

# APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

**D. GALIZIA**

**F. GOFFREDO**

**Fondazione del Piemonte per l' Oncologia  
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro  
Candiolo**

# OUTLINE

- Definizione di appropriatezza in sanità
- Definizione di appropriatezza prescrittiva
- Ruolo del *Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio* dell' AIFA
- Casi clinici
- Conclusioni

# APPROPRIATEZZA IN MEDICINA

- La misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico sia adeguato rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario.

(Ministero della Salute, 2007)

- Una prestazione è appropriata se oltre ad essere efficace viene erogata a quei soggetti che ne possono realmente beneficiare con la modalità assistenziale piu' idonea

(S. Vasselli et al Misurare la performance del sistema sanitario, Pensiero scientifico, 2005)

- Un intervento diagnostico o terapeutico risulta appropriato nel momento in cui risponde il più possibile, relativamente al contesto in cui si colloca, ai criteri di efficacia, efficienza e sicurezza.

- **Efficacia:** indicatore che misura il contributo dei servizi sanitari al miglioramento dello stato di salute definito come rapporto prestazioni/salute
- **Efficienza:** indicatore che misura l'impiego economico di risorse nel processo produttivo definito come rapporto prestazioni/risorse.
- **Sicurezza:** indicatore che misura il rischio di effetti nocivi derivanti da un atto sanitario

# APPROPRIATEZZA CLINICA O SPECIFICA

- fa riferimento ai criteri di efficacia e sicurezza
- Base delle linee guida cliniche e protocolli diagnostico-terapeutici
- Purtroppo, le prove di efficacia e sicurezza non hanno validità assoluta, ma di probabilità statistica

# APPROPRIATEZZA GENERICA O AMMINISTRATIVA

- Indica la misura di erogazione delle prestazioni sanitarie secondo il criterio dell'efficienza, ossia utilizzando al meglio le risorse disponibili, rispetto al caso clinico da trattare.
- Concetto assai dinamico: risorse disponibili variano dal contesto (organizzativo, sociale, economico, politico, geografico, etc).

# **PRESCRIZIONE APPROPRIATA**

- Indicazioni cliniche (scheda tecnica)
- Indicazioni d'uso
  - dose – durata – via di somministrazione –
  - interazione con altri farmaci
- Secondo la migliore evidenza scientifica disponibile

# ANALISI DI APPROPRIATEZZA

- Confrontare le modalità di comportamento clinico con standard predefiniti, costruiti in base alla migliore evidenza scientifica.
- Lo scostamento da un comportamento considerato atteso consente di evidenziare un intervento potenzialmente inadeguato.

- Se si usano farmaci non di prima scelta per quella condizione
- Prescrizione in eccesso nel trattamento di quella condizione
- Mancata prescrizione di farmaci di dimostrata efficacia.

# COME VALUTARE L'APPROPRIATEZZA

- Le politiche di governo clinico hanno la necessità di dotarsi di strumenti piu' analitici di quanto non sia la variabilità dei consumi sanitari (database amministrativi)
- Questo presuppone di poter disporre di informazioni piu' dettagliate rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti per poter caratterizzare il loro bisogno assistenziale
- Interventi finalizzati ad influenzare i comportamenti professionali

- Studi registrativi: indicazioni chiare su patologie di riferimento, fase di trattamento e eventuali farmaci di associazione
- Informazione dettagliata e parcellare
- Per la maggior parte dei farmaci innovativi la valutazione di registrazione è accelerata o studi con indicatori surrogati (PFS o response rate)

### **Aspetti positivi**

- nuovi farmaci per patologie poco frequenti dove minor possibilità di RCTs
- nuovi farmaci laddove mancano valide alternative terapeutiche (fast-track)

### **Aspetti negativi**

- manca conferma degli indicatori surrogati nel tempo
- scarso interesse per studi di conferma
- Sicurezza dei farmaci

- Analisi post-registrativa attraverso valutazione prospettica nella pratica clinica
- Monitoraggio a medio e lungo termine degli effetti collaterali.
- Sostenibilità economica dei farmaci innovativi
- Funzione di tutoraggio per il clinico nella prima fase di attuazione di innovazione



AIFA

*Agenzia Italiana del Farmaco*

*Registro Farmaci Oncologici  
sottoposti a Monitoraggio*

- controllo in tempo reale dell' appropriatezza prescrittiva attraverso la gestione informatizzata della richiesta, dispensazione e analisi dei dati di consumo dei nuovi farmaci oncologici

