

Rilevazione degli *outcome* conseguenti all'uso in pratica clinica dei medicinali soggetti a monitoraggio

Cosa emerge dalle valutazioni dei registri di monitoraggio farmaci in Italia

Lucia Gozzo

Gravedona, 28/09/2018

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività		<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore		<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Lucia Gozzo**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio

- Sviluppati dall'Agenzia Italiana del Farmaco a partire dal 2005
- Strumento avanzato di governo dell'appropriatezza prescrittiva e di controllo della spesa farmaceutica (applicazione dei *Managed Entry Agreements*)
- Valido riferimento, attraverso i dati raccolti, per la valutazione dell'efficacia del farmaco e del suo grado di innovatività su una scala idonea a consentire anche una valutazione adeguata dell'impatto economico.





LEGGE 7 agosto 2012, n. 135 (GU n. 189 del 14 agosto 2012)

10. Al fine di incrementare l'appropriatezza amministrativa e l'appropriatezza d'uso dei farmaci il comitato ed il tavolo ((di *verifica*)) degli adempimenti di cui agli articoli 9 e 12 dell'Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005 verificano annualmente che da parte delle Regioni si sia provveduto a garantire l'attivazione ed il funzionamento dei registri dei farmaci sottoposti a registro e l'attivazione delle procedure per ottenere l'eventuale rimborso da parte delle aziende farmaceutiche interessate. ((*I registri dei farmaci di cui al presente comma sono parte integrante del sistema informativo del Servizio sanitario nazionale.*))



LEGGE 6 agosto 2015, n. 125 (GU n. 188 del 14-8-2015)

33-ter. Al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale dei medicinali soggetti a rimborsabilità condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio presso l'Agenzia, i cui benefici rilevati, decorsi due anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, siano risultati inferiori rispetto a quelli individuati nell'ambito dell'accordo negoziale, l'Agenzia medesima avvia una nuova procedura di contrattazione con il titolare dell'autorizzazione in commercio ai sensi del comma 33".



