

## **Progetto per la verifica e monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali onco-ematologici sottoposti a monitoraggio AIFA.**

Durata: maggio 2015- marzo 2016

### ***Introduzione***

I Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio sono stati istituiti, ai sensi dell'art.15, comma 10, del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito in legge, con modificazioni, dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e sono ormai entrati ufficialmente a far parte del Sistema Informativo del Servizio Sanitario Nazionale. Di norma i medicinali sono inseriti nei Registri immediatamente dopo la loro autorizzazione a immissione in commercio, oppure dopo l'autorizzazione di un'estensione delle loro indicazioni terapeutiche. Questi riguardano diverse aree terapeutiche e specialistiche, tra cui quella onco-ematologica riveste un ruolo di primo piano, sia dal punto di vista terapeutico e scientifico, che d'impatto sul budget.

I registri sono stati creati da AIFA al fine di ottenere due importanti risultati: verificare e gestire l'appropriatezza prescrittiva di farmaci che sono innovativi e/o ad alto costo e garantire il controllo della spesa farmaceutica.

L'appropriatezza prescrittiva è perseguita verificando che le caratteristiche cliniche del paziente rispecchino i criteri di eleggibilità al trattamento stabiliti da Aifa, specifici per ogni medicinale. Il controllo della spesa, invece, è perseguito tramite l'applicazione di eventuali Managed Entry Agreement (MEA), ossia degli accordi negoziali di natura economica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica, stipulati per coniugare la valutazione del rischio-beneficio di un medicinale con quella del costo-efficacia.

I soggetti coinvolti nell'organizzazione dell'assistenza farmaceutica sono, al tempo stesso, coloro che gestiscono i registri di monitoraggio: l'AIFA, le Aziende farmaceutiche, i medici prescrittori, i Direttori Sanitari delle strutture coinvolte ove vengano prescritti i farmaci sottoposti a Registri di monitoraggio, i farmacisti che dispensano il medicinale e le Regioni che lo erogano a carico del SSN.

In base alla D.G.R. N° 2-4474 del 06.08.12 nella regione Piemonte i medicinali di fascia H sotto monitoraggio AIFA sono distribuiti dalla Farmacia Ospedaliera del Centro Prescrittore, come appunto l'A.O. Ordine Mauriziano. In base alla normativa vigente sia il Clinico sia il Farmacista svolgono un ruolo chiave. In questo progetto il ruolo del Farmacista, stabilito dalla DD 165/11 e successivi aggiornamenti e Determina 296/15, ha riguardato non solo l'evasione delle richieste dei medicinali, ma anche una stretta collaborazione con il Clinico. Lo scopo di questo progetto è stato potenziare l'interazione e la collaborazione tra il Clinico e il Farmacista al fine di ottenere una più corretta gestione dei Registri e la non meno importante appropriatezza prescrittiva. La collaborazione tra Clinico e Farmacista copre tutto l'iter terapeutico del paziente a partire da una pre-valutazione della terapia al fine di verificare se questa è la più indicata per il paziente basandosi oltre che sulla scheda tecnica anche su dati *real-life*. Inoltre il farmacista verifica la presenza di eventuali alternative terapeutiche in modo tale da poter valutare insieme al Clinico il profilo rischio/beneficio/costo una *specific*a terapia per uno *specific*o paziente. Il "team" al servizio del malato, creato da queste due figure professionali, accompagna il paziente per tutta la durata della malattia, ed ha come valore aggiunto anche la verifica dell'aderenza, fatta dal farmacista attraverso *counseling* al momento della dispensazione delle terapie.