### Unità ospedaliera di oncologia

- Registrazione nuovo paziente
- Diagnosi
- Richiesta 1° dose farmaco (indicando farmacia)
- Richieste successive di farmaco
- Valutazione stato malattia
- Fine trattamento

### Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio

INTERNET

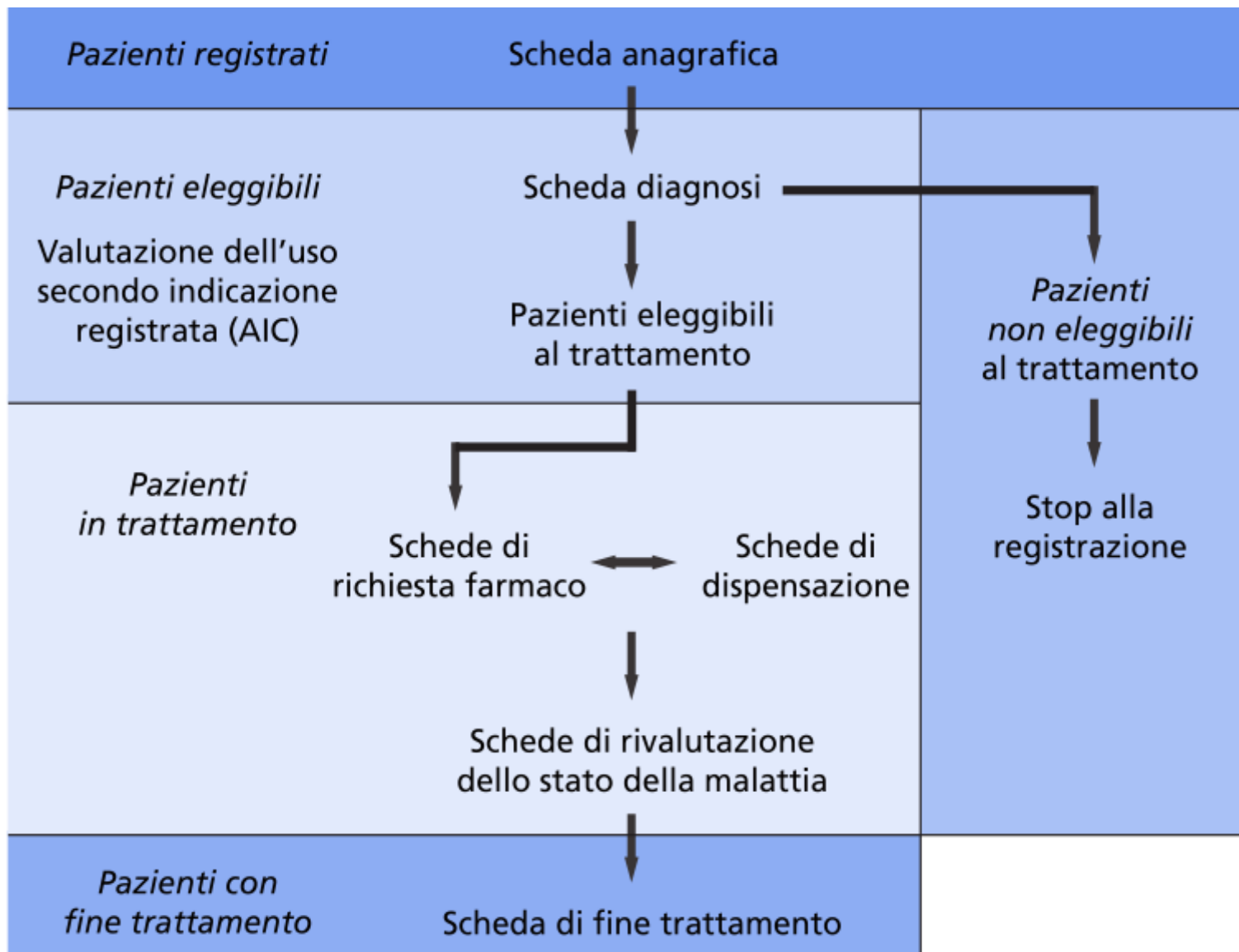
Notifica  
via e-mail

### Farmacia ospedaliera

- Inserisce i dati del farmaco dispensato

### Farmacia territoriale

- Riceve dal paziente il modulo richiesta farmaco
- Inserisce i dati del farmaco dispensato



## Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio

Afinitor	Sutent
Alimta	Sprycel
Atriance	Tarceva
<b>Avastin</b>	Tasigna
Arzerra	Thalidomide Celgene
<b>Erbitux</b>	Thalidomide Celgene 648
Herceptin (gastro)	Torisel
Iressa	Tyverb
Javlor	<b>Vectibix</b>
MabThera + 648	Velcade
Mepact	Velcade 648
Nexavar	Vidaza
Revlimid	Votrient
Revlimid 648	Yondelis
	Zevalin

Con specifiche Determinazioni dell'AIFA pubblicate in varie Gazzette Ufficiali, l'utilizzo di alcuni farmaci oncologici richiede la compilazione di schede di raccolta dati al fine di garantire l'appropriatezza d'uso degli stessi.