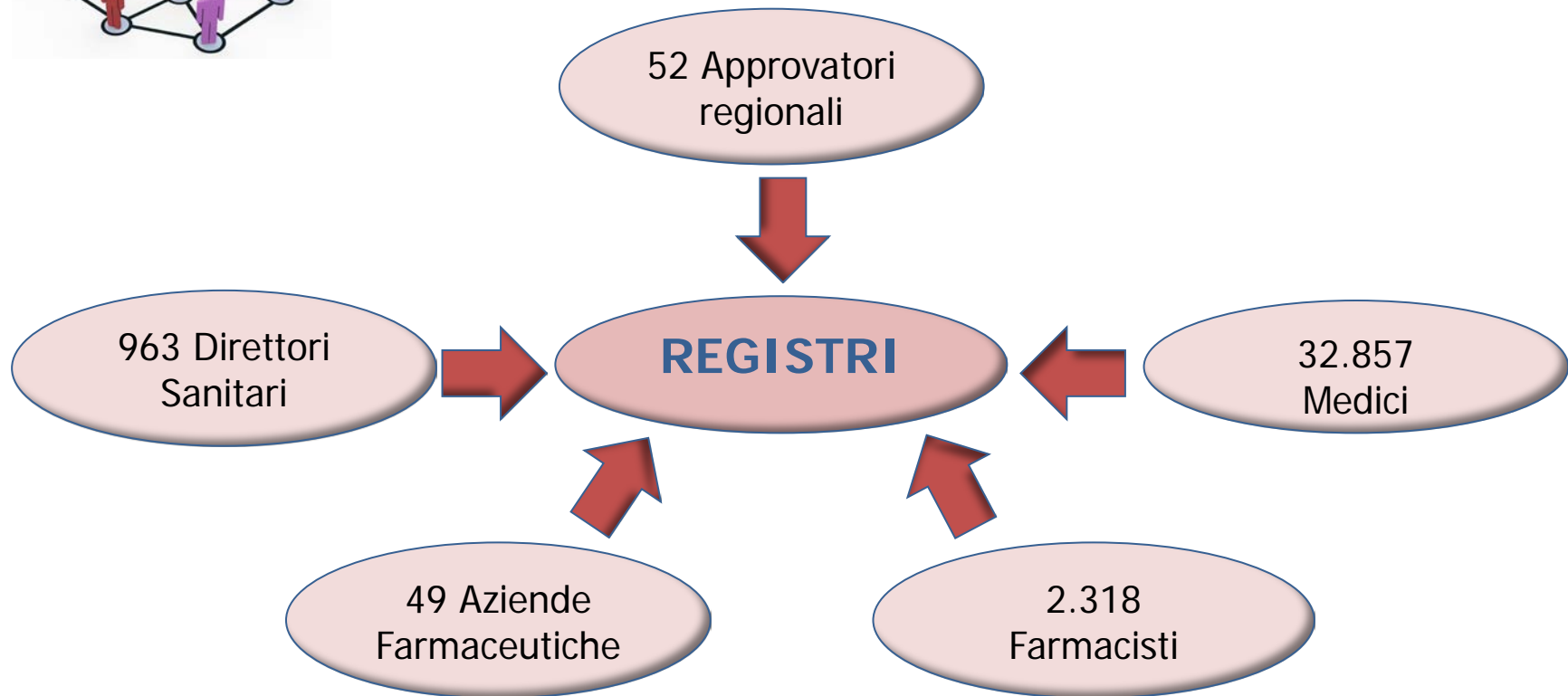
Legge 11 dicembre 2016, n. 232

402. Per gli effetti di quanto previsto ai commi 400 e 401, con determinazione del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), previo parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, da adottare entro il 31 marzo 2017, sono stabiliti i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e a innovativita' condizionata e dei farmaci oncologici innovativi. Con la medesima determinazione sono definite le modalita' per la valutazione degli effetti dei predetti farmaci ai fini della permanenza del requisito di innovativita' e le modalita' per la eventuale riduzione del prezzo di rimborso a carico del Servizio sanitario nazionale. Nelle more dell'adozione della determinazione di cui al presente comma e comunque entro e non oltre il 31 marzo 2017, i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi validi ai fini della presente procedura sono quelli gia' individuati dall'AIFA.

404. I farmaci di cui al comma 402 sono soggetti a monitoraggio dei registri AIFA.



La "rete" dei Registri



*aggiornato al 05/02/2018

Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio

- Coinvolgono diverse aree terapeutiche e specialistiche (in particolare ONCOLOGIA e ONCO-EMATOLOGIA)
- Soggetti coinvolti nella gestione:
 - AIFA
 - Aziende farmaceutiche
 - Medici prescrittori
 - Direttori sanitari
 - Farmacisti
 - Regioni

Registri approvati

	N.				Δ (%)
	2014	2015	2016	2017	2017-2016
Registri	106	126	132	151	14,4
PT web based	11	14	16	16	0,0
Trattamenti	442.896	799.565	1.195.621	1.644.119	37,5
Pazienti	363.355	660.724	992.868	1.463.548	47,4

<http://www.aifa.gov.it/content/lista-aggiornata-dei-registri-e-dei-piani-terapeutici-web-based>

