



*Le raccomandazioni in campo oncologico:
dall'analisi per farmaco a
quella per indicazione*

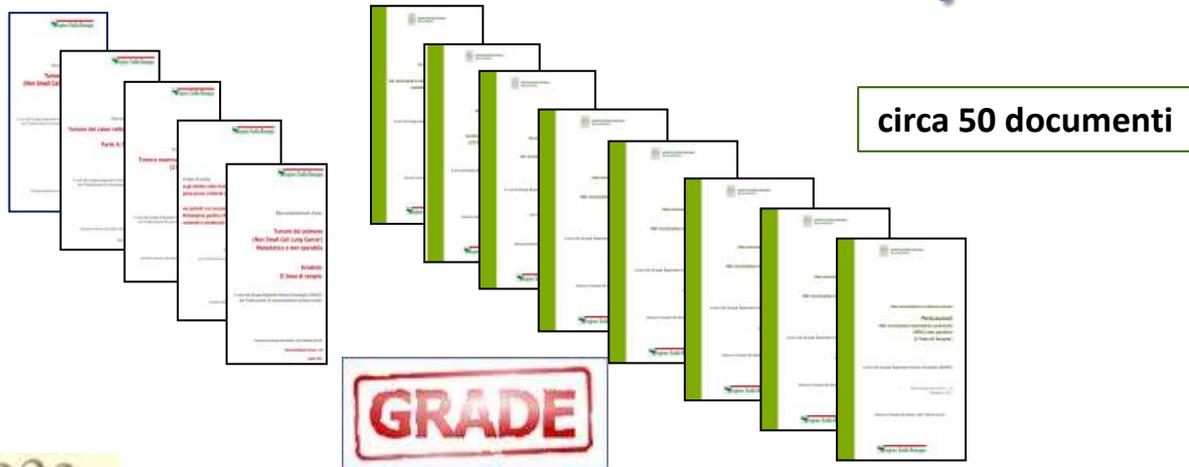
ovvero
come è evoluto il metodo di lavoro
all'interno di un gruppo

