



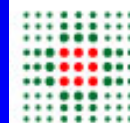
# LE RACCOMANDAZIONI PRIER SULL'USO DEI FARMACI ONCOLOGICI

Bologna 24 maggio 2007



**Dr Giuseppe Longo**

Dipartimento Oncologia ed Ematologia  
Università di Modena e Reggio Emilia



# GOVERNARE L'INNOVAZIONE: APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA

## IL PROGRAMMA RICERCA ED INNOVAZIONE EMILIA-ROMAGNA (PRI E-R)

E' sempre più indispensabile investire in ricerca per produrre le conoscenze che mancano e per far sì che le nuove conoscenze prodotte possano diventare innovazioni, anche nell'ambito del sistema sanitario nazionale. Ciò potrà portare all'acquisizione di dati che trasformano la novità in innovazione appropriata.

## GOVERNARE L'INNOVAZIONE: APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA (PRI E-R)

La Regione Emilia-Romagna ha ritenuto di investire sul terreno dell'innovazione tecnologica e organizzativa attraverso programmi di ricerca mirati a produrre le conoscenze sulla efficacia clinica, sulle implicazioni organizzative ed economiche e sulle necessità formative che possono condizionarne la piena e tempestiva utilizzazione.

# GOVERNARE L'INNOVAZIONE: APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA (PRI E-R)

Ricerca e innovazione nel sistema sanitario vanno perciò coniugate secondo tre principali direttive da sviluppare in collaborazione con le imprese e le Università:

ricerca per la produzione e lo sviluppo di nuove tecnologie;

# GOVERNARE L'INNOVAZIONE: APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA (PRI E-R)

Ricerca e innovazione nel sistema sanitario vanno perciò coniugate secondo tre principali direttive da sviluppare in collaborazione con le imprese e le Università:

ricerca valutativa per documentare l'impatto dell'introduzione delle innovazioni e verificarne l'efficacia nella pratica e il rapporto costo-efficacia rispetto alle alternative;

# GOVERNARE L'INNOVAZIONE: APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA (PRI E-R)

Ricerca e innovazione nel sistema sanitario vanno perciò coniugate secondo tre principali direttive da sviluppare in collaborazione con le imprese e le Università:

sperimentazione e monitoraggio dell'uso nelle fasi precoci di adozione per creare le condizioni culturali e organizzative favorevoli a un uso appropriato e tempestivo.

# GOVERNARE L'INNOVAZIONE: APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA (PRI E-R)

## Oncologia

- L'innovazione in radioterapia oncologica
- L'appropriatezza di indicazione ed uso dei farmaci oncologici
- Il follow-up del paziente oncologico

## Cardiologia

- Gli stent medicati

## Cerebrovascolare

- Assistenza ai pazienti con ictus

## Diagnostica ad alto costo

- L'uso della PET in oncologia
- L'uso della TAC nello studio della patologia coronarica

# GOVERNARE L'INNOVAZIONE: APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA (PRI E-R)



PRI E-R  
Programma Ricerca e  
Innovazione  
Emilia-Romagna

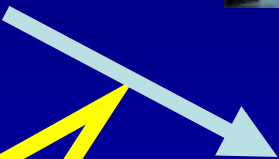


## Il progetto AFO del PRI ER *Gli Obiettivi*

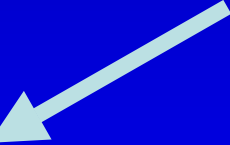
- **Produrre raccomandazioni di comportamento relativamente a:**
  - Uso di specifici farmaci
  - Impiego di particolari protocolli terapeutici
- **Identificare le aree prioritarie** per studi di efficacia



*emeA*



— Non mi interessa se lei è medico da quindici anni o se è paziente da trent'anni