Registro Medicinale	Principio attivo	Area Terapeutica	Accordo
Abraxane	paclitaxel-albumina	Pancreatic Neoplasms	Accordo basato su outcome
Afinitor	everolimus	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
Afinitor	everolimus	Pancreatic Neoplasms	Accordo basato su outcome
Afinitor	everolimus	Carcinoma, Renal Cell	Accordo basato su outcome
Alecensa	alectinib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Appropriatezza prescrittiva (1L) Accordo finanziario (2L)
Alimta	pemetrexed	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome
Avastin	bevacizumab	Cervix	Accordo basato su outcome
Avastin	bevacizumab	Ovarian Neoplasms 2L	Accordo basato su outcome
Avastin	bevacizumab	Ovarian Neoplasms 1L	Accordo basato su outcome
Avastin	bevacizumab	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
Avastin	bevacizumab	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome
Avastin	bevacizumab	Carcinoma, Renal Cell	Accordo basato su outcome
Avastin	bevacizumab	Colorectal Neoplasms	Accordo basato su outcome e accordo finanziario
Bavencio	avelumab	Neuroendocrine Tumors	Appropriatezza prescrittiva
Caprelsa	vandetanib	Thyroid Neoplasms	Accordo finanziario
Cyramza	ramucirumab	Stomach Neoplasms	Accordo finanziario
Erivedge	vismodegib	Carcinoma, Basal Cell	Accordo finanziario
Giotrif	afatinib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome
Herceptin	trastuzumab	Stomach Neoplasms	Accordo basato su outcome
Inlyta	axitinib	Carcinoma, Renal Cell	Accordo basato su outcome
Javlor	vinflunina ditartrato	Carcinoma, Transitional Cell Urologic Neoplasms	Accordo basato su outcome
Jevtana	cabazitaxel	Prostatic Neoplasms	Appropriatezza prescrittiva
Kadcyla	trastuzumab emtansine	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
Keytruda	pembrolizumab	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Appropriatezza prescrittiva
Keytruda	pembrolizumab	Melanoma	Appropriatezza prescrittiva
Mepact	mifamurtide	Osteosarcoma	Appropriatezza prescrittiva
Opdivo	nivolumab	Carcinoma, Renal Cell	Appropriatezza prescrittiva
Opdivo	nivolumab	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Appropriatezza prescrittiva
Opdivo	nivolumab	Melanoma	Appropriatezza prescrittiva
Perjeta	pertuzumab	Breast Neoplasms	Appropriatezza prescrittiva
Qarziba	dinutuximab beta	Neuroblastoma	Appropriatezza prescrittiva
Stivarga	regorafenib	Colorectal Neoplasms	Appropriatezza prescrittiva
Sutent	sunitinib	Pancreatic neuroendocrine tumours	Accordo basato su outcome
Sutent	sunitinib	Carcinoma, Renal Cell	Accordo finanziario
Tafinlar	dabrafenib	Melanoma	Accordo basato su outcome
Tecentriq	atezolizumab	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Appropriatezza prescrittiva
Vargatef	nintedanib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome
Votrient	pazopanib	Sarcoma	Accordo finanziario
Xalkori	crizotinib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome
Xalkori	crizotinib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome
Yervoy	ipilimumab	Melanoma	Appropriatezza prescrittiva
Yondelis	trabectedin	Ovarian Neoplasms	Accordo basato su outcome
Yondelis	trabectedin	Sarcoma	Accordo basato su outcome
Zaltrap	aflibercept	Colorectal Neoplasms	Accordo finanziario
Zelboraf	vemurafenib	Melanoma 648	Accordo basato su outcome
Zelboraf	vemurafenib	Melanoma	Accordo basato su outcome
Zelboraf/Cotellic	vemurafenib	Melanoma	Accordo basato su outcome

Registri ONCO attivi (n = 47)