AIOM e SIFO supportano tale iniziativa e invitano i rispettivi soci ad adoperarsi affinché la raccolta delle schede sia fatta al meglio e per il tempo necessario, allo scopo di consentire da una parte la verifica dell'appropriato uso di questi farmaci e dall'altra di produrre dati sul loro uso nella pratica clinica, che potranno in alcuni casi essere utili ad integrare le conoscenze emerse dalle sperimentazioni condotte a fini registrativi. Inoltre, la realizzazione da parte di AIFA di un sistema informatico semplice ed efficace, oltre che ridurre al minimo l'impegno richiesto per la compilazione delle schede costituisce elemento per una fattiva collaborazione tra Istituzioni e Società Scientifiche. Tale collaborazione va vista con grande interesse, in un periodo in cui è necessario individuare le soluzioni che aiutino a trattare gli ammalati di cancro sempre al meglio.

**GU 23 maggio 2011**

**Estensioni 648**

## Arruolamento chiuso (solo aggiornamento dati):

Eloxatin (adiuv.)	Foscan	Kepivance
Emend	Gliadel	
Faslodex	Herceptin (adiuv.)	

N.036680015/E	1 flaconcino da 400 mg concentrato per soluzione per infusione	AVASTIN (Bevacizumab)	<a href="#">N.63/2005</a>  <a href="#">N.210/2008</a>  <a href="#">Determina di modifica schede</a>	<a href="#">Scheda tecnica Avastin</a>	<p>Indicazioni sottoposte a monitoraggio:</p> <p><b>(Det.63/2005)</b>  Avastin in combinazione con  5-fluorouracile/acido folico endovena o  5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan  endovena e' indicato per il trattamento di  prima linea dei pazienti con carcinoma del  colon e del retto metastatico.</p> <p><b>(Det.210/2008)</b>  Avastin (bevacizumab) in combinazione con  chemioterapia a base di fluoropirimidine e'  indicato per il trattamento di pazienti con  carcinoma metastatico del colon e del retto</p> <p>Avastin, in aggiunta a chemioterapia a  base di platino, è indicato per il  trattamento in prima linea di pazienti con  carcinoma polmonare non a piccole cellule,  non resecabile, avanzato, metastatico o in  ricaduta, con istologia a predominanza non  squamocellulare</p> <p>Avastin in combinazione con paclitaxel è  indicato per il trattamento in prima linea di  pazienti con carcinoma mammario  metastatico.</p> <p>Avastin in combinazione con interferone  alfa-2a è indicato per il trattamento in  prima linea di pazienti con carcinoma  renale avanzato e/o metastatico.</p>
N.036680027/E	1 flaconcino da 100 mg concentrato per soluzione per infusione				

<p>N.036584011/E</p> <p>N.036584035/E</p>	<p>1 flaconcino di soluzione per infusione da 50 ml</p> <p>5 mg/ml soluzione per infusione uso endovenoso flaconcino (vetro) 20 ml 1 flaconcino</p>	<p>ERBITUX (Cetuximab)</p>	<p><a href="#">N.36/2005</a></p> <p><a href="#">Determina di modifica schede</a></p> <p><a href="#">Determina 8 giugno 2009</a></p> <p><a href="#">Determina 461/2010</a></p>	<p>Indicazioni sottoposte a monitoraggio:</p> <p>- Erbitux in combinazione con irinotecan è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprimente il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan.</p> <p><b>Comunicato giugno 2009:</b></p> <p>«Erbitux» e' indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type):</p> <p>in combinazione con chemioterapia;</p> <p>in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.</p> <p><b>Determina 461/2010:</b></p> <p>- Trattamento di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose di testa e collo in combinazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica</p> <p><b>Comunicato luglio 2011:</b> La Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA (verbale CTS n.18 del 12 e 13 luglio 2011), sentito il parere del Gruppo di Lavoro per le Terapie Oncologiche e la sottocommissione Sperimentazione Clinica, approva la seguente modifica inerente i criteri di eleggibilita': si considera non determinante la valutazione dell'espressione dell'EGFR per l'eleggibilita' dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto in trattamento con Cetuximab (Erbitux®) e Panitumumab (Vectibix®).</p>
---	---	--------------------------------	---	--