# GRADE

Grades of Recommendation  
Assessment, Development and  
Evaluation

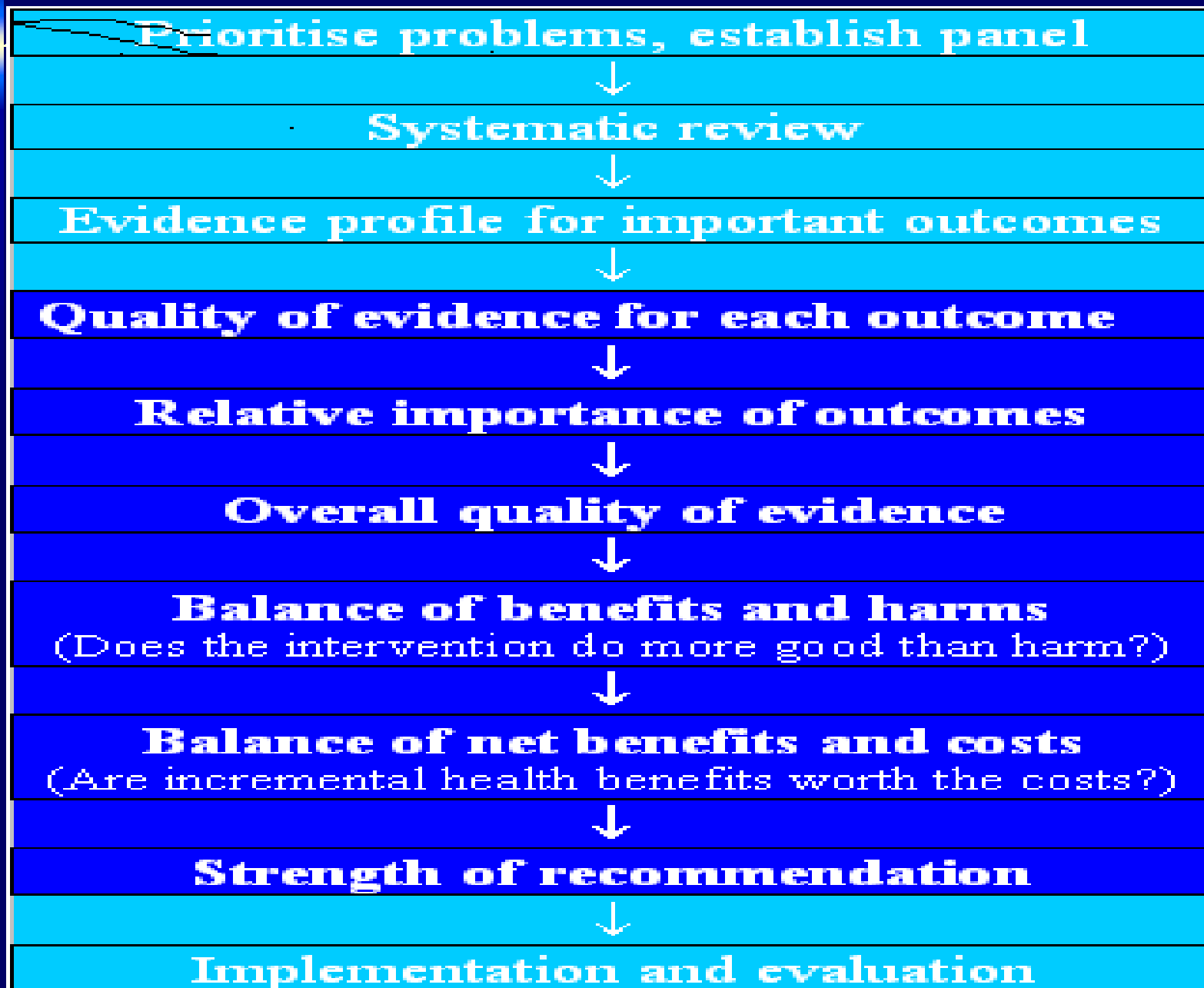


# Il progetto AFO del PRI ER

## *La metodologia GRADE*

- Definire il problema
- Definire l'importanza relativa degli outcome
- Ricercare le prove di effetti ( revisioni sistematiche, studi randomizzati)
- Valutare la qualità delle prove per ciascuno degli outcome
- Riassumere le prove per ciascun outcome essenziale o importante
- Valutare la qualità globale delle prove
- Fare un bilancio dei benefici e degli eventi avversi
- Definire la forza della raccomandazione
- IMPLEMENTAZIONE E VERIFICA

# Le tappe del processo



# Panel Multidisciplinare

- Oncologi,
- Farmacologi
- Internisti
- Chirurghi
- Farmacisti
- Metodologi
- Rapp. Pazienti
- Radioterapisti
- Medici di DS
- Gastroenterologi
- Pneumologi
- Medici di Medicina Generale



# ***QUESITO***

**Nei pazienti con neoplasia del colon retto metastatica deve essere raccomandata la combinazione di irinotecan e cetuximab nei pazienti EGFR positivi dopo il fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan?**