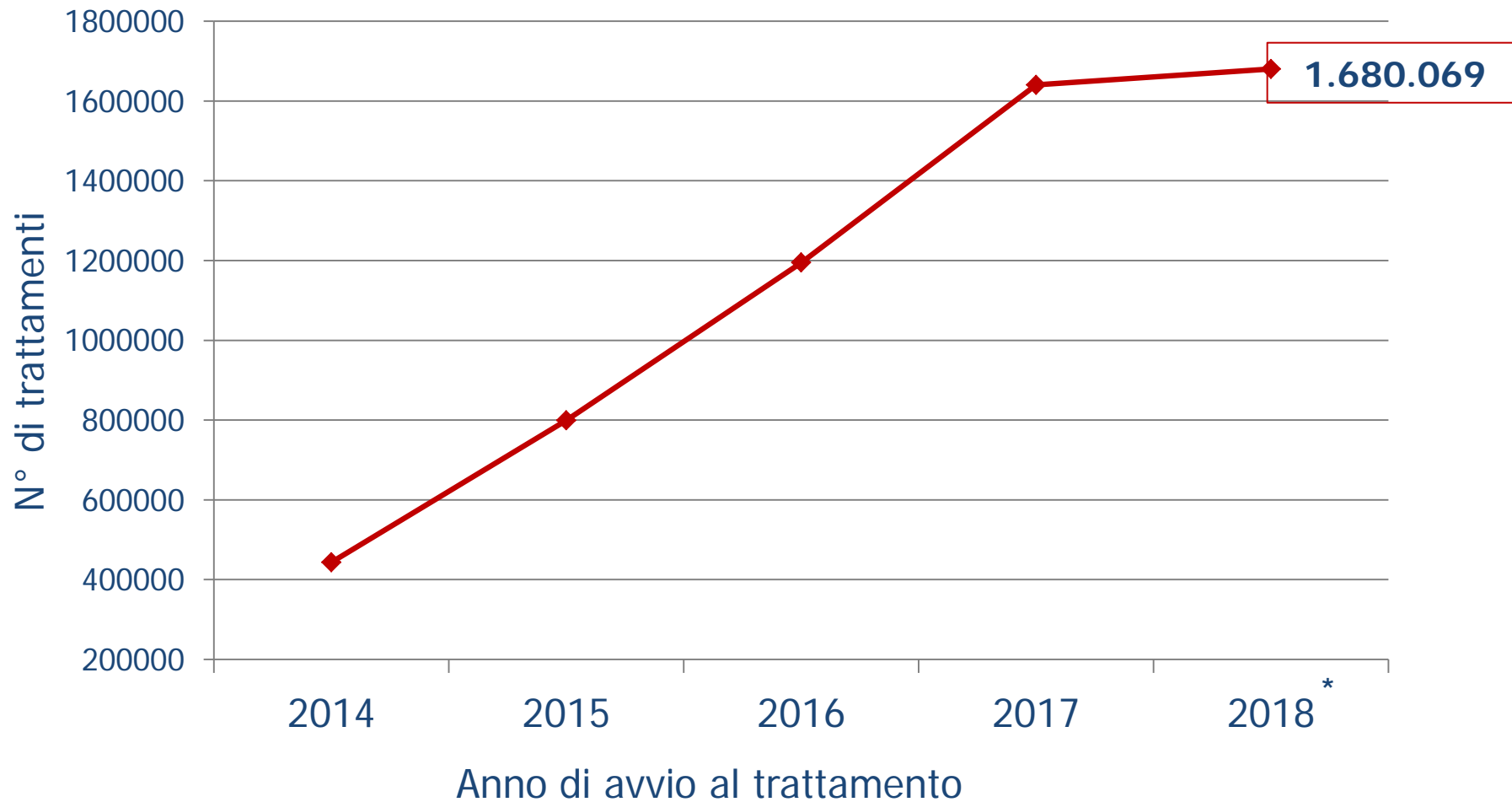
* aggiornato al 25/09/2018

Pazienti nei Registri AIFA



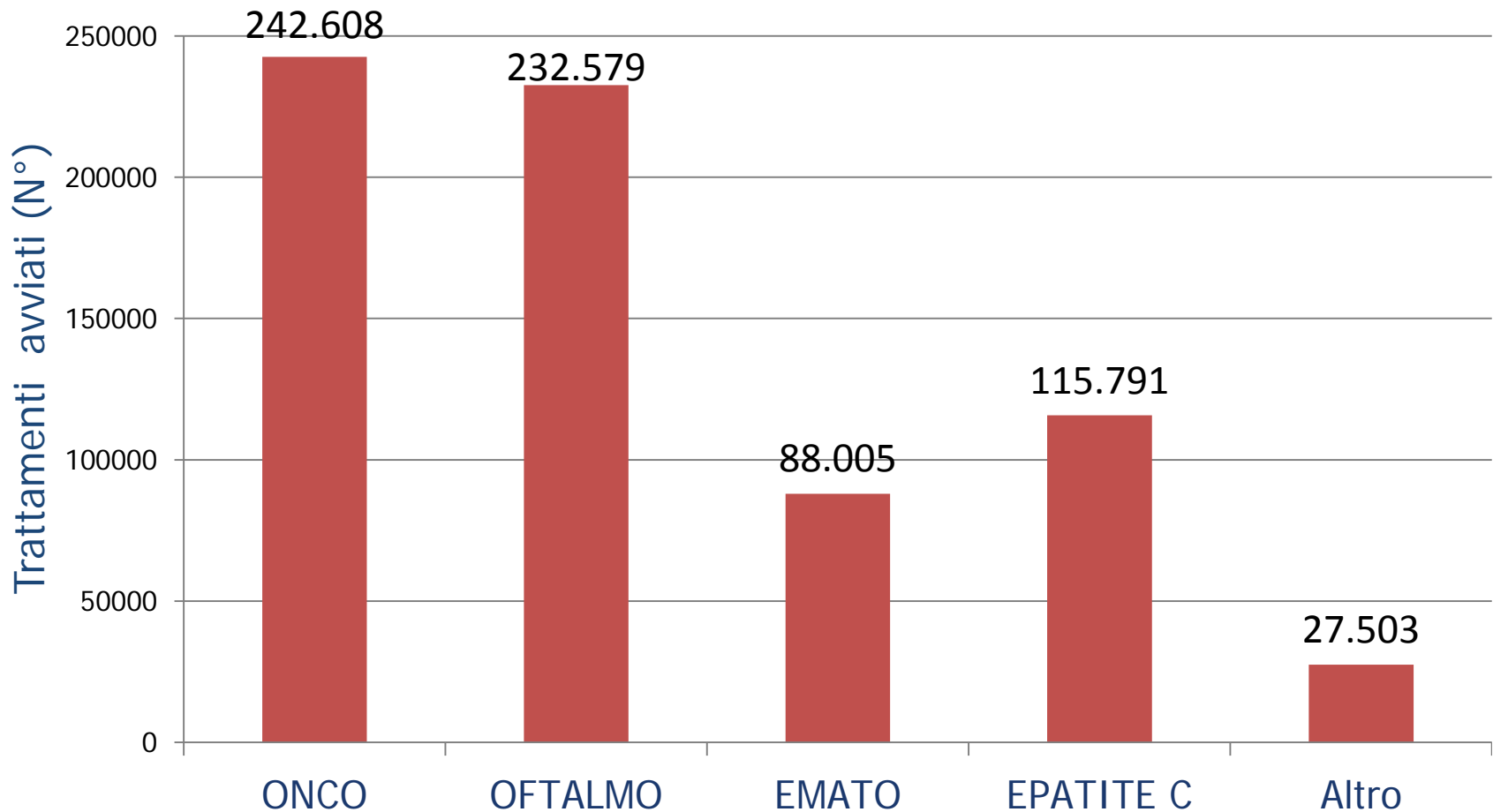
* aggiornato al 05/02/2018

Trattamenti avviati nei Registri AIFA



*aggiornato al 05/02/2018

Trattamenti avviati fino all'anno 2018 per area terapeutica (706.486)



*aggiornato al 05/02/2018

Struttura dei Registri e dati raccolti

1. Anagrafica del paziente (unica per tutti i Registri e/o Piani terapeutici - AP)
2. *Eleggibilità e dati clinici (EDC)*
3. Prescrizioni (Richiesta farmaco - RF)
4. *Erogazioni dei medicinali (Dispensazione farmaco - DF)*
5. *Follow-up (Rivalutazioni - RIV)*
6. *Fine terapia (Fine Trattamento - FT)*
7. Gravidanza (GV) (per i farmaci con Risk Management Plan).

Dati Registri Caratteristiche al basale

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
O	Diagnosi	Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)	
O	Tipo istologico	Adenocarcinoma	
		Carcinoma squamocellulare	
		Carcinoma adenosquamoso	
		Carcinoma a grandi cellule	
		Carcinoma NOS (not otherwise specified)	
O	Mutazione attivante di EGFR-TK	Positivo	
		Negativo	
		Test non effettuato	
O	Riarrangiamento del gene ALK	Positivo	
		Negativo	
		Test non effettuato	
O	Valutazione dello status di PD-L1 effettuato	Si No	