### **Obiettivi**

- ✓ Verifica dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali onco-ematologici sottoposti a monitoraggio AIFA
- ✓ Verifica della corretta compilazione dei relativi registri (apertura e chiusura) e rilevazione delle criticità e interventi mirati alla risoluzione;
- ✓ Compilazione del registro per la parte di dispensazione della terapia
- ✓ Invio delle richieste di rimborso (ove previsto)

### **Gestione dei Registri**

Affinché i medicinali onco-ematologici e non solo, sotto monitoraggio AIFA, possano essere prescritti sono necessarie una serie di condizioni limitanti. In primis il paziente deve avere una patologia che rientri nelle indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto(RCP), come per tutti gli altri medicinali in commercio. Per poter prescrivere un medicinale sottoposto a monitoraggio AIFA il clinico (prescrittore) accede con le proprie

credenziali al portale (<https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>) e compie le seguenti azioni:

Registrazione dei dati anagrafici del paziente;

Compilazione dei dati patologico-clinici necessari per valutare l'eleggibilità del paziente al trattamento di una determinata patologia con un determinato medicinale. Di solito sono i criteri individuati da AIFA per la selezione dei pazienti da monitorare sono più astringenti rispetto a quelli riportati nell'RCP e sono fondamentali per garantire l'appropriatezza prescrittiva del medicinale. Inoltre a seconda del medicinale, bisogna indicare anche se il paziente è stato trattato in precedenza con altri medicinali per la medesima o per altre patologie correlate.

Se alla fine dell'inserimento dei criteri di eleggibilità, il paziente risulta candidabile al trattamento, il clinico procede a redigere il Piano Terapeutico (PT) nel medesimo portale. Nel caso dei farmaci onco-ematologici somministrati per via orale, il paziente si reca con il PT in Farmacia Ospedaliera e ritira il medicinale con cadenza mensile e in quella circostanza il farmacista avvia l'attività di counseling al paziente. Il counseling alla dispensazione risulta molto importante in quanto il farmacista è in grado di fugare tutti i dubbi del paziente riguardo ai possibili effetti avversi della terapia, al numero ed orari delle somministrazioni giornaliere e così via.

Nel caso dei medicinali somministrati per via endovenosa in regime ambulatoriale o di Day-Hospital, il clinico comunica alla Farmacia Ospedaliera la volontà di prescrivere un farmaco sotto monitoraggio corredando la richiesta con una relazione clinica. Il farmacista valuta l'appropriatezza della richiesta e controlla che non ci siano alternative terapeutiche. Nel caso in cui la richiesta sia approvata, il clinico redige il PT e invia la paziente all'ambulatorio-Day Hospital.

Successivamente il farmacista dispensa l'avvenuta distribuzione del farmaco nel medesimo portale dei registri a cui accede il clinico. In questo contesto registra il numero di confezione distribuite o i mg di farmaco infusi e il giorno dell'effettiva somministrazione-distribuzione. Un altro momento fondamentale per la valutazione del paziente durante il trattamento e per l'eventuale richiesta di rimborso è la rivalutazione. A seconda degli accordi negoziali tra AIFA e l'Azienda Farmaceutica, la rivalutazione può avvenire in momenti diversi (per esempio dopo la prima dispensazione oppure dopo due dispensazione oppure dopo un certo numero di

settimane dall'inizio del trattamento). Se la rivalutazione ha esito negativo, il paziente interrompe il trattamento. In caso contrario, continua.

Ad oggi tutti i registri sono disponibili in forma digitale, ma nel caso in cui vi sia un problema alla piattaforma dell'AIFA o nel caso in cui il medico sia impossibilitato a registrare i pazienti nel sistema, quest'ultimo può effettuare l'inserimento di un paziente, la rivalutazione e/o la nuova richiesta di farmaco in formato cartaceo. Ugualmente il farmacista può effettuare, in particolare la dispensazione, in formato cartaceo.