Anna Maria Marata

Roma: ISS 14 luglio 2016



Da dove siamo partiti



2009

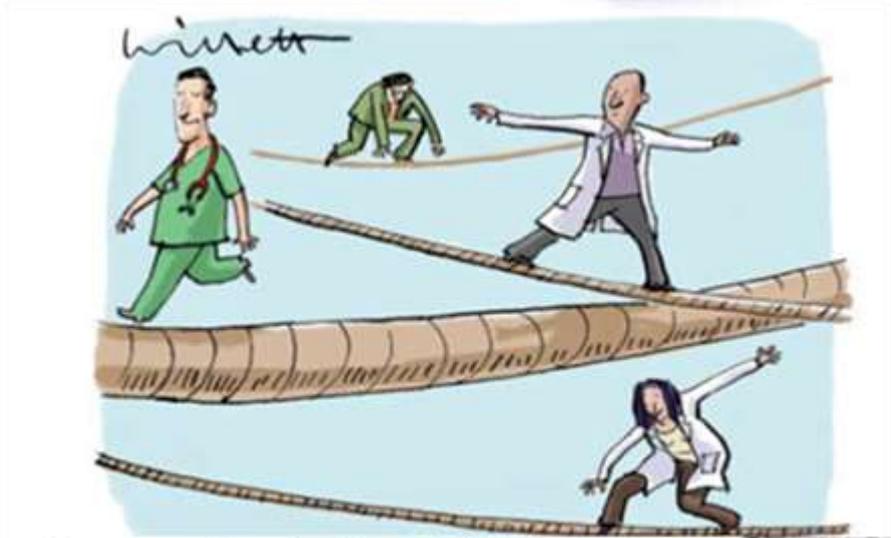


Gruppo
Regionale
Farmaci
Oncologici
GReFO

Raccomandazioni
per farmaco



2015

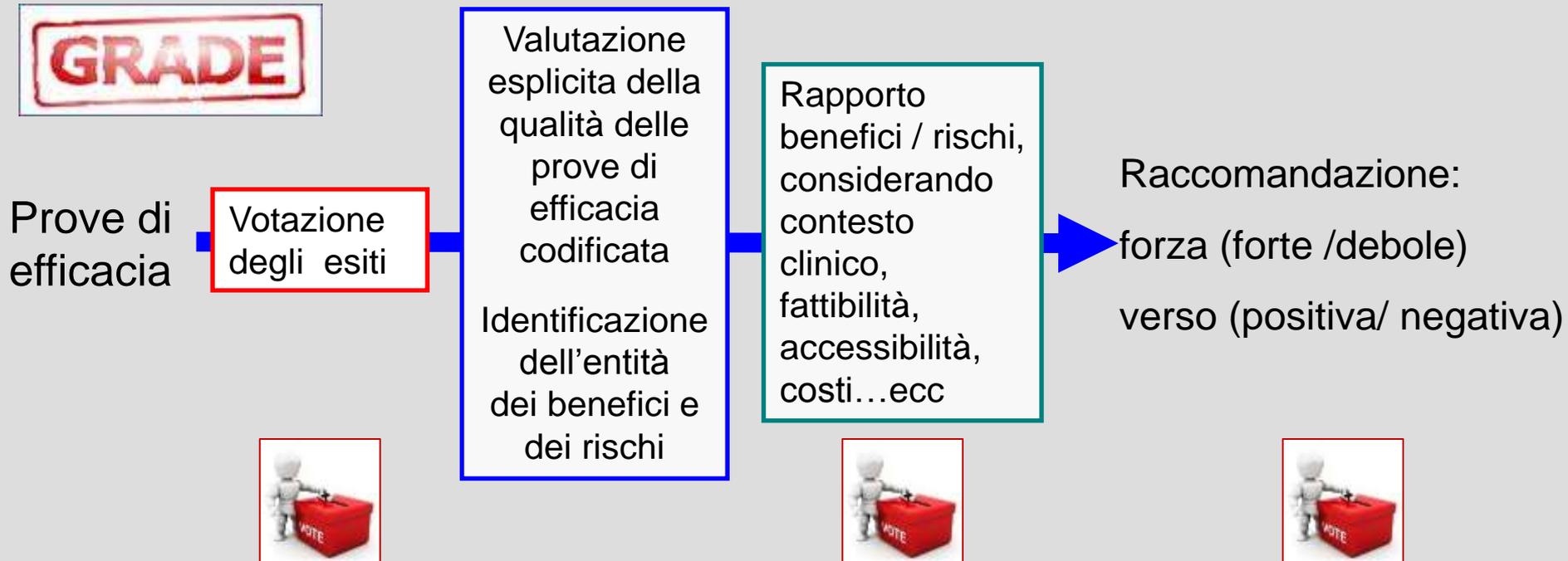


Grading quality of evidence and strength of recommendations
GRADE Working Group

BMJ 2004

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>

Dalle tradizionali modalità per definire le raccomandazioni all'applicazione del metodo GRADE



Un esempio di raccomandazione

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. (votazione: 8 negativa debole; 5 positiva debole; 1 positiva forte).



stratificazione:
- PS (0 vs 1)
- precedente nefrectomia
- trattamento sistemico precedente / citotossico

Altro → <1%
MSKCC risk:
favorevole → 39%-39%
intermedio → 55%-53%
scarso → 3%-3%
non noto → 3%-4%

Pazopanib (800 mg/die)

placebo

- problemi di validità interna
- problemi di trasferibilità
- problemi di coerenza tra studi
- problemi di stime imprecise
- problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo

*Bilancio
Benefici rischi*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **incerto**. (votazione: 10 incerto; 4 favorevole)



Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede che il farmaco everolimus in associazione ad exemestane potrebbe essere **utilizzato in una minoranza di pazienti (30-40%)**, affette da carcinoma mammario avanzato, con stato recettoriale positivo, HER2/neu negativo, in assenza di malattia viscerale sintomatica. L'indicatore tiene conto del fatto che i dati di efficacia derivano da uno studio su una popolazione pluritratata, come mostrato dalla sopravvivenza ridotta (2.9 mesi) ottenuta nel braccio di controllo trattato con exemestane, trattamento che non è stato considerato da tutti adeguato rispetto agli standard attuali. Ciò traspare anche dalle votazioni, in cui il Panel risulta sostanzialmente diviso nel suo giudizio finale.

osservato alcun effetto)

I PRO e i CONTRO del metodo

PRO

- Applicazione di un metodo innovativo più vicino alla realtà prescrittiva
- Acquisizione di un linguaggio comune
- Raccomandazioni sul singolo farmaco basate sulle prove di efficacia

- Condivisione delle scelte con i professionisti

- Definizione dell'uso atteso

CONTRO

- ➔ Difficoltà a definire:
 - posto in terapia del singolo farmaco e per linea rispetto alle nuove evidenze
 - criteri di selezione dei pazienti cui si rivolgono le raccomandazioni
- ➔ Non rappresentate tutte le realtà prescrittive

- ➔ Difficile misurazione dell'uso atteso (mancanza denominatore)
- ➔ Per raccomandazioni di pari forza e verso per la stessa linea sovrapposizione della % d'uso atteso

- ➔ Difficoltà a programmare la spesa

*L'evoluzione del metodo
nel gruppo GReFO*

Gruppo GReFO rinnovato: allargato a tutte le UO oncologiche ed ematologiche della Regione

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - Coordinatore Gruppo GReFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena
Ardizzoni Andrea - Oncologia, Az. Osp. Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi
Artioli Fabrizio - Oncologia, Ausl Modena
Benzi Maria Chiara - Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici, Regione Emilia-Romagna
Borghesi Athos - Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena
Brendes Alba - Oncologia, AUSL di Bologna
Cascinu Stefano - Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena
Cavanna Luigi - Oncologia, Ospedale di Piacenza
De Palma Rossana - Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF
Donati Caterina- Farmacista, IRST Meldola (FC)
Frassoldati Antonio - Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara
Frezza Giovanni - Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna
Ibrahim Toni- oncologia, IRST Meldola (FC)
Leoni Maurizio - Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna
Maestri Antonio - Oncologia, Ausl Imola
Maltoni Marco - Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna
Marata Anna Maria- Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER
Mazzi Giorgio - Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia
Pinto Carmine - Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia
Santangelo Claudia - Rappresentante dei pazienti
Tamberi Stefano - Oncologia, Ausl della Romagna
Trapanese Maria - farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER
Tassinari Davide - Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini
Valenti Daniela - Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna
Viani Nilla - Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena
Zamagni Claudio - Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna
Zoli Marco - Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna
Aversa Franco - Ematologia, Az. Osp. Univ. Di Parma
Campagna Anselmo - Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna
Cavo Michele - Ematologia, Az. Osp. Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi
Cuneo Antonio - Ematologia, Arcospedale S. Anna Az. Osp. Univ. di Ferrara
Luppi Mario - Ematologia, Az. Osp. Univ. di Modena, Policlinico.
Merli Francesco - Ematologia, Arcospedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia
Potenza Leonardo - Ematologia, Az. Osp. Univ. di Modena, Policlinico.
Rapalli Cristina - Rappresentante dei pazienti
Tosi Patrizia - Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini
Vallisa Daniele - Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza

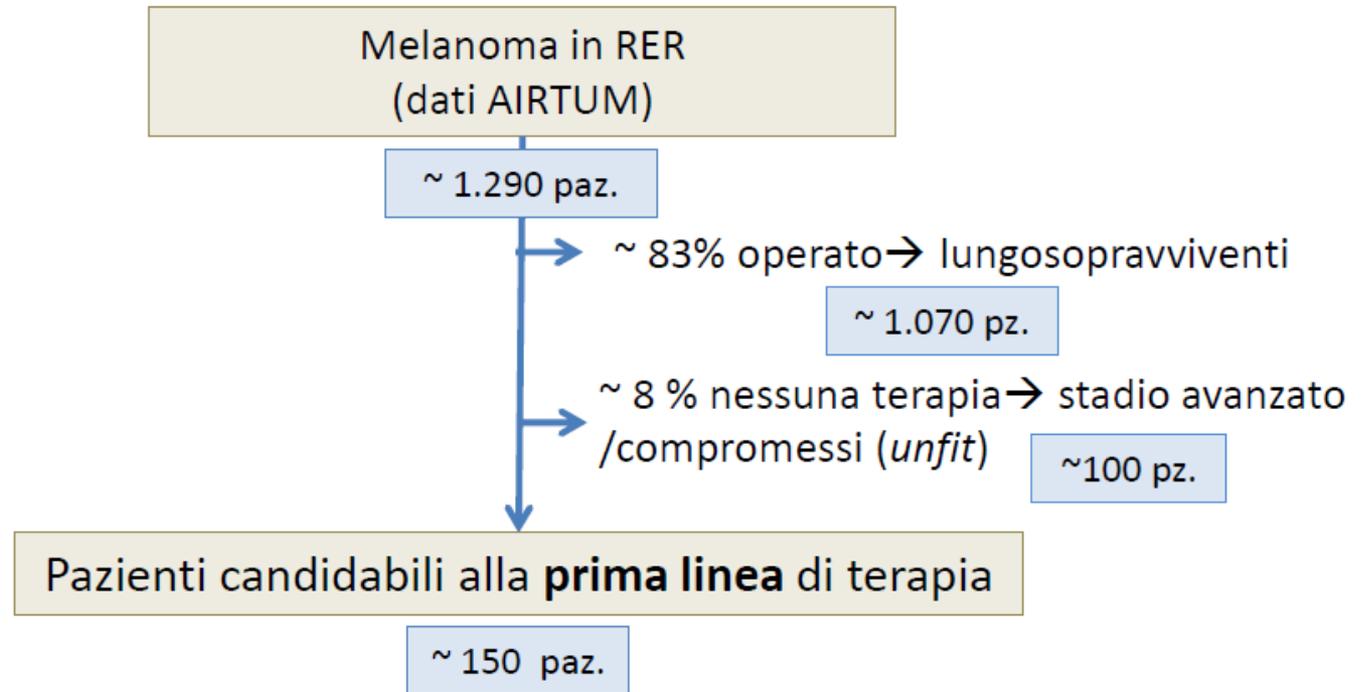
Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)
Benzi Maria Chiara - Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER
Formoso Giulio -Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER
Magnano Lucia - Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER
Potenza Leonardo - Ematologia, Az. Osp. Univ. di Modena, Policlinico.

Evoluzione del metodo:

- **Non si valuta più il singolo farmaco**, ma tutti quelli della linea di terapia;
- Per ogni farmaco **continua** ad essere prodotta una raccomandazione col **metodo GRADE**, ma considerandone **il posto in terapia rispetto agli altri**;
- Per ogni farmaco viene concordato il **numero di trattamenti previsti** per un anno a livello regionale;
- È stato predisposto un **data base** ad hoc per raccogliere i dati clinici e prescrittivi;
- **Ogni tre mesi** verrà presentato al panel, discusso e inviato, **un resoconto** sull'andamento della prescrizione

Le basi epidemiologiche

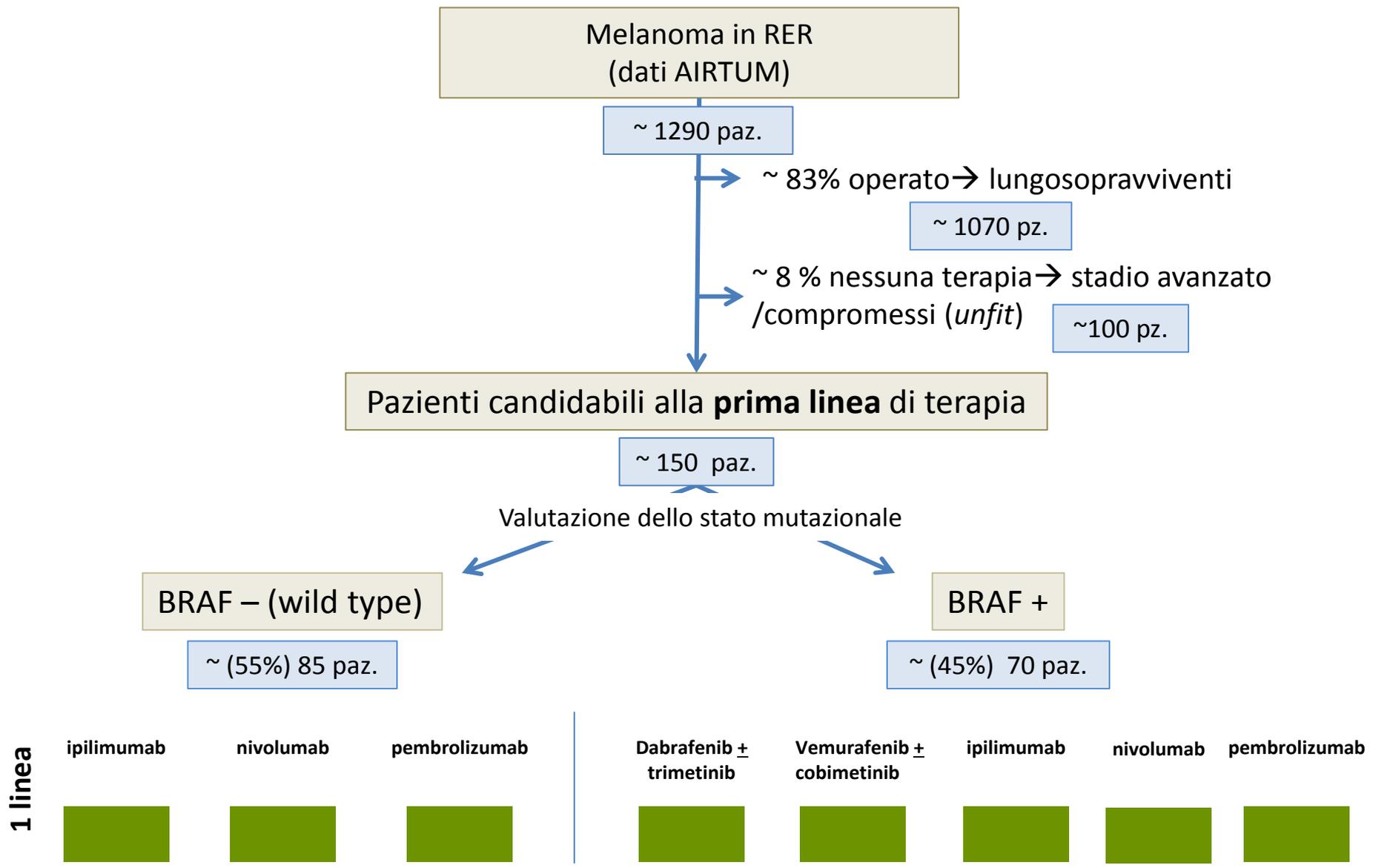
l'esempio della 1° linea nel melanoma metastatico