O	Stadio della malattia	Stadio IIIB Stadio IV	
O	Se Stadio IIIB , indicare le sedi di malattia	Con metastasi ai linfonodi sovraclaveari e/o scaleni e/o mediastinici controlaterali Con versamento pleurico	Scelta multipla
O	Se Stadio IV , indicare le sedi di malattia	Polmone	Scelta multipla
		Encefalo	
		Fegato	
		Surrene	
		Ossa	
		Linfonodi	
		Altro	
E	Linea di terapia per malattia metastatica	1	blocca
		2	
		3	
		≥ 4	blocca per "Tipo Istologico ≠ carcinoma squamocellulare"
E	Performance status secondo la scala ECOG	0	
		1	
		2	blocca per "Tipo Istologico ≠ carcinoma squamocellulare"
		3	blocca
		4	blocca
O	Fumo di sigaretta	Mai (meno di 100 sigarette nella vita)	
		Precedente fumatore (più di 100 sigarette nella vita)	
		Attuale fumatore	
O	Funzionalità renale (si raccomanda di prendere visione del RCP)	Normale	
		Compromessa	
O	Se Compromesso , indicare il grado di compromissione renale	Lieve (Clearance creatinina 60-89 ml/min)	
		Moderata (Clearance Creatinina 30-59 ml/min)	
		Severa (Clearance Creatinina < 30 ml/min)	
O	Funzionalità epatica (si raccomanda di prendere visione del RCP)	Normale	
		Compromessa	
O	Se Compromesso , indicare il grado di compromissione epatica	Lieve o Child-Pugh A	
		Moderata o Child-Pugh B	
		Severa o Child-Pugh C	