Il contatto diretto tra clinico e farmacista ha consentito a quest'ultimo di "conoscere" meglio il paziente e le sue esigenze e di effettuare l'attività di counseling in maniera più mirata. La valutazione dello stato del paziente fatta insieme al clinico prima di iniziare la terapia consente al farmacista di conoscere meglio lo stato del paziente, di malattia e non solo, e quindi di fare domande e dare consigli su misura per lo specifico paziente. Infatti è stato possibile spiegare nel dettaglio al paziente le caratteristiche dei trattamenti, le modalità ed i tempi di assunzione, i potenziali effetti collaterali fornendo al paziente le strategie per gestirli sia nelle forme lievi sia nelle forme gravi. Il momento del counseling è inoltre fondamentale per il farmacista al fine di poter effettuare la ricognizione della terapia e se necessario la riconciliazione in team con il Clinico. Inoltre è stato possibile fare in modo che i pazienti prestassero più attenzione anche all'alimentazione ed all'assunzione di prodotti fitoterapici che di frequente causano interazioni con i farmaci non note ed erroneamente sottovalutate ed infine, ove necessario, è stato possibile effettuare segnalazioni di farmacovigilanza.

I medicinali onco-ematologici sottoposti a monitoraggio presenti nel portale di AIFA sono riportati nella sottostante (Tabella 1.).

Tabella 1: Elenco dei medicinale onco-ematologici presenti in AIFA e relativi MEA (aggiornamento di marzo 2017)

Registro Medicinale	Principio attivo	Area Terapeutica	MEAs* (accordo)
OPDIVO	nivolumab	Melanoma	Appropriatezza prescrittiva
OPDIVO	nivolumab	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Appropriatezza prescrittiva
SUTENT	sunitinib	Pancreatic neuroendocrine tumours	Accordo basato su outcome
STIVARGA	regorafenib	Colorectal Neoplasms	Appropriatezza prescrittiva
ABRAXANE	paclitaxel-albumina	Pancreatic Neoplasms	Accordo basato su outcome
XTANDI	enzalutamide	Prostatic Neoplasms	Appropriatezza prescrittiva
ICLUSIG	ponatinib	Leukemia, Lymphoid Leukemia, Myeloid	Accordo basato su outcome
		Leukemia, Myeloid	

DACOGEN	decitabine	Leukemia, Myeloid	Accordo finanziario
JAKAVI	ruxolitinib	Myeloproliferative Disorders	Accordo basato su outcome
ZALTRAP	affibercept	Colorectal Neoplasms	Accordo finanziario
KADCYLA	trastuzumab emtansine	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
BOSULIF	bosutinib	Chronic myeloid leukaemia Ph+	Accordo basato su outcome
ZYTIGA	abiraterone acetato	Prostatic Neoplasms	Accordo finanziario
AVASTIN	bevacizumab	Ovarian Neoplasms	Accordo basato su outcome
ADCETRIS	brentuximab vedotin	Hodgkin Disease	Accordo finanziario
ADCETRIS	brentuximab vedotin	Lymphoma, Non-Hodgkin	Accordo finanziario
PERJETA	pertuzumab	Breast Neoplasms	Appropriatezza prescrittiva
AVASTIN	bevacizumab	Ovarian Neoplasms	Accordo basato su outcome
INLYTA	axitinib	Carcinoma, Renal Cell	Accordo basato su outcome
VOTRIENT	pazopanib	Sarcoma	Accordo finanziario
AFINITOR	everolimus	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
CAPRELSA	vandetanib	Thyroid Neoplasms	Accordo finanziario
TARCEVA	erlotinib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo finanziario
ZYTIGA	abiraterone acetato	Prostatic Neoplasms	Accordo basato su outcome
HALAVEN	eribulina	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
JEVTANA	cabazitaxel	Prostatic Neoplasms	Appropriatezza prescrittiva
SPRYCEL	dasatinib	Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	Accordo finanziario
TASIGNA	nilotinib	Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive	Accordo finanziario
MOZOBIL	plerixafor	Hematopoietic Stem Cell Transplantation Lymphoma Multiple Myeloma	Accordo basato su outcome
TORISEL	temsirolimus	Lymphoma, Mantle-Cell	Accordo finanziario
TYVERB	lapatinib	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
ARZERRA	ofatumumab	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B- Cell	Accordo finanziario
REVLIMID	lenalidomide	Amyloidosis AL	Appropriatezza prescrittiva
REVLIMID	lenalidomide	Leukemia, Myelogenous, Chronic	Appropriatezza prescrittiva
REVLIMID	lenalidomide	Leukemia, Myelogenous, Chronic	Appropriatezza prescrittiva
VELCADE	bortezomib	Amyloidosis AL	Appropriatezza prescrittiva
VOTRIENT	pazopanib	Carcinoma, Renal Cell	Accordo basato su outcome
YONDELIS	trabectedin	Ovarian Neoplasms	Accordo basato su outcome
HERCEPTIN	trastuzumab	Stomach Neoplasms	Accordo basato su outcome
VIDAZA	azacitidina	Myelodysplastic Syndromes	Accordo finanziario
VIDAZA	azacitidina	Chronic myelomonocytic leukaemia	Accordo finanziario
VIDAZA	azacitidina	Acute myeloid leukaemia	Accordo finanziario
AFINITOR	everolimus	Carcinoma, Renal Cell	Accordo basato su outcome
IRESSA	gefitinib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome
MABTHERA	rituximab	Lymphoma, Non-Hodgkin	Appropriatezza prescrittiva
TYVERB	lapatinib	Breast Neoplasms	Accordo basato su outcome
ALIMTA	pemetrexed	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo basato su outcome

