4,3,2,1)	Evidence rating matrix	Abacus price varies with clinical benefit, toxicity, innovativeness, etc.
Cost	Cost/month (Advanced Disease), Cost/course (Adjuvant Disease)	N/A – Not addressed	Affordability scale (1-5)	Care Value (expressed as a QALY) and Health system Value (judging long-term value)	Abacus derived “price” based on above variables vs industry specified price
Updating	Dynamic-value changes as impact of agents change	Not stated	Annually updated, changes as impact of therapies change	Reports for individual areas commissioned, updating uncertain	Enhancements planned but not explicitly stated



Alisa

Sistema Sanitario Regione Liguria

MODELLO DI DICHIARAZIONE PUBBLICA sul

CONFLITTO DI INTERESSI e ACCORDO RISERVATEZZA

Nome (*stampatello*)

Cognome (*stampatello*)

Qualifica

Ente di appartenenza

Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni¹:

Elencare ogni eventuale interesse nell'industria farmaceutica (se necessario, utilizzare più moduli)

.....

.....

.....

▪ Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

- Nome dell'industria:
- Tipo di azioni:
- Numero di azioni:

¹ Tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per le ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare od occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale all'interno di una ditta farmaceutica (per es., partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (per es., tirocinio) sono ugualmente soggette a dichiarazione;
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Altri rapporti con l'industria farmaceutica²:

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti che si ritiene debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del proprio nucleo familiare (i componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il/la compagno/a e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato):

(non è necessario menzionare il nome di tali persone)

.....

.....

.....

Il/la sottoscritto/a dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali dal dover essere portati a conoscenza.

In fede,.....

Data.....

² Ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 5 anni, comprendente o meno benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: borse di studio o di ricerca istituite dall'industria, *fellowship* o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Accordo di riservatezza.

Io sottoscritto dott..... partecipo ai lavori sulle Raccomandazioni Cliniche per i Nuovi Farmaci Oncologici (organizzati da ALISA e ROLi) e mi impegno a non divulgare informazioni inerenti quanto discusso nelle Riunioni relative

In fede,.....

Data.....