Dati Registri

Risposta al trattamento in corso

5- Scheda Rivalutazione (RIV)		
<i>RIV1 obbligatoria alla 9° SETT ±1 e RIV2 obbligatoria alla 15 SETT ±1 (6 settimane dopo la RIV1)</i>		
O	Data di RIV	.././....
E	Stato di malattia	Risposta completa
		Risposta parziale
		Stabilità
		<i>Non valutabile</i>
		<i>Voce selezionabile solo in RIV1</i>
		<i>Blocca. Ai fini della raccolta dati nel Registro AIFA, la compilazione di questo campo è il momento in cui il clinico ritiene che ci sia una progressione ed il trattamento è giudicato inefficace.</i>
E	<i>Se 'Non valutabile' indicare se si tratta di una pseudo-progressione</i>	Si
		<i>In base al meccanismo d'azione del farmaco è possibile il riscontro di "pseudo progressioni" prodotte da infiltrati linfocitari nei siti di malattia, a cui può seguire una successiva remissione: tale evenienza deve essere sempre considerata nella valutazione della risposta al trattamento, non prescindendo tuttavia dal quadro clinico generale.</i>
		No
		<i>blocca</i>
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia	PET
		RMN
		TAC
		Ecografia
		Scintigrafia
		Rx torace
		Esame clinico
		<i>Scelta multipla</i>

Dati Registri

Risposta al trattamento

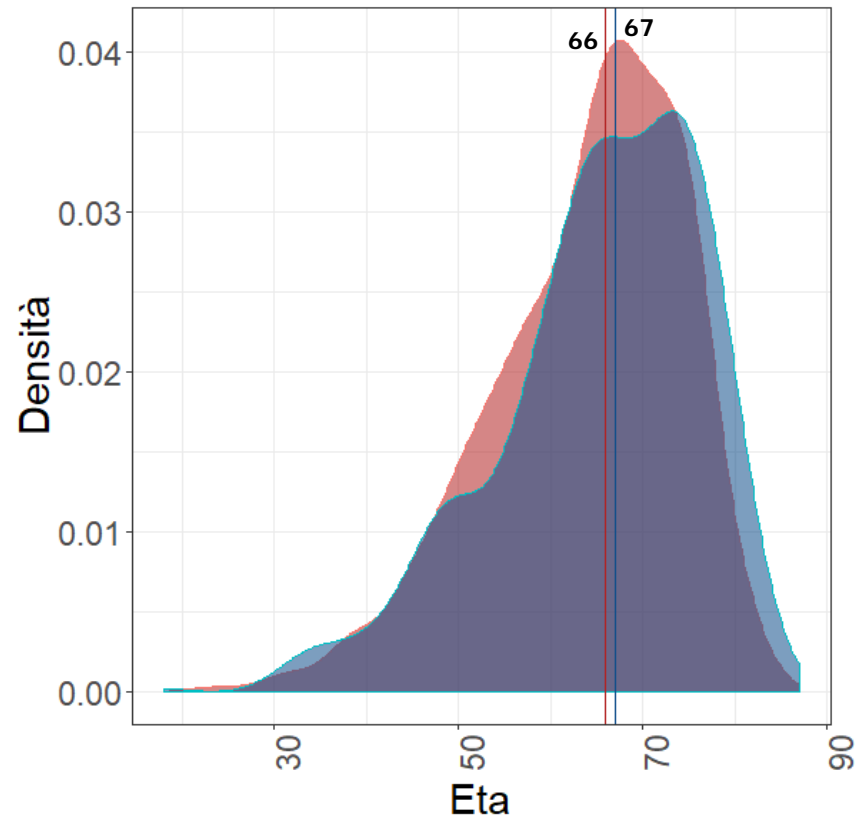
6- Scheda Fine Trattamento (FT)		
O	Data di FT	.././....
O	Causa del FT	Progressione
		Tossicità
		Perso al follow up
		Decisione Clinica
		Decisione Paziente
		Causa non dipendente dal farmaco
		<i>Link alla RNFV</i>
		<i>Indicare la causa. Link alla RNFV</i>
O	Se "Decesso", indicare il motivo:	Progressione di malattia
		Tossicità al medicinale
		Altro
		<i>Link alla RNFV</i>
O	Se "Decesso", indicare la data del decesso:	.././....
O	Stato di malattia al termine del trattamento	Risposta completa
		Risposta parziale
		Stabilità
		Progressione
		Non valutato
O	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Risposta completa (RC)
		Risposta parziale (RP)
		Stabilità (SD)
		Progressione (PD)
		Non valutata (NV)
		<i>In automatico dal sistema secondo lo schema: RC>RP>SD>PD>NV Campo comunque editabile per eventuali rivalutazioni non inserite</i>
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia	PET
		RMN
		TAC
		Ecografia
		Scintigrafia
		Esame clinico
		<i>Scelta multipla</i>
		Rx torace

Dati Registri Analisi

- Divisione del dataset in «popolazioni» sulla base delle caratteristiche al *baseline*.
- Valutazione degli *outcome* sulla base di variabili note.
- Analisi di sopravvivenza (*time of treatment failure*: Progressione, Tossicità, Decesso) condotta mediante stimatore di Kaplan-Meier.



Dati Registri Simulazioni Analisi



Popolazione	MIN	1Q	MEDIAN	3Q	MAX
X	21	57	66	72	86
Y	18	59	67	74	87



	Popolazione Globale		Popolazione X		Popolazione Y		Hazard Ratio	P-value
	N	%	N	%	N	%		
Status Mutazionale								
<i>Non eseguito</i>								
<i>Positivo</i>								
<i>Negativo</i>								
Stadio Malattia								
<i>IIIB</i>								
<i>IV</i>								
Sede di malattia								
<i>Polmone</i>								
<i>Encefalo</i>								
<i>Fegato</i>								
<i>Surrene</i>								
<i>Ossa</i>								
<i>Linfonodi</i>								
<i>Altro</i>								
LINEA_TRATTAMENTO								
<i>I</i>								
<i>II</i>								
<i>Successiva</i>								
Performance status ECOG								
<i>0</i>								
<i>1</i>								
<i>2</i>								
<i>3</i>								
<i>4</i>								
Funzionalità Renale								
<i>Normale</i>								
<i>Compromessa</i>								
Funzionalità Epatica								
<i>Normale</i>								
<i>Compromessa</i>								

Dati Registri Simulazioni Analisi

Le caratteristiche al basale influenzano la durata del trattamento ?



Dati Registri Simulazioni Analisi

Analisi del tempo mediano di *Progression-free survival* (PFS) e *Time to treatment failure* (TTF)

Endpoint	Definizione fallimento	Totale	Fallimenti (%)	Censorizzati (%)	Mediana	
					Giorni(95% CI)	Mesi (95% CI)
PFS	Progressione, decesso [§]	3550	1563	1987	421 (398 – 446)	14,0(13,2-14,8)
TTF	Progressione, decesso [§] , tossicità	3550	1637	1913	404 (379 – 426)	13,4(12,6-14,1)

[§] decesso dovuto a progressione di malattia

Analisi del tempo mediano di fine trattamento (*Event-free survival, EFS*)

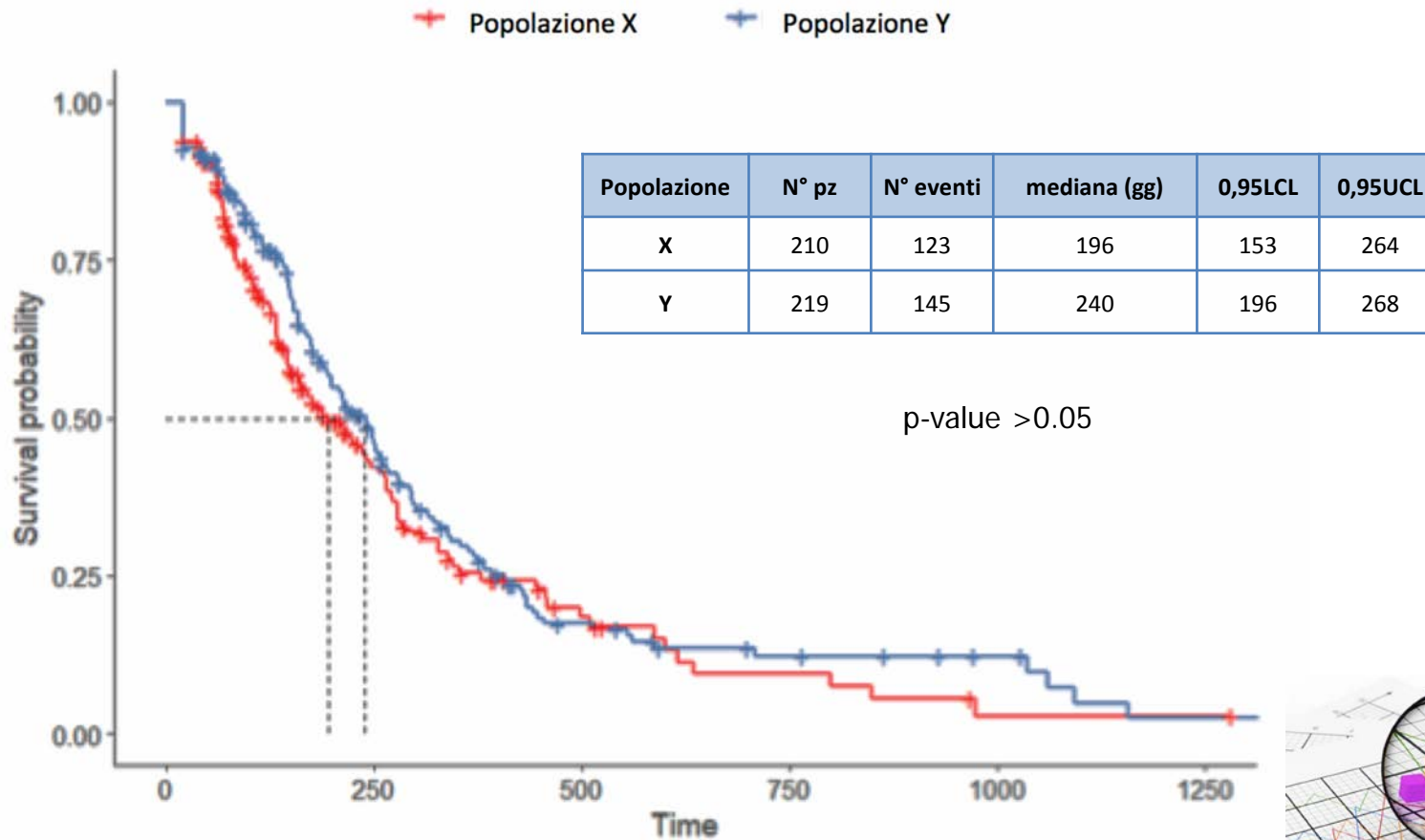
Endpoint	Definizione fallimento	Totale	Fallimenti (%)	Censorizzati (%)	Mediana TToT	
					Giorni (95% CI)	Mesi (95% CI)
TToT	Fine trattamento per qualsiasi causa	3550	1837	1713	364 (351 – 382)	12.1(11.6-12,7)



Progressione
Tossicità
Perso al follow up
Decisione Clinica
Decisione Paziente
Causa non dipendente dal farmaco
Decesso



Dati Registri Simulazioni Analisi



Dott. Giovanni MURRI

G.Murri@aifa.gov.it

Dott.ssa Lucia GOZZO

L.Gozzo.ext@aifa.gov.it

Dott. Pier Paolo OLIMPIERI

P.Olimpieri@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it