THALIDOMIDE CELGENE	thalidomide	Multiple Myeloma	Appropriatezza prescrittiva
YONDELIS	trabectedin	Sarcoma	Accordo basato su outcome
REVLIMID	lenalidomide	Myelodysplastic Syndromes	Appropriatezza prescrittiva
TORISEL	temsirolimus	Carcinoma, Renal Cell	Accordo basato su outcome
TASIGNA	nilotinib	Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive	Accordo basato su outcome
NEXAVAR	sorafenib	Carcinoma, Hepatocellular	Appropriatezza prescrittiva
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
REVLIMID	lenalidomide	Multiple Myeloma	Appropriatezza prescrittiva
SUTENT	sunitinib	Carcinoma, Renal Cell	Accordo finanziario
SPRYCEL	dasatinib	Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	Accordo finanziario
NEXAVAR	sorafenib	Carcinoma, Renal Cell	Appropriatezza prescrittiva
TARCEVA	erlotinib	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Accordo finanziario
AVASTIN	bevacizumab	Colorectal Neoplasms	Accordo basato su outcome e accordo finanziario

Come anticipato in precedenza il controllo della spesa è perseguito tramite l'applicazione dei MEA. Di seguito sono riportate le diverse le tipologie di MEAs che l'AIFA può stipulare con le aziende farmaceutiche.

- Accordo finanziario (Financial-based): Cost sharing, capping o payback
- Accordo basato su outcome (Performance-based risk sharing): Payment by result, Success fee, Risk sharing

Cost sharing (CS): prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Risk sharing (RS): rispetto al CS, prevede uno sconto che si applica esclusivamente ai pazienti non rispondenti al trattamento.

Payment by result (PbR): estende le modalità del RS, prevedendo un rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica di tutti i pazienti che al momento della rivalutazione (il momento in cui il Clinico deve rivalutare la terapia è stabilito dal registro) non rispondono al trattamento (payback da parte delle Aziende Farmaceutiche del 100% dei fallimenti terapeutici).

Success fee: rimborso a posteriori del 100% del successo terapeutico. Tale accordo prevede che il SSN ottenga il medicinale dall'Azienda titolare inizialmente a titolo gratuito e, successivamente, alla valutazione della risposta al trattamento (esclusivamente nei casi di successo terapeutico), provveda a remunerare le corrispondenti confezioni dispensate.

Capping/payback: prevede che siano poste a carico dell'Azienda farmaceutica le confezioni erogate oltre al superamento della quantità del farmaco stabilito dall'accordo negoziale.