<b>Outcome</b>	<b>Media Voto</b>
<b>Sopravvivenza mediana</b>	<b>8</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>	<b>7</b>
<b>Risposta globale</b>	<b>5</b>
<b>Qualità della vita</b>	<b>5</b>
<b>Neutropenia di grado IV</b>	<b>7</b>
<b>Mortalità correlabile al trattamento</b>	<b>8</b>
<b>Altre tossicità di grado III e IV</b>	<b>7</b>
<b>Tossicità a carico di cute e mucose di grado III e IV</b>	<b>7</b>
<b>Interruzione in assenza di progressione di malattia</b>	<b>7</b>

<b>Outcome: Sopravvivenza mediana</b>				
<b>Studi</b>	<b>Disegno</b>	<b>Qualità di disegno e conduzione</b>	<b>Caratteristiche della popolazione</b>	<b>Problemi di trasferibilità</b>
<b>Cetuximab + Irinotecan vs Cetuximab</b>	<b>RCT</b>	<b>Randomizzato 2:1 in aperto multicentrico 218 vs 111</b>	<b>&gt; 18 aa, EGFR+, stadio IV, adenocarcinoma del colon retto Karnosky &gt;60, HB &gt;9 gr/dl, N &gt;1500/mmc, PLT &gt; 100.000/mmc, Creat &lt; 1,5 volte il valore normal superiore, bilirubina &lt; 1,5 volte il valore superiore della normalità, transaminasi &lt; 5 volte il limite di normalità. In progressione sotto irinotecan praticato per almeno 6 settimane. La progressione doveva verificarsi o in corso di trattamento o nei 3 mesi successivi il termine del trattamento.</b>	
<b>Outcome: Sopravvivenza libera da malattia</b>				
	<b>RCT</b>	<b>Come sopra</b>	<b>Come sopra</b>	
<b>Outcome: Risposta Globale</b>				
	<b>RCT</b>	<b>Come sopra</b>	<b>Come sopra</b>	
<b>Outcome: Qualità della vita</b>				
	<b>RCT</b>	<b>Non dati</b>	<b>Non dati</b>	
<b>Outcome: Neutropenia di grado IV</b>				
	<b>RCT</b>	<b>Nulla da segnalare</b>	<b>Nulla da segnalare</b>	
<b>Outcome: Mortalità correlabile al trattamento</b>				



Outcome	Controllo	Trattamento	Effetto		Note
			HR (95% CI)	NNT	
Sopravvivenza mediana Cetuximab vs cetuximab irinotecan	6,9 m	8,6 m	<b>HR = 0,91 p 0.48 IC95% = ND</b>		Discutibile è il background dello studio. Quale è il braccio definibile come standard? Sarebbe stato utile un braccio con solo irinotecan o con il solo placebo?
Sopravvivenza libera da progressione	1,5 m	4,1 m	<b>HR = 0,54 p&lt;0.001 IC95% = ND</b>	12 a 6 m	
Risposta globale (completa + parziale) RC RP	0% 10.8%	0% 22.9%	<b>Differenza assoluta = 12.1% p = 0.007</b>	<b>N.A*</b>	NA* = in quanto non vi sono risposte complete ed è discutibile il significato clinico di stimare l'NNT rispetto a un parametro di attività e non di efficacia clinica
Qualità della vita (misurata con apposite scale)	Non dati	Non dati			
Neutropenia di grado IV	0%	9.4%			Non è specificato il grado di neutropenia
Mortalità correlabile al trattamento	0%	0%			
Altre tossicità di grado III - IV	43.5%	65.1%			Non è specificato il grado delle tossicità
Tossicità a carico di cute e mucose di grado III e IV	33.3%	55.2%			
Interruzione non dovuta a progressione	Non dati	Non dati			

# Come valuta la qualità delle prove per i seguenti outcome

Sopravvivenza mediana

Alta       Intermedia       Bassa       Molto bassa

Sopravvivenza libera da malattia

Alta       Intermedia       Bassa       Molto bassa

Risposta Globale

Alta       Intermedia       Bassa       Molto bassa

Qualità della vita

Alta       Intermedia       Bassa       Molto bassa

Neutropenia di grado IV

Alta       Intermedia       Bassa       Molto bassa

Mortalità correlabile al trattamento

Alta       Intermedia       Bassa       Molto bassa

•Ora come valuta la qualità delle prove tenendo in considerazione complessivamente tutti gli outcomes sopra individualmente valutati essenziali per la decisione (cioè quelli per i quali ha dato una valutazione compresa tra 7 e 9)?