Scheda  
tecnica  
Erbitux

N.038347011/E	20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso; 1 flaconcino (vetro) 5 ml;				Indicazioni sottoposte a monitoraggio:
N.038347023/E	20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso; 1 flaconcino (vetro) 10 ml;	VECTIBIX (panitumumab)	<a href="#">N.241/2008</a>	<a href="#">Scheda tecnica Vectibix</a>	<p>Vectibix e' indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene KRAS (Kristen sarcoma 2 viral oncogene homologue) non mutato (wild-type).</p> <p><b>Comunicato luglio 2011:</b> La Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA (verbale CTS n.18 del 12 e 13 luglio 2011), sentito il parere del Gruppo di Lavoro per le Terapie Oncologiche e la sottocommissione Sperimentazione Clinica, approva la seguente modifica inerente i criteri di eleggibilita': si considera non determinante la valutazione dell'espressione dell'EGFR per l'eleggibilita' dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto in trattamento con Cetuximab (Erbix®) e Panitumumab (Vectibix®).</p>
N.038347035/E	20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso; 1 flaconcino (vetro) 20 ml;				

# PAZIENTI SOTTOPOSTI A RFOM DAL 1 GENNAIO 2011 AL 30 GIUGNO 2011 PRESSO IRCC - CANDIOLO

FARMACO	PAZIENTI TOTALI	ELEGGIBILI	NON ELEGGIBILI
BEVACIZUMAB	30	28	2 (7%)
CETUXIMAB	10	10	0
PANITUMUMAB	0	0	0

## **PROGRAMMA ATTUATIVO**

**(articolo 1, comma 3, del Piano di rientro di  
riqualificazione e riorganizzazione del SSR Piemonte)**

### AZIONI PROPOSTE

La Regione emetterà una Determina Dirigenziale entro il 28/02/2011 che dovrà prevedere:

- l'obbligo di inserire la copia della scheda AIFA nella cartella clinica del paziente, poichè rispetto degli obblighi AIFA di monitoraggio deve essere condizione imprescindibile ai fini della fornitura dei farmaci da parte delle farmacie ospedaliere. L'obbligo per la farmacia ospedaliera di effettuare la fornitura del farmaco solo dopo verifica della scheda stessa; l'istituzione di una Commissione Regionale di Coordinamento delle Commissioni farmaceutiche interne (CFI) delle ASR e l'obbligo di autorizzare gli usi off-label ripetuti sistematici sulla base di sistemi di valutazione HTA;

# Caso clinico 1

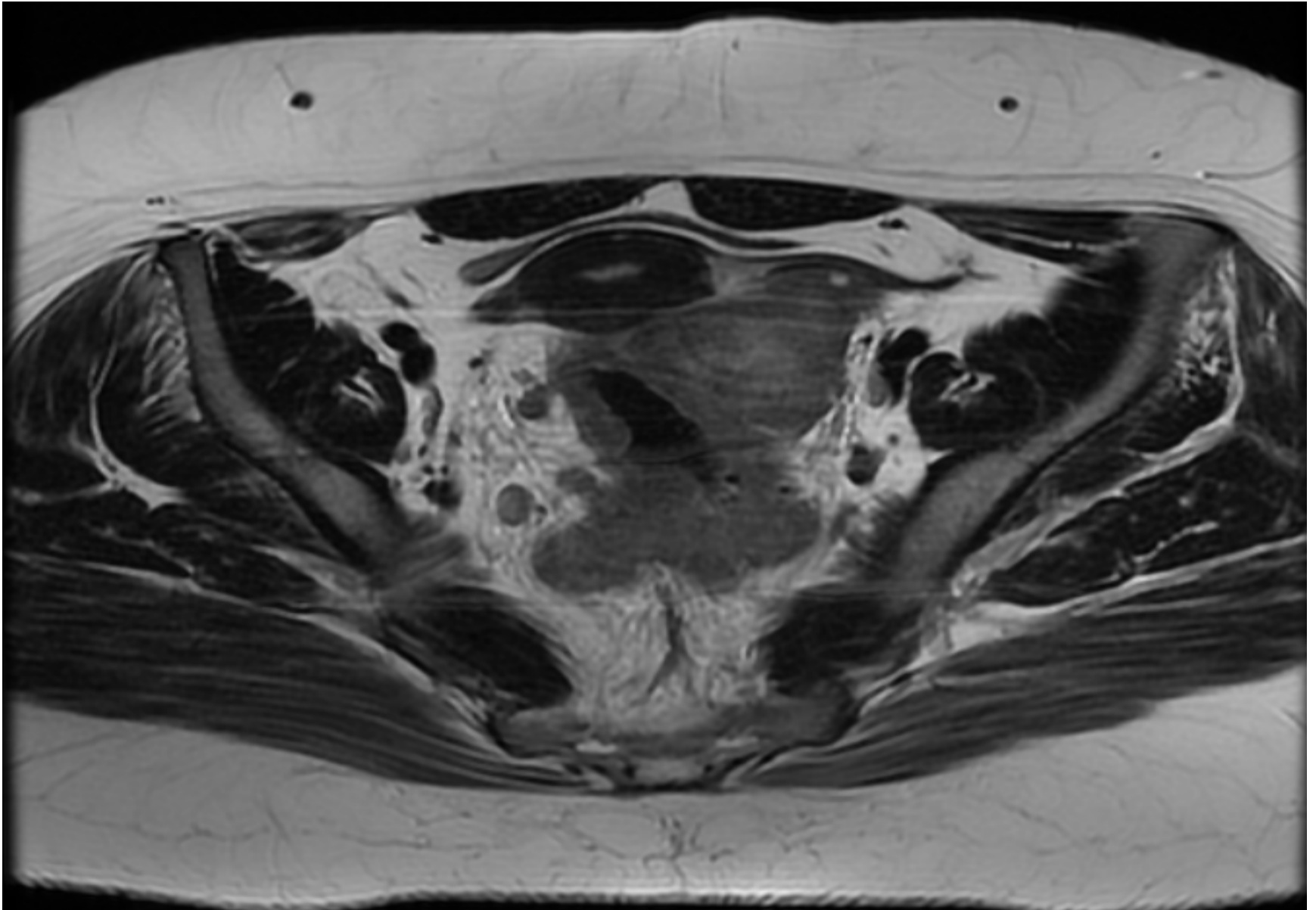
- P.M., donna di 26 anni
- Obesa, non altri problemi da segnalare
- Per alterazione dell' alvo esegue accertamenti:

Colonscopia: neoplasia del retto dai 5 ai 15 cm  
con istologico positivo per adenocarcinoma

TC torace addome + RM addome

conferma di voluminosa lesione rettale e  
linfonodi in regione pre-sacrale (diametro 12  
cm) + linfonodi paraortici

# RM ADDOME INFERIORE



- Emocromo: Hb 10,5 g/dl; PLTS 490000/ul  
WBC 9800/ul
- Ematochimici nella norma, salvo ferritina 10 ug/dl.
- KRAS non disponibile alla diagnosi
- Avvia trattamento secondo schema FOLFOX-bevacizumab.

- Dopo una settimana visita di controllo:  
Lipotimia ai cambi posturali e cardiopalmo per sforzi moderati  
All' emocromo: Hb 7,6 g/dl; PLTS 520000/uI  
Trasfonde 2 sacche di EC

Sospende trattamento con bevacizumab, riprende solo FOLFOX per altri 4 cicli

- Minima risposta dimensionale ma non ancora operabile
- Arriva KRAS: wild-type
- aggiunge FOLFOX-Cetuximab

dopo 4 cicli PD Non più operabile

# Caso clinico 2

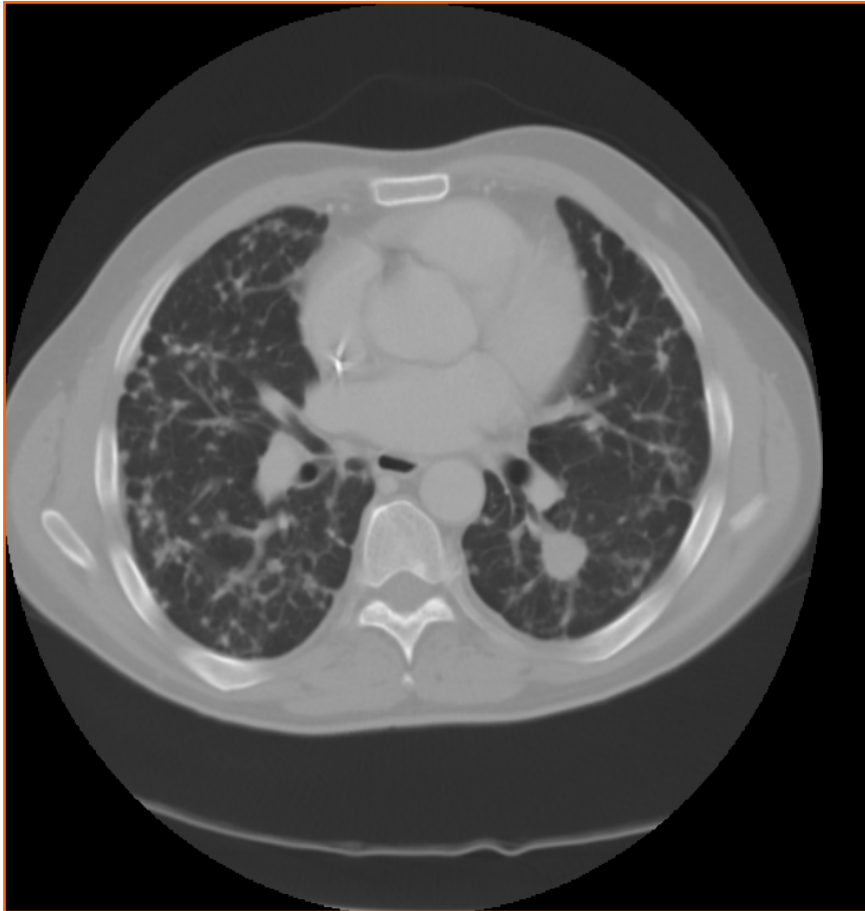
- R.G., 52 anni, seguito presso altro Centro
- 10/2003: intervento di resezione per adenocarcinoma del giunto retto-sigma T3N2M1 con mts epatica sincrona non resecata
- 11/2003 al 04/2004 CHT con 5FU e OXA in crono-modulazione per 12 cicli con riduzione volumetrica della nota lesione epatica.

- 07/2004 presso IRCC Candiolo: laparotomia esplorativa con riscontro di carcinosi peritoneale. Non effettuata resezione mts epatica.
- Dal 09/2004 al 02/2005 CHT secondo schema FOLFIRI per 12 cicli: SD alla TC di rivalutazione
- Stretto follow-up clinico e strumentale ogni 3 mesi
- 21 mesi di SD alla TC con CEA e Ca 19.9 in range
- Effettuata determinazione EGFR: positività

- 01/2007 PD polmonare con multiple lesioni miliariformi, PD epatica e linfonodale lombo-aortica retro-crurale.
- Avvia trattamento secondo schema irinotecan-cetuximab
- Dopo 2 cicli SD polmonare, RC su lesione VIII segmento epatico e riduzione volumetrica linfonodale

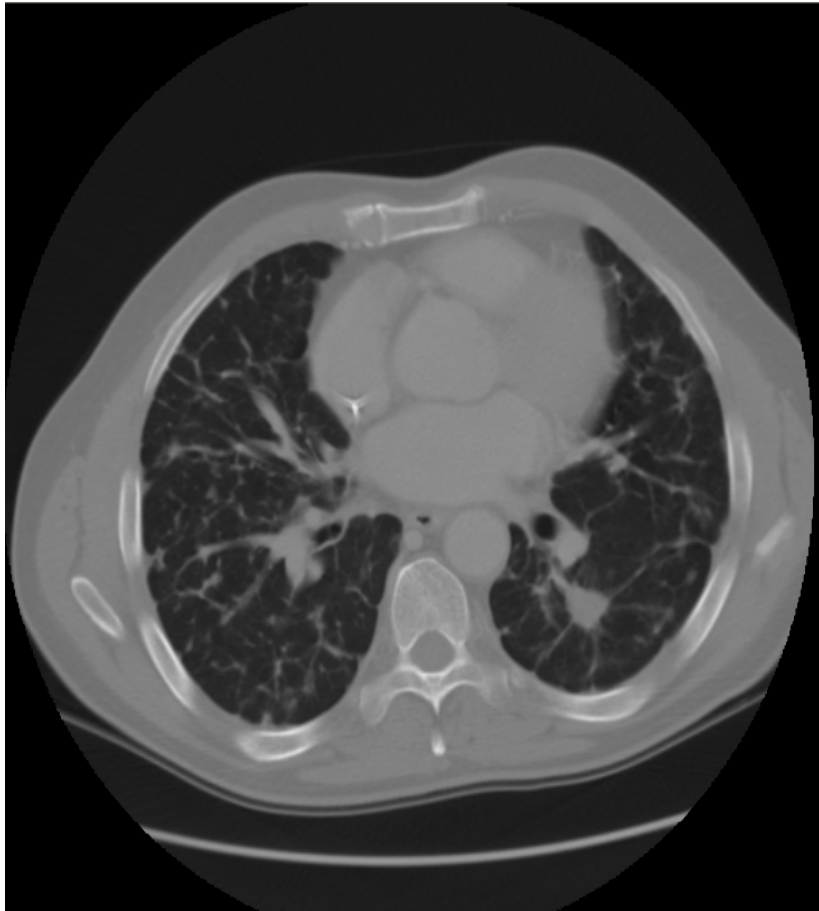
- 03/2009 dopo 17 cicli minimo incremento polmonare ( lesione target da 16 a 18 mm) e lieve dilatazione uretere sinistro da compressione ab extrinseco
- 06/2009 dopo 20 cicli dispnea, tosse, febbre e dolore lombare sinistro: PD polmonare e idro-ureteronefrosi sin. (creatinina 1,8 mg/dl)

06/2009



- Indicazione a capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab
- Il paziente non è eleggibile perché alla terza linea di trattamento
- Avvia trattamento off-label

# 10 cicli di trattamento



- Prosegue con bevacizumab di mantenimento 7,5 mg/Kg 21 gg per quasi un anno fino a PD

# Caso clinico 3

- L.P 70 anni; ipertensione arteriosa e AAA ( 40 mm)
- Novembre 2006 emicolectomia destra per adenocarcinoma del cieco pT3N0 . No CHT adiuvante
- Ottobre 2009 2 lesioni epatiche S8 e S7  
intervento di resezione atipica S5-8

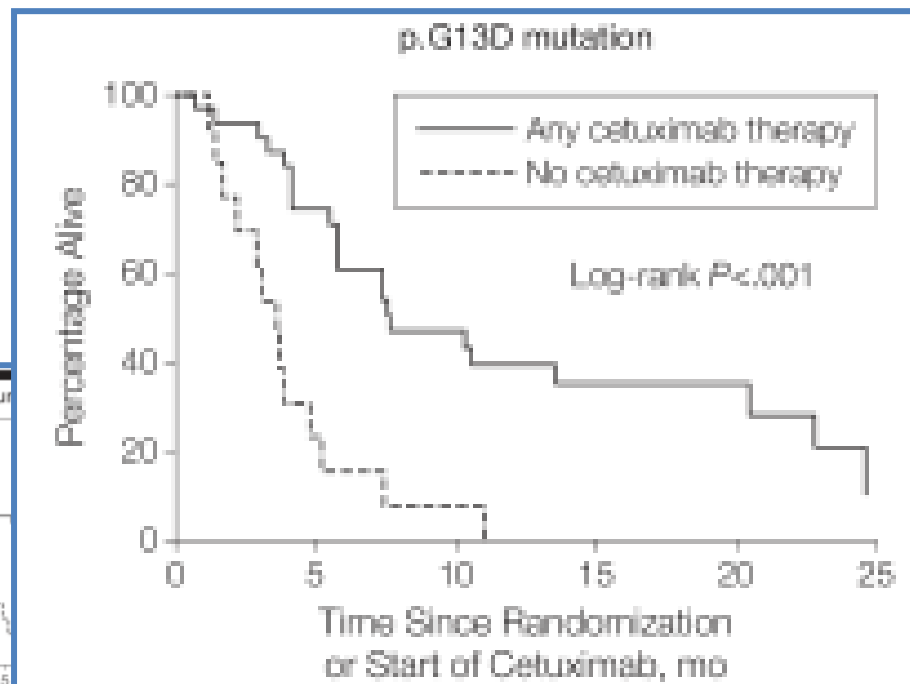
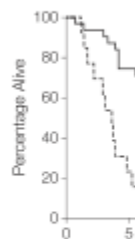
Avvia XELOX per 8 cicli

- 12/2010 PD epatica e polmonare
- Sia avvia FOLFIRI e si richiede determinazione KRAS
- Dopo 5 cicli mal tollerati ulteriore PD
- Stato molecolare KRAS: mutazione G13D

Survival	KRAS Mutation		
	KRAS p.G13D Mutation (n = 45)	Other KRAS Mutation (n = 265)	KRAS Wild-Type (n = 464)
Overall survival			
Any cetuximab-based treatment, No.	32	195	345
Median survival (95% CI), mo	7.6 (5.7-20.5)	5.7 (4.9-6.8)	10.1 (9.4-11.3)
Univariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.52 (0.33-0.80)	1.01 (0.66-1.54)
Log-rank <i>P</i> value		.003	.98
Multivariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.50 (0.31-0.81)	0.94 (0.60-1.48)
Cox regression <i>P</i> value		.005	.79
Cetuximab monotherapy, No.	10	91	146
Median survival (95% CI), mo	6.7 (3.3-20.5)	4.8 (4.0-5.9)	9.4 (7.7-10.3)
Univariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.66 (0.32-1.38)	0.86 (0.41-1.78)
Log-rank <i>P</i> value		.27	.68
Multivariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.74 (0.34-1.64)	0.70 (0.31-1.62)
Cox regression <i>P</i> value		.46	.41
Cetuximab plus chemotherapy, No.	22	104	199
Median survival (95% CI), mo	10.6 (5.7-24.6)	7.4 (5.5-9.0)	11.3 (9.9-13.6)
Univariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.50 (0.29-0.88)	1.06 (0.62-1.81)
Log-rank <i>P</i> value		.01	.96
Multivariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.46 (0.24-0.86)	1.0 (0.56-1.79)
Cox regression <i>P</i> value		.02	>.99
Progression-free survival			
Any cetuximab-based treatment, No.	32	194	347
Median survival (95% CI), mo	4.0 (1.9-6.2)	1.9 (1.8-2.8)	4.2 (3.9-5.4)
Univariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.54 (0.36-0.81)	0.99 (0.68-1.45)
Log-rank <i>P</i> value		.02	.97
Multivariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.51 (0.32-0.81)	1.10 (0.72-1.69)
Cox regression <i>P</i> value		.004	.66
Cetuximab monotherapy, No.	10	91	146
Median survival (95% CI), mo	1.8 (1.7-11.0)	1.8 (1.8-1.9)	3.7 (2.8-4.1)
Univariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.49 (0.23-1.03)	0.72 (0.35-1.48)
Log-rank <i>P</i> value		.05	.37
Multivariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.60 (0.25-1.40)	0.63 (0.27-1.49)
Cox regression <i>P</i> value		.24	.29
Cetuximab plus chemotherapy, No.	22	103	201
Median survival (95% CI), mo	4.1 (2.8-6.9)	2.8 (2.5-3.7)	5.5 (4.2-5.5)
Univariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.63 (0.39-1.03)	1.23 (0.79-1.94)
Log-rank <i>P</i> value		.06	.44
Multivariate HR (95% CI) <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.49 (0.28-0.86)	1.30 (0.78-2.16)
Cox regression <i>P</i> value		.01	.31

<sup>a</sup>Hazard ratios are expressed for comparison of KRAS p.G13D mutation vs other status.

### 1. Overall Sur



Any cetuximab	3
No cetuximab	1

Time Since Randomization  
or Start of Cetuximab, moTime Since Randomization  
or Start of Cetuximab, moTime Since Randomization  
or Start of Cetuximab, mo

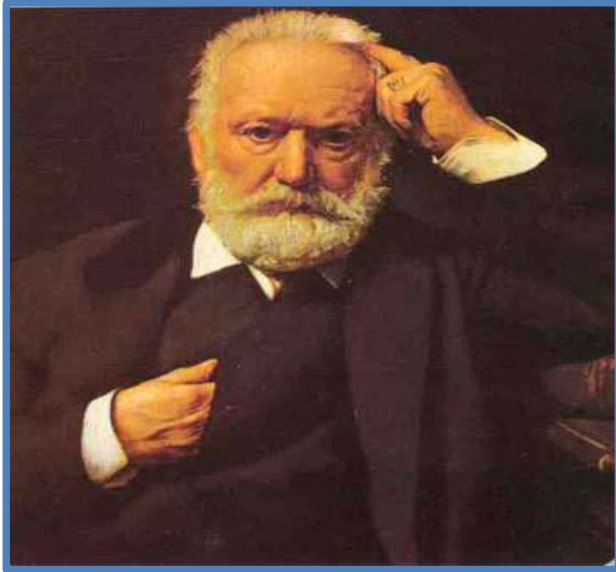
10

The no cetuximab group for all patients from the pooled data set is the best supportive care group from the CO.17 trial.

- Si avvia cetuximab-irinotecan
- Stabilità di malattia per 5 mesi

# ESSERE APPROPRIATI

- Riuscire ad applicare al singolo paziente le evidenze scientifiche di cui si dispone
- il farmaco giusto al paziente giusto nel momento giusto secondo il regime organizzativo più adeguato tenendo conto delle esigenze del malato



*(V. Hugo, 1820)*

***“ Medico è colui che  
introduce sostanze  
che non conosce in  
un organismo che  
conosce ancora  
meno.”***