Per i medicinali onco-ematologici oggetto di questo progetto sono stati siglati con AIFA degli accordi negoziali che prevedono, in caso di fallimento terapeutico, il rimborso della terapia mediante procedure di Cost o Risk Sharing, oppure di Payment by Results.

Il rimborso, che può essere richiesto esclusivamente dal farmacista, è possibile solo se il monitoraggio è stato condotto in modo corretto, sia dal punto di vista della prescrizione (medico) che della dispensazione (farmacista). Il rapporto di collaborazione tra medico e farmacista ha consentito, al presentarsi di anomalie, di provvedere in modo celere alla loro risoluzione, adempiendo anche alla raccomandazione della Direzione Sanitaria per la corretta gestione dei Registri.

I registri aperti per i medicinali sottoposti monitoraggio (aggiornati a marzo 2017) dispensati dalla S.C Farmacia Ospedaliera della A.O. Ordine Mauriziano, sono in totale 65. Per 17 medicinali AIFA e le diverse Aziende Farmaceutiche hanno raggiunto un accordo di appropriatezza prescrittiva, per 19 medicinali un accordo finanziario, per 28 hanno raggiunto un accordo basato su outcome, ed infine, per un solo medicinale (AVASTIN<sup>®</sup>) AIFA ha stipulato con l'Azienda (Roche) un accordo basato su outcome ed accordo finanziario.

Nella Tabella 2. è riportata la spesa sostenuta dall'A.O. Mauriziano nel periodo che va dal mese di maggio 2016 al mese di marzo 2017 per farmaci onco-ematologici soggetti a monitoraggio.

X	Spesa totale	Percentuale
Totale farmaci onco-ematologici:	€ 8.286.536,00	100%
Totale farmaci onco-ematologici sotto monitoraggio:	€ 6.513.591,39	78%

Come si evince dai dati riportati i farmaci onco-ematologici sotto monitoraggio hanno influito sulla spesa totale per i farmaci oncologici in generale per il 78%.

Il grafico (1.) sottostante mostra la ripartizione in base all'area clinica della spesa per i medicinali onco-ematologici sotto monitoraggio.

**Percentuale di spesa per i medicinali onco-ematologici sotto monitoraggio AIFA**

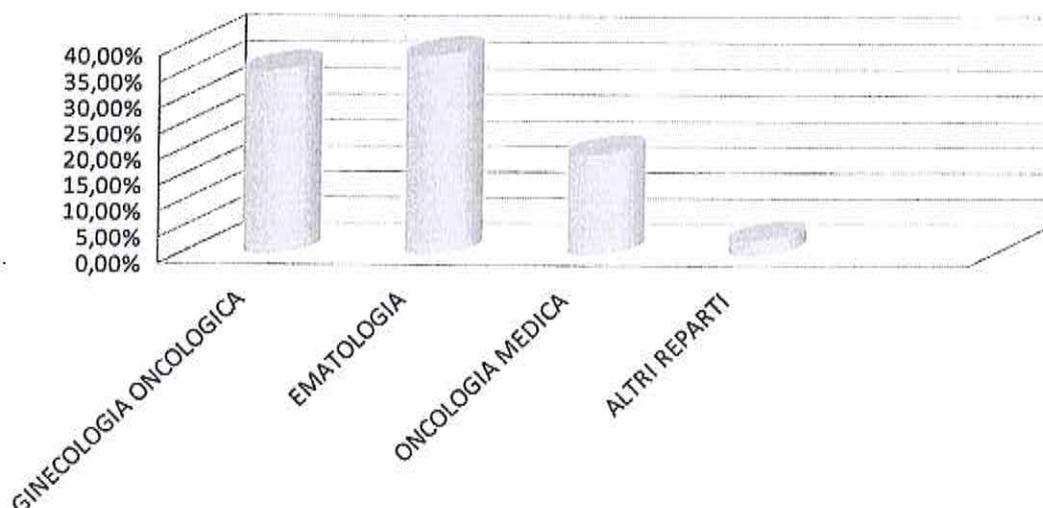


Grafico 1. Spesa percentuale per reparti farmaci onco-ematologici.

X

Per poter richiedere il rimborso nella piattaforma dei registri, tutte le dispensazioni del medicinale devono essere state fatte in modo corretto dal farmacista e il clinico deve aver chiuso il registro.

Quando il farmacista richiede il rimborso per singolo paziente, controlla prima di tutto che l'importo economico corrisponda al numero di confezioni che devono essere rimborsate in base all'accordo negoziale. Se il dato corrisponde, si procede alla generazione di una richiesta di rimborso (RdR) che ha un numero progressivo attribuito automaticamente dal sistema. Il farmacista accede all'area delle RdR e controlla che si sia generato un numero di Proposta di Pagamento (PdP) da parte dell'Azienda (questo può richiedere anche diversi giorni). Se è

presente il PdP significa che l'Azienda ha valutato l'RdR, in caso contrario è ancora in valutazione. Una volta che viene generato un PdP, il farmacista lo accoglie formalmente e rimane in attesa dell'avvenuto pagamento, che verrà formalizzato dall'inserimento della nota di credito, scaricabile dal portale stesso, da parte dell'Azienda. Quando arriva la nota di credito si considera concluso l'iter del rimborso per quel paziente e per quella terapia.

Nel periodo considerato dal presente progetto è stato richiesto il rimborso per il trattamento di 14 pazienti. Dei PdP generati, 2 sono stati pagati per un valore totale di 12.696,20€; 4 PdP sono stati accolti ma non ancora pagati. Ci sono 8 RdR ancora in valutazione da parte dell'Azienda, per cui non è presente un PdP.

A fronte di una spesa complessiva per i medicinali onco-ematologici prescritti nella AO Ordine Mauriziano nel periodo considerato di 6.513.591€, è stato chiesto il rimborso per il 1,17% di tale valore. Questo dimostra che il lavoro del farmacista, in collaborazione con il clinico per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci, ha permesso di trattare il paziente con la terapia più appropriata per la sua condizione patologico-clinica.

Però indipendentemente dell'ammontare economico dei rimborsi chiesti, il lavoro del farmacista è stato anche quello di revisionare i casi per i quali i rimborsi erano stati richiesti. Il lavoro effettuato unitamente ai clinici ha permesso di individuare, ove ce ne fossero, i fattori che potevano essere considerati predisponenti ai fallimenti terapeutici. Ciò ha permesso di aumentare ancora di più l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci, infatti grazie al lavoro di revisione le richieste di rimborso fatte nel periodo considerato ammontano ad un totale minore rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente.

### ***Conclusioni***

Il lavoro di verifica e monitoraggio delle prescrizioni dei medicinali onco-ematologici sotto monitoraggio AIFA ha permesso non solo di assicurare lo standard di appropriatezza prescrittiva ma anche di richiedere, nel caso di fallimenti terapeutici, il rimborso dei trattamenti effettuati in base agli accordi negoziali, evitando così perdite e sprechi di denaro da parte del SSN. Questo progetto ha quindi promosso la sostenibilità economica all'interno dell'Azienda (Spending Review, Decreto Balduzzi, Patto della Salute 2014), perché il 99% circa dell'importo speso per la dispensazione dei farmaci onco-ematologico sotto

monitoraggio era appropriata (non sono state fatte richieste di rimborso per fallimento terapeutico).

Per il futuro sarebbe auspicabile che questa stretta collaborazione tra clinico e farmacista nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, venga attuata anche in altri ambiti in cui si utilizzano i farmaci sottoposti a monitoraggio. Il fine ultimo resta garantire che il paziente riceva il trattamento più appropriato per la sua condizione patologica e quindi di allocare nel modo migliore le risorse economiche a disposizione.

IL DIRETTORE  
S.C. FARMACIA OSPEDALIERA  
(Dr.ssa Annalisa Gasco)



Dr.ssa Simona Masucci  
Specializzanda SSFO - Torino