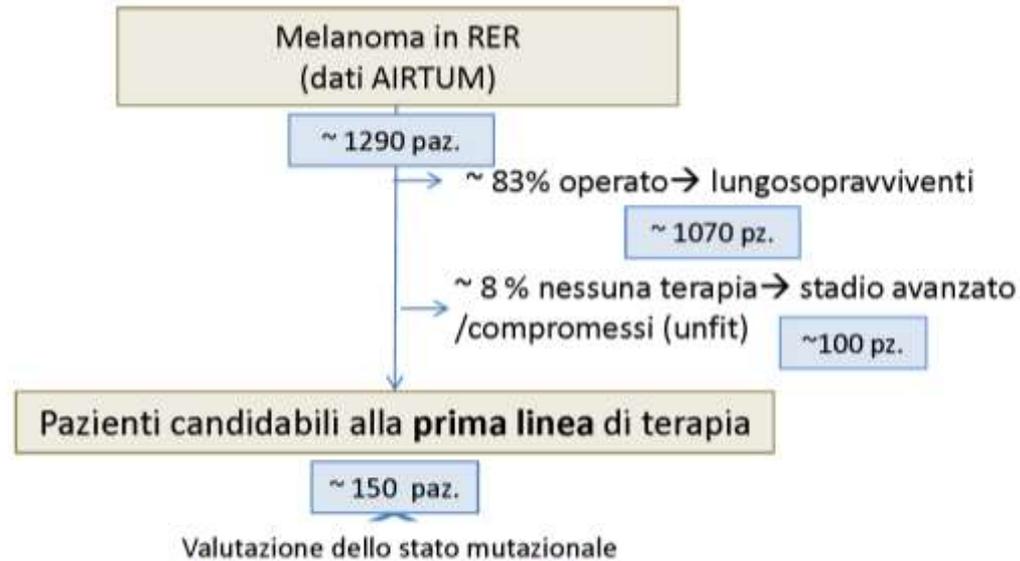
Fonti:

- Banca dati ITACAN (di **AIRTUM**)
- Dati locali
- Letteratura internazionale
- Linee guida

melanoma metastatico in 1° linea di terapia: I possibili scenari



I nuovi quesiti



BRAF – (wild type)

~ (55%) 85 paz.

1 linea

ipilimumab

nivolumab

pembrolizumab



Nei pazienti con melanoma avanzato, (non resecabile o metastatico) **wild type** qual'è il posto in 1° linea di terapia di **ipilimumab, nivolumab o pembrolizumab**?

BRAF +

~ (45%) 70 paz.

Dabrafenib ±
trametinib

Vemurafenib ±
cobimetinib

ipilimumab

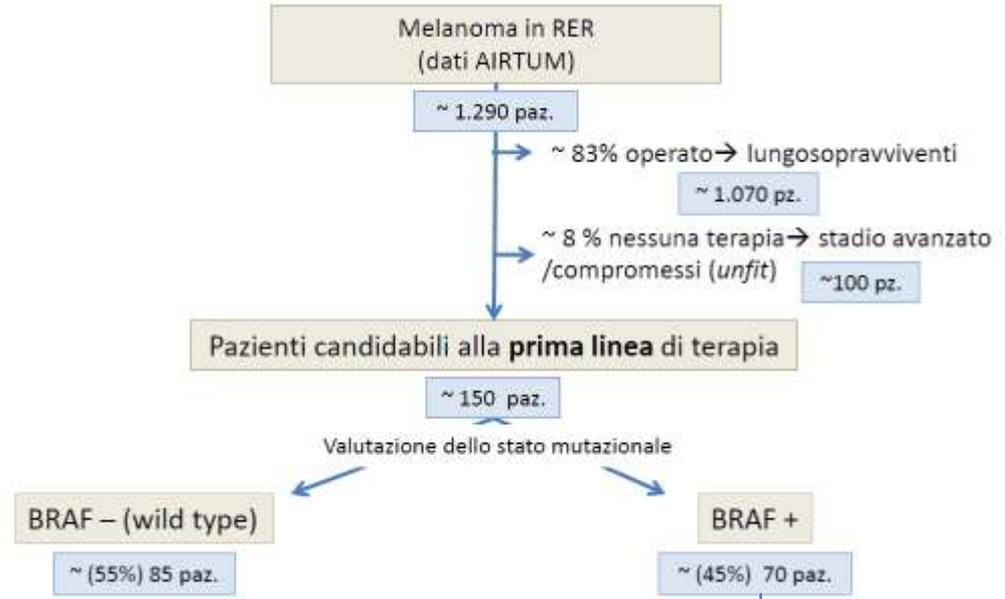
nivolumab

pembrolizumab



Nei pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) in presenza di **mutazione BRAF** quale è il posto in terapia di **dabrafenib ± trametinib, vemurafenib ± cobimetinib, ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab**?

Le raccomandazioni prodotte in precedenza....



1 linea

ipilimumab

Positiva forte



Pz con PS 0-1; senza metastasi cerebrali attive, bassa carica tumorale, LDH normale

Dabrafenib

Positiva forte



con PS 0-1.

Vemurafenib

Positiva forte



con PS 0-1.

ipilimumab

Positiva forte



Pz con PS 0-1; senza metastasi cerebrali attive, bassa carica tumorale, LDH normale

...e loro criticità

Ipilimumab

ottobre 2014

Raccomandazione

Positiva Forte Nei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), con **PS 0-1**, **ipilimumab, deve essere** utilizzato* (nella maggior parte dei pazienti)

Raccomandazione formulata sulla base di:
evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆
rapporto benefici/rischi: favorevole 😊
(Votazioni vedi nel testo del documento)

* i pazienti candidabili sono: pazienti senza metastasi cerebrali attive, con bassa carica tumorale e LDH normale. Tali parametri permettono di delineare una popolazione in grado di ricevere tutti e 4 i cicli di terapia con ipilimumab.

Dabrafenib e Vemurafenib

febbraio 2015

Raccomandazione

Positiva Forte Nei pazienti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico, con mutazione di BRAF, **dabrafenib o vemurafenib deve essere** utilizzato (nella maggior parte dei pazienti).

Non esistono prove che giustificano l'utilizzo del secondo farmaco dopo fallimento del primo o viceversa

Raccomandazione formulata sulla base di:
evidenze considerate di qualità: moderata ★★★☆
rapporto benefici/rischi: favorevole 😊
(Votazioni vedi nel testo del documento)

applicabilità
nella pratica?

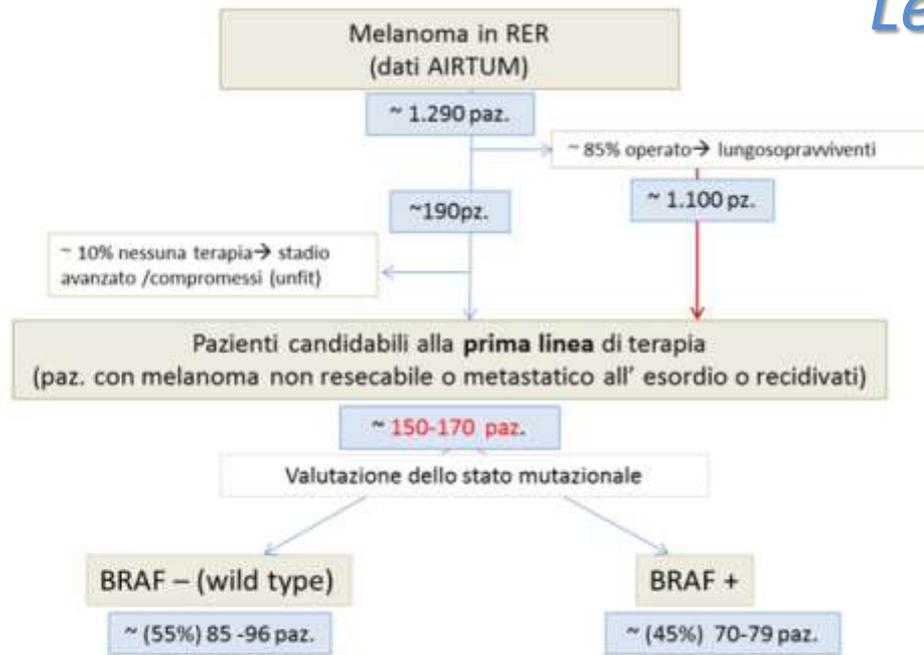
Raccomandazioni formulate in tempi diversi e quindi
senza definire il posto in terapia di un farmaco rispetto all'altro

% di uso atteso

80% dei pazienti
con melanoma avanzato

Trattamento con dabrafenib o vemurafenib:
80% dei pazienti con melanoma avanzato

Le raccomandazioni attuali

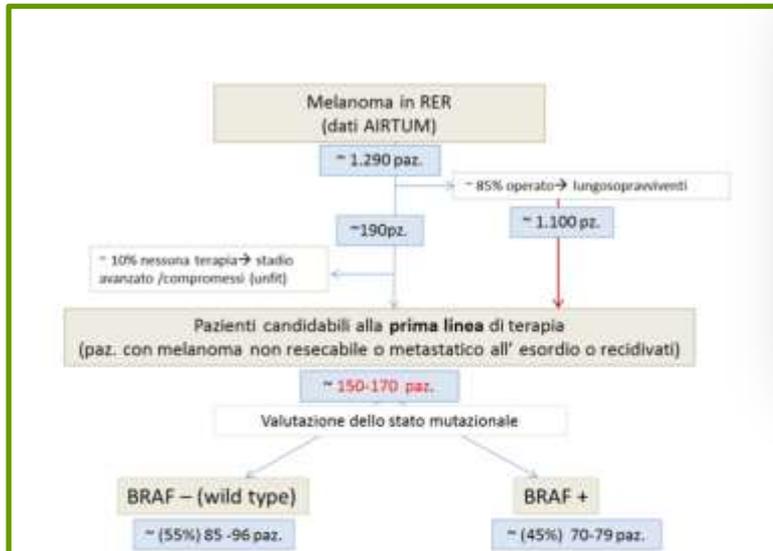


Fra anti BRAF+anti MEK e immunoterapia, a parità di forza e verso della raccomandazione, la scelta del trattamento avverrà sulla base dei criteri clinici

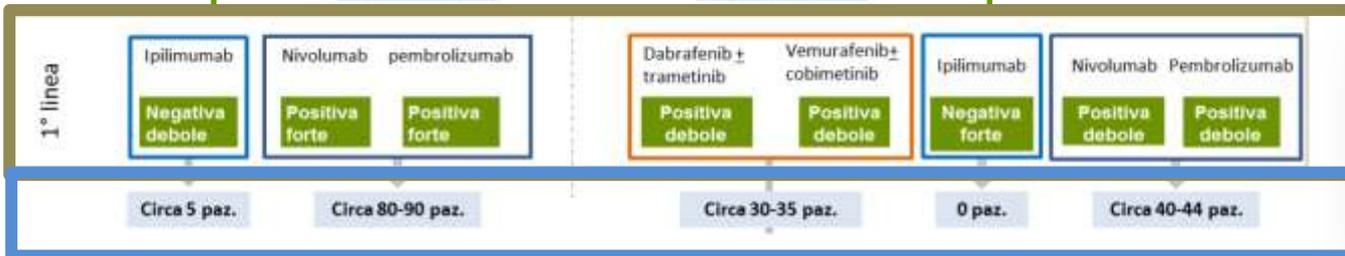
Criteri clinici per la scelta di anti -BRAf ± anti -MEK:

- Malattia sintomatica
- Metastasi cerebrali attive
- Controindicazione ad immuno-terapia (malattie autoimmuni in atto)

Le raccomandazioni attuali



- Identificazione della casistica rispetto alla pratica clinica e all'evoluzione della malattia (es. mutazione BRAF)
- n. di casi previsti nei vari step



n. di trattamenti attesi/anno per farmaco e per linea

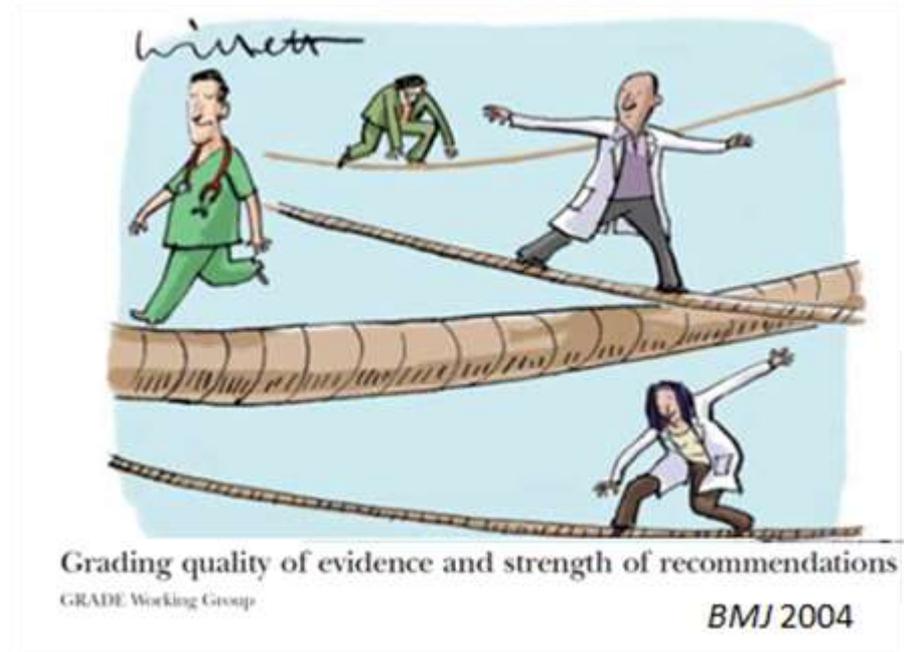
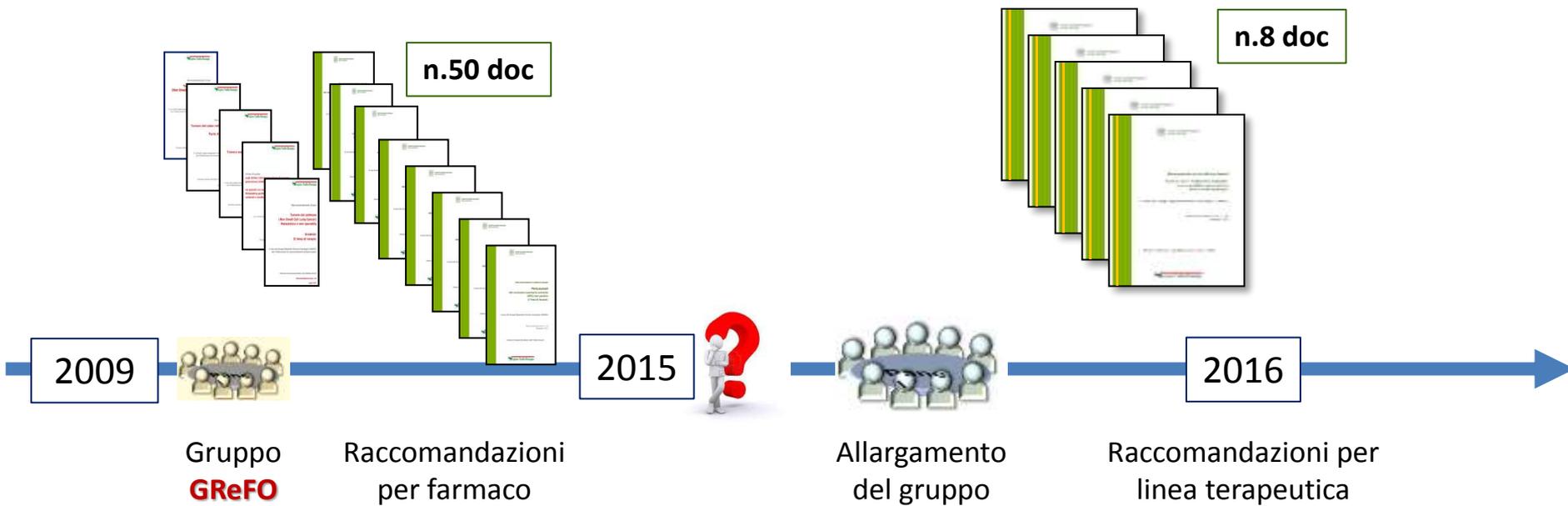
Criteria clinici per la scelta di anti-BRAF±anti-MEK:

- Malattia sintomatica
- Metastasi cerebrali attive
- Controindicazione ad immunoterapia (malattie autoimmuni in atto)

A parità di forza e verso condizioni/comorbidità, PDL-1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del **rapporto costo/opportunità**.

ni e in assenza di specifiche trattamento nell'ambito di un anti associazione anti-BRAF ± anti-

L'evoluzione del metodo del GReFO



Senza modificare l'essenza del metodo GRADE

Sintesi delle raccomandazioni

Pazienti senza mutazione di BRAF (BRAF wilde Type)

Quesito clinico 1

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è possibile l'impiego di **nivolumab** in monoterapia in prima linea?

Raccomandazione

Positiva Forte Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato, metastatico o non resecabile, BRAF wilde type, nivolumab in monoterapia **deve essere** utilizzato in prima linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 2

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è possibile l'impiego di **pembrolizumab** in monoterapia in prima linea?

Raccomandazione

Positiva Forte Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, nivolumab in monoterapia **deve essere** utilizzato in prima linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★★☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 3

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è possibile l'impiego di **ipilimumab** in monoterapia in prima linea?

Raccomandazione

Negativa debole Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, ipilimumab in monoterapia **non dovrebbe essere** utilizzato in prima linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★★☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😐

(raccomandazione definita con accordo del Panel)

Contesto Clinico

Nivolumab, paz. Wilde type

Nivolumab, paz. Wilde type

Nivolumab, paz. Wilde type

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (27 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di nivolumab in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti senza mutazione di BRAF.

Bilancio Benefici/rischi favorevole	Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità favorevole.
--	--

Forza della raccomandazione

La raccomandazione è stata definita come POSITIVA FORTE.
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
26/27 "positiva forte"
1/27 "positiva debole".

Raccomandazione

Positiva Forte Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato, metastatico o non resecabile, BRAF wilde type, nivolumab in monoterapia **deve essere** utilizzato in prima linea.

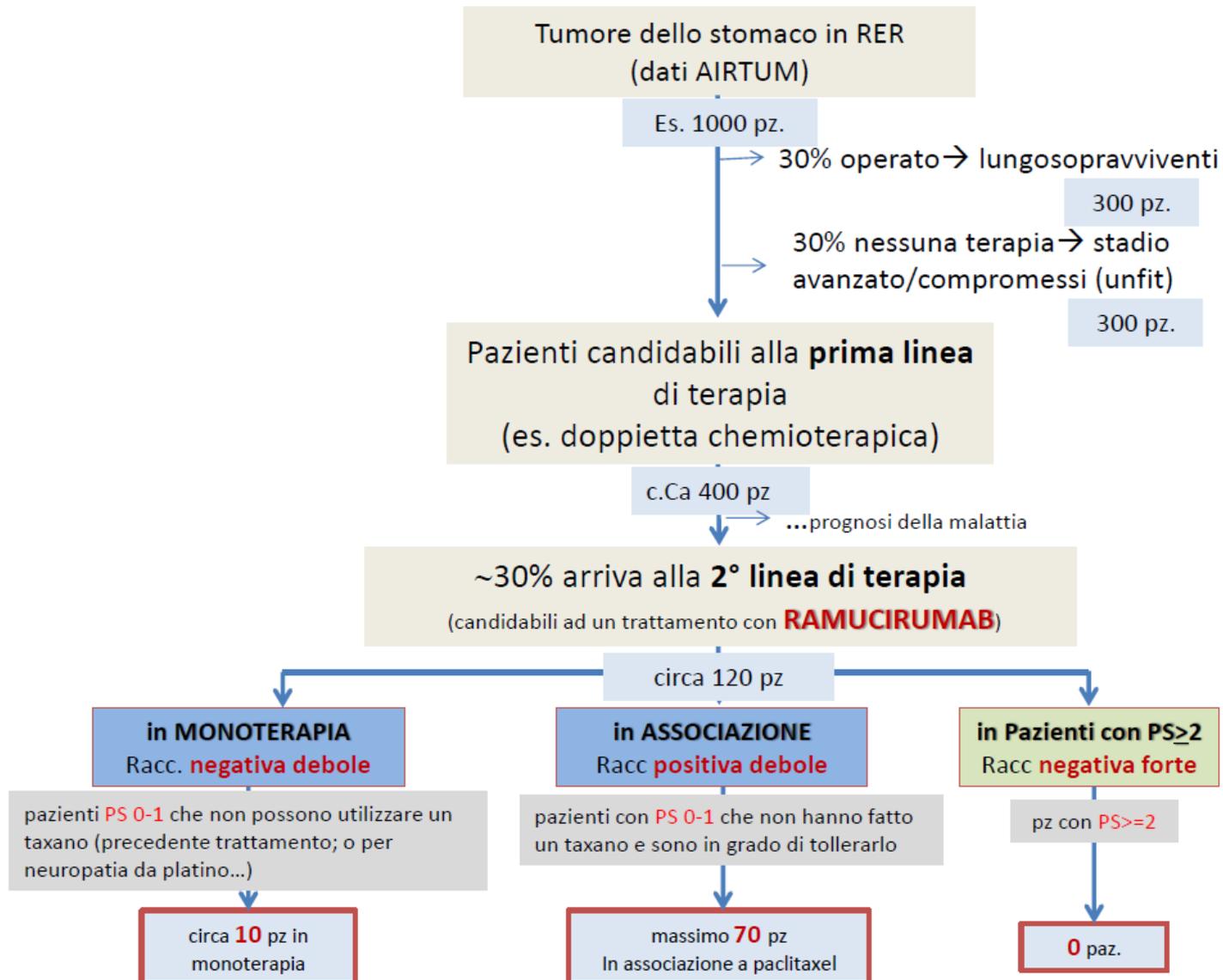
Raccomandazione formulata sulla base di:
evidenze considerate di qualità: bassa ★☆☆☆
rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Commento:

Il Panel ha formulato una raccomandazione positiva forte in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili, chemioterapia con dacarbazina o ipilimumab, ad oggi considerato il miglior trattamento, rispetto al quale nivolumab presenta un profilo benefici/rischi più favorevole. La valutazione è avvenuta basandosi principalmente sui risultati della US e della PFS, mostrati nello studio di Robert 2015, come descritto nella sezione sulla qualità delle evidenze, seppur con dei limiti di trasferibilità. Il panel, tuttavia, sottolinea l'importanza della differenza osservata sul tasso di sopravvivenza ad un anno, 73% con nivolumab e 42% con dacarbazina. Si sottolinea, inoltre, che analisi retrospettive sui pazienti con melanoma avanzato, precedentemente trattati con terapia sistemica, mostrano dopo aver ricevuto nivolumab, un tasso di sopravvivenza a 1 e 2 anni rispettivamente del 62% a 43%. (Topalian JCO 2014).

Regione Emilia-Romagna

Il ramucirumab nella 2° linea del Ca gastrico: un esempio semplice



Il tumore del polmone (NSCLC): una complessità elevata

Tumore del polmone NSCLC in RER

Es. 2400 pz.

Squamoso

~ 20% → 500 pz

~ 20 % operati radicalmente

~ 10-15% nessuna terapia → stadio avanzato (unfit)

Pazienti candidabili alla **prima linea** di terapia doppietta chemioterapica a base di platino

Circa pz. 350

~60% arriva alla **2° linea di terapia**

200 pz.

docetaxel

Erlotinib

nivolumab

Ramucirumab + docetaxel

NON Squamoso

60% pz.

...% operati radicalmente

...% nessuna terapia → stadio avanzato/compromessi (unfit)

Pazienti candidabili alla **prima linea** di terapia (es.: PS:0-1, pz amb.)

Wild type

doppietta chemioterapica a base di platino/pemetrexed

Wild type

Docetaxel*

Pemetrexed*

Erlotinib*

nivolumab

nintedanib

ramucirumab

Erlotinib*

* Se non fatti in prima linea o 2°

neuroendocrini

10-15% pz.

? pz.

? pz.

? pz.

EGFR mutati

TKI: gefitinib afatinib erlotinib

ALK mutati

Crizotinib (ITA no ind. In 1° linea)

~...% arriva alla **2° linea di terapia**

?pz

EGFR mutati

Gefitinib* afatinib*

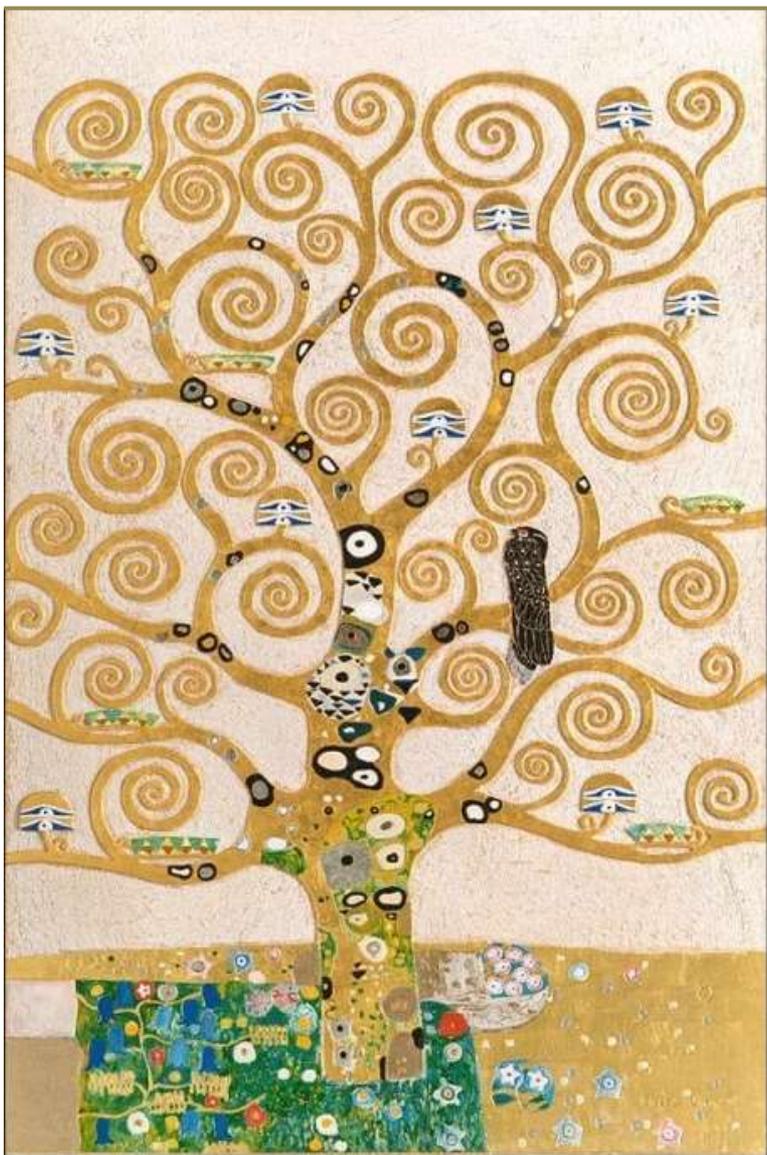
ALK mutati

crizotinib

~...% arriva alla **3° linea di terapia**

? pz.

ceritinib



*Within every difficulty lies
an opportunity.*

Albert Einstein

Grazie per l'attenzione