Alta       Intermedia       Bassa       Molto bassa

**•Quale è la sua personale valutazione del bilancio tra i benefici e gli effetti avversi?**

Prevalgono chiaramente i benefici sugli effetti avversi

Il bilancio rischio-benefici appare incerto

Non ci sono benefici

**•Quale è la sua personale valutazione sul costo?**

Il beneficio giustifica chiaramente il costo

Non è chiaro se il beneficio giustifica il costo

Il costo non è giustificato dai benefici

**Quale delle seguenti raccomandazioni è, secondo Lei, appropriata per questa specifica decisione clinica:**

Il cetuximab in combinazione con irinotecan deve essere utilizzato nei pazienti con neoplasia del colon retto metastatico EGFR positivi, dopo il fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan

Il cetuximab in combinazione con irinotecan potrebbe essere utilizzato nei pazienti con neoplasia del colon retto metastatico EGFR positivi, dopo il fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan

Non ci sono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione sull'impiego del cetuximab in combinazione con irinotecan nei pazienti con neoplasia del colon retto metastatico EGFR positivi, dopo il fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan

Il cetuximab in combinazione con irinotecan non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con neoplasia del colon retto metastatico EGFR positivi, dopo il fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan

Il cetuximab in combinazione con irinotecan non deve essere utilizzato nei pazienti con neoplasia del colon retto metastatico EGFR positivi, dopo il fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente bassa** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (10/16) ha valutato come "bassa" la qualità di queste informazioni e 6 membri hanno dato una definizione "molto bassa".

*Giudizio sulla qualità delle prove*



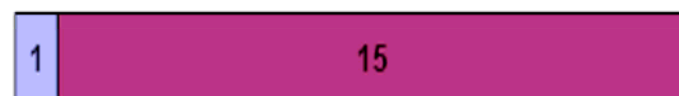
■ bassa ■ molto bassa

# Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

## b. bilancio benefici/rischi

La maggioranza dei componenti (15/16) ha considerato incerto il rapporto tra il beneficio del trattamento e il rischio, mentre per 1 membro non vi sono benefici.

*Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



■ nessun B ■ incerto

## c. valutazione sul costo

Per una metà dei componenti il gruppo non è chiaro se il beneficio giustifica il costo per l'altra metà il costo non è giustificato dai benefici.

*Giudizio sul bilancio benefici/costi (B/C)*



■ B/C ingiustificato ■ B/C incerto

## Raccomandazione

L'impiego del Cetuximab dovrebbe avvenire solo all'interno di studi clinici in quanto le prove disponibili **non permettono di formulare una raccomandazione a favore o contro** l'impiego del Cetuximab in combinazione con Irinotecan nei pazienti con tumore del colon retto metastatico EGFR positivi, dopo il fallimento della terapia citotossica contenente Irinotecan.

***NESSUNA RACCOMANDAZIONE***

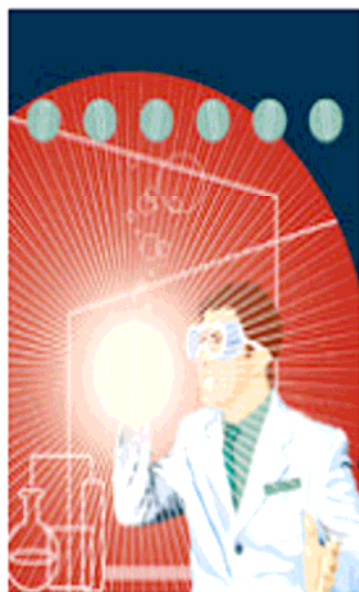
## Motivazione principale

L'unico studio disponibile è uno studio dimensionato per valutare l'attività e il disegno dello studio non è tale da essere sicuri che l'effetto del Cetuximab nel braccio in cui è associato all'Irinotecan sia realmente dovuto al Cetuximab piuttosto che all'Irinotecan e tanto meno lo studio consente di avere informazioni sulla superiorità dei risultati ottenuti dal Cetuximab rispetto alla *best supportive care*.





## Dalla verifica della "immaturità delle conoscenze" alla promozione degli studi necessari...





## Bandi di ricerca indipendente AIFA 2006

FARM6FJJAY

Sequential treatment strategy for metastatic colorectal cancer: a phase III prospective randomized multicenter study of chemotherapy (CT) with or without bevacizumab as first-line therapy followed by two phase III randomized studies of CT alone or CT plus bevacizumab with or without cetuximab as second-line therapy.

3,3

## Raccomandazione

L'impiego del Cetuximab dovrebbe avvenire solo all'interno di studi clinici in quanto le prove disponibili **non permettono di formulare una raccomandazione a favore o contro** l'impiego del Cetuximab in combinazione con Irinotecan nei pazienti con tumore del colon retto metastatico EGFR positivi, dopo il fallimento della terapia citotossica contenente Irinotecan.

**NESSUNA RACCOMANDAZIONE**

## Motivazione principale

L'unico studio disponibile è uno studio dimensionato per valutare l'attività e il disegno dello studio non è tale da essere sicuri che l'effetto del Cetuximab nel braccio in cui è associato all'Irinotecan sia realmente dovuto al Cetuximab piuttosto che all'Irinotecan e tanto meno lo studio consente di avere informazioni sulla superiorità dei risultati ottenuti dal Cetuximab rispetto alla *best supportive care*.

**Non inserimento nel prontuario regionale**

# Raccomandazioni tumore della mammella

- Nelle pazienti con tumore mammario HR +, in postmenopausa, è raccomandato l'uso degli inibitori dell'aromatasi invece del tamoxifene come terapia adiuvante?

## ***Raccomandazione positiva debole***

- Nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi deve essere raccomandato l'impiego dei Taxani come terapia adiuvante?

## ***Raccomandazione positiva debole***

- Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

## ***Raccomandazione positiva debole***

# Raccomandazioni tumore del colon retto

- Nei pazienti con tumore del colon in stadio II è raccomandata la chemioterapia adiuvante?

***Nessuna raccomandazione a favore o contro***

- Nei pazienti con tumore del colon in stadio III possono essere utilizzati regimi contenenti oxaliplatino in aggiunta al 5FU ed ac.folinico?

***Raccomandazione positiva debole***

- Nei pazienti con tumore del colon in stadio III è raccomandata la capecitabina invece del 5 FU e acido folinico?

***Raccomandazione positiva debole***

- Nei pazienti con tumore del retto in stadio II e III la chemio-radioterapia deve essere raccomandata in fase pre-operatoria invece che in fase post-operatoria?

***Raccomandazione positiva forte***

## **Quesito e popolazione target**

Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico in prima linea deve essere raccomandata l'aggiunta di Bevacizumab ai trattamenti standard contenenti 5Fluorouracile/acido folinico o 5Fluorouracile/acido folinico e Irinotecan?

## **Raccomandazione**

Il Bevacizumab **potrebbe essere utilizzato** in aggiunta ai trattamenti standard comprendenti 5Fluorouracile/acido folinico e Irinotecan nella terapia di prima linea dei pazienti con tumore del colon retto metastatizzato.

**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

## **Quesito e popolazione target**

Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico in prima linea deve essere raccomandata l'aggiunta di Bevacizumab ai trattamenti standard contenenti 5Fluorouracile/acido folinico o 5Fluorouracile/acido folinico e Irinotecan?

## **Raccomandazione**

Il Bevacizumab in aggiunta ai trattamenti standard comprendenti 5Fluorouracile/acido folinico nella terapia di prima linea dei pazienti con tumore del colon retto metastatizzato **non dovrebbe essere utilizzato.**

**RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE**



# Il progetto AFO del PRI ER

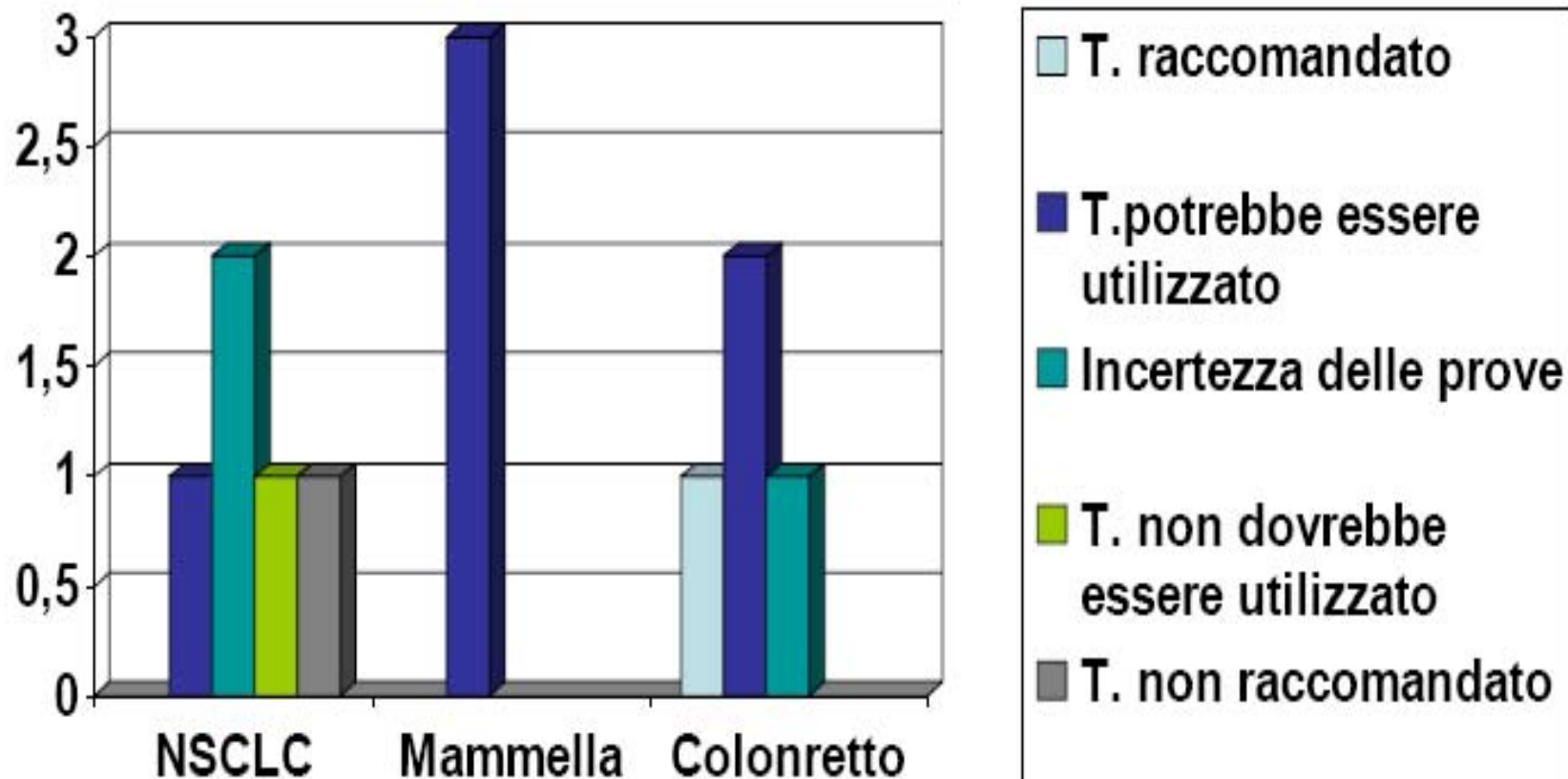
## *La terapia adiuvante nel NSCLC*

### I QUESITI CLINICI:

- Chemioterapia adiuvante negli stadi Ib-II o nello stadio IIIa.
- Radioterapia post-operatoria negli stadi Ib-II o nello stadio IIIa.
- Chemio-radioterapia dopo la chirurgia rispetto alla sola chemio o alla sola radioterapia nello stadio IIIa



# Sintesi Raccomandazioni Adiuvante





# Cosa comporta una forte raccomandazione?

## ■ Pazienti

- La quasi totalità dei pazienti correttamente informata si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente

## ■ Clinici

- Alla maggior parte dei pazienti viene proposto l'intervento terapeutico

## ■ Amministratori

- La raccomandazione dovrà essere considerata nell'ambito dell'allocazione delle risorse



# Cosa comporta una raccomandazione debole?

## ■ Pazienti

- Una parte dei pazienti correttamente informata si comporta secondo quanto raccomandato ma molti scelgono diversamente

## ■ Clinici

- Devono considerare in maniera attenta e completa i valori e le preferenze dei pazienti

## ■ Amministratori

- E' necